

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 885 243**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2018** **PCT/US2018/035270**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018** **WO18222795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2018** **E 18733083 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.06.2021** **EP 3630752**

54 Título: **Compuestos que contienen nitrógeno sustituido**

30 Prioridad:

01.06.2017 IN 201711019293

06.02.2018 IN 201811004486

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.12.2021

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

YADAV, NAVNATH DNYANOBA;
BHIDE, RAJEEV S.;
BORA, RAJESH ONKARDAS;
GUNAGA, PRASHANTHA;
PANDA, MANORANJAN;
PRIESTLEY, ELDON SCOTT y
RICHTER, JEREMY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 885 243 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que contienen nitrógeno sustituido

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional india N.º 201811004486, presentada el 6 de febrero de 2018, y la solicitud provisional india N.º 201711019293, presentada el 1 de junio de 2017.

- 10 La presente invención se refiere en general a compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno sustituido útiles como inhibidores de la actividad del canal ROMK. En el presente documento se proporcionan compuestos que contienen nitrógeno sustituido, composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para su uso. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la actividad del canal ROMK, incluyendo enfermedades cardiovasculares.

Antecedentes

- 20 El canal de potasio de la médula externa renal (ROMK (forma siglada de *renal outer medullary potassium*, Kir1.1) es un canal rectificador de K⁺ interno débil con un papel clave en la reutilización y secreción renal de K⁺ (Ho *et al.*, Nature, 1993, 362, 31-38; Shuck *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, 1994, 269(39), 24261-24270; Lee y Hebert, American Journal of Physiology-Renal Physiology, 1995, 268(6), F1124-F1131; Lu *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277, 37881-37887; y Hebert *et al.*, Physiological Reviews, 2005, 85:319-371). En la rama ascendente gruesa (RAG) de una nefrona, la actividad del canal ROMK proporciona el gradiente de K⁺ necesario para la reabsorción de Na y Cl por el cotransportador de Na⁺- K⁺- 2Cl⁻ (NKCC2). En el túbulo contorneado distal (TCD) y el conducto colector cortical (CCC), los canales ROMK forman la principal ruta secretora para el K⁺ y, como un resultado, desempeñan un papel importante en la homeostasis del K⁺ en condiciones fisiológicas (Welling y Ho, American Journal of Physiology Renal Physiology, 2009, 297(4): F849-F863).

- 30 Varias líneas de evidencia indican que la inhibición de la actividad del canal ROMK da como resultado natriuresis, diuresis y tensión arterial reducida. Por lo tanto, la inhibición de ROMK puede ofrecer un mecanismo novedoso de regulación de la tensión arterial y la diuresis en pacientes que padecen hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o cualquier otra enfermedad edematosa. La actividad del transportador NKCC2 está estrechamente relacionada con la actividad de ROMK en la región de la RAG y la pérdida homocigótica de mutaciones de función en ROMK en los seres humanos da como resultado un fenotipo de enfermedad (pérdida renal de sales, niveles aumentados de aldosterona, alcalosis metabólica, reducción de la tensión arterial) muy similar al de las mutaciones homocigóticas de NKCC2, pero con una hipopotasemia más leve (Simon *et al.*, Nature Genetics, 1996, 14: 152-156). Además, los seres humanos a los que se les han identificado mutaciones heterocigóticas de ROMK procedentes del Framingham Heart Study presentaban tensión arterial reducida (Ji *et al.*, Nature Genetics, 2008, 40(5): 592-599). De manera similar a la genética humana, la genética del ratón también respalda el papel de ROMK en la reabsorción de Na⁺ en el riñón y en la regulación general de la tensión arterial (Lu *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277, 37881-37887; y Lorenz *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277: 37871-37880). Adicionalmente, se ha demostrado que el bloqueo farmacológico del canal ROMK induce natriuresis y diuresis en ratas con una dosis única y en perros con una dosis única y prolongada (Tang *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 2013, 23: 5829-5832; Garcia *et al.*, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2014, 348: 153-164; Walsh *et al.*, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015, 6: 747-752; y Dajee *et al.*, Circulation, 2014, 130: A12397). Dado que el canal ROMK también está implicado en la regulación de la secreción neta de K⁺ en la parte distal de la nefrona, se cree que la inhibición de ROMK en esta región mitigará la pérdida de K⁺ y la hipopotasemia asociadas con los diuréticos del asa y tiacídicos. El antagonismo de ROMK agudo o prolongado (hasta 122 días) no conduce a caliuresis o hipopotasemia en perros (García *et al.*, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2014, 348: 153-164; Walsh *et al.*, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015, 6: 747-752; Dajee *et al.*, Circulation, 2014, 130: A12397). En conjunto, estos datos sugieren que la inhibición de ROMK puede producir una eficacia diurética equivalente o mejor que la de los diuréticos de asa actualmente disponibles y con una incidencia potencialmente menor de hipopotasemia.

- 55 El documento WO 2015/095097 divulga compuestos útiles como inhibidores de ROMK. Otras publicaciones que divulgan compuestos útiles como inhibidores de ROMK incluyen los documentos WO 2010/129379, WO 2010/136144, WO 2012/058116, WO 2012/058134, WO 2013/028474, WO 2013/039802, WO 2013/062892, WO 2013/062900, WO 2013/066714, WO 2013/066717, WO 2013/066718, WO 2013/090271, WO 2014/015495, WO 2014/018764, WO 2014/085210, WO 2014/099633, WO 2014/126944, WO 2014/150132, WO 2015/017305, WO 2015/065866, WO 2015/095097, WO 2015/100147, WO 2015/105736, WO 2016/008064, WO 2016/010801, WO 2016/010802, WO2016/060941, WO2016/065582, WO2016/065602, WO2016/065603, WO2016/069426, WO2016/069427, WO2016/069428, WO2016/069430, WO2016/091042, WO2016/122994, WO2016/127358, WO2016/130444, CN105693706 y WO2016/091042.

- 65 A la vista de las numerosas afecciones que se ha contemplado que pueden beneficiarse del tratamiento que implica

la inhibición de ROMK, es evidente de inmediato que los nuevos compuestos capaces de inhibir a ROMK y los métodos de uso de estos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia diversidad de pacientes.

- 5 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos que se ha descubierto que son inhibidores eficaces de ROMK.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de ROMK y son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y el estímulo de la diuresis o la natriuresis.

- La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

- La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

- 20 La presente invención también proporciona un método para la inhibición de ROMK que comprende administrar a un hospedador que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

- 25 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular que comprende administrar a un hospedador que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

- 30 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular que comprende administrar a un hospedador que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, ya sea solo o en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más de otros agentes. Una realización proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular. En particular, las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, hipertensión, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, sobrecarga de volumen posoperatoria, edema idiopático, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar arterial, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, e insuficiencia renal aguda.

- 40 Una realización proporciona un método para estimular la diuresis o la natriuresis.

- La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en terapia.

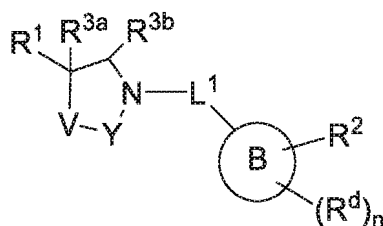
- 45 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o el estímulo de la diuresis o la natriuresis. La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica en un kit con instrucciones para el uso del compuesto o composición.

- 50 La presente invención también proporciona procedimientos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

- 55 Estas y otras características de la invención se expondrán más adelante.

Descripción detallada

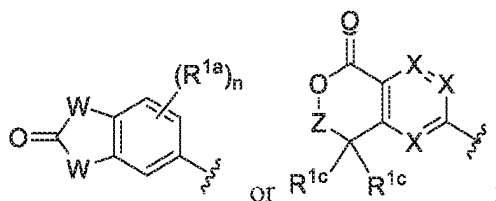
- 60 El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I):



(I)

o estereoisómero, tautómero, sal, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

5 R^1 es:



cada W es independientemente NR^{1b} u O;

Z es un enlace o CHR^{1d} ;

X es independientemente N o CR^{1a} , en donde X es N solo en 0, 1 o 2 posiciones;

cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, -OH, -CN, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} ;

cada R^{1b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , cicloalquilo C_{3-6}

R^{1c} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{1d} es H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

Y es $-C(R^6)_2$, $-C(R^6)_2-C(R^6)_2$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-C(R^6)_2$, $-C(R^6)_2-C(=O)-$ o $-SO_2-$;

V es $-O-$, $-NR^4$, $-CR^5R^5$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ o $-C(=O)-$; en donde si V es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ o $-C(=O)-$, entonces Y no es $-SO_2-$, y en donde si V es $-O-$, $-S-$ o NR^4 , entonces Y no es $C(R^6)_2$, y en donde si V es $-S(O)-$, $-SO_2-$ o $C(=O)-$, entonces Y no es $-C(=O)-$, $-C(=O)-C(R^6)_2$;

L^1 es $-C(R)_2$, $-C(=O)-$ o $-C(R)_2-C(R)_2$; en donde R es independientemente H, F, OH, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxialquilo C_{1-3} o fluoroalquilo C_{1-3} ; en donde R no es -OH o F si está unido a un átomo de carbono que es adyacente a un átomo de nitrógeno;

el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirrolidinilo o imidazolidinilo, R^2 es un arilo C_{6-10} o un anillo heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heterociclo contiene opcionalmente una sustitución oxo, el arilo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} es independientemente OH, =O, CN, halo, alquilo C_{1-4} , deuteroalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , deuteroalcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$, $C(=O)$ alquilo C_{1-4} , SO_2R^e , $NR^{4b}SO_2R^{4b}$ o un heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en donde el heterociclo contiene opcionalmente una sustitución oxo y está sustituido con 0-3 R^{2b} ;

R^{2b} es independientemente alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} ;

R^{3a} es H, halo, OH, CN, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , en donde si V es $-O-$, $-NR^4$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ o $-C(=O)-$, entonces R^{3a} no es halo, en donde si V es $-O-$, $-NR^4$, $-S-$, entonces R^{3a} no es OH, CN; R^{3b} es H, =O, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 es H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , CO_2R^{4a} , $C(=O)R^{4a}$, SO_2R^{4a} , $C(=O)NOO^bR^{4b}$, $SO_2N(R^{4b}R^{4b})$ u OH;

R^{4a} es alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} o un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en donde el arilo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4c} ;

R^{4b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} o un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N;

como alternativa, dos R^{4b} , junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N;

R^{4c} es independientemente H, F, Cl o alquilo C_{1-3} ;

R^5 es independientemente H, F, OH, alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , $NR^{5b}R^{5b}$ u $O-R^{5c}$, o dos R^5 son =O; en donde si un R^5 es F, OH o

$\text{NR}^{5b}\text{R}^{5b}$, entonces el otro R^5 no es OH o $\text{NR}^{5b}\text{R}^{5b}$.

R^{5b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, SO_2R^a o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$;

como alternativa, dos R^{5b} , junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

R^{5c} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$;

R^6 es independientemente H, OH, F, alquilo C_{1-3} , deuteroalquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , hidroxideuteroalquilo C_{1-3} , alcoxialquilo C_{1-3} o fluoroalcoxialquilo C_{1-3} o $\text{NR}^{6b}\text{R}^{6b}$; en donde si un R^6 en un átomo de carbono es F, OH o $\text{NR}^{6b}\text{R}^{6b}$, entonces el otro R^6 en el mismo átomo de carbono no es OH o $\text{NR}^{6b}\text{R}^{6b}$.

R^{6b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, SO_2R^a o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$; como alternativa, dos R^6 junto con el mismo átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

R^a es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

R^b es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} o un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

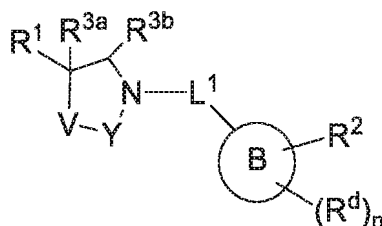
como alternativa, dos R^b junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3-6 miembros, que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

cada R^d es independientemente H, F, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , halo, OH, =O, CN, OCF_3 , OCHF_2 , CHF_2CF_3 o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$;

cada R^e es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{2-3} , alcoxialquilo C_{2-3} , arilo C_{6-10} o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

como alternativa, 2 R^e junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros, que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; y
n es 0, 1 o 2.

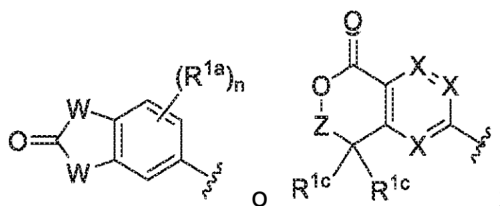
El otro aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o estereoisómero, tautómero, sal, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

R^1 es:



cada W es independientemente NR^{1b} u O;

Z es un enlace o CHR^{1d} ;

X es N o CR^{1a} , en donde X es N solo en 0, 1 o 2 posiciones;

cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, -OH, -CN, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} ;

cada R^{1b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{1c} es H, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{1d} es H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

V es -O-, $-\text{NR}^{4-}$, $-\text{CR}^{5b}\text{R}^{5b}$, -S-, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$; en donde si V es -O-, -S-, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$, entonces Y no es $-\text{SO}_2-$, y en donde si V es -O-, -S- o NR^{4-} , entonces Y no es $\text{C}(\text{R}^6)_2$;

Y es $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{C}(\text{R}^6)_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{R}^6)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{C}(=\text{O})-$ o $-\text{SO}_2-$;

L^1 es $-\text{C}(\text{R})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R})_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R})_2-$ o $-\text{C}(\text{R})_2\text{C}(\text{R})_2-$; en donde R es independientemente hidrógeno,

F, OH, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃; en donde R no es -OH o F si está unido a un átomo de carbono que es adyacente a un átomo de nitrógeno:

el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, oxazolilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, triazinilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, bezoxazolilo, bezotiazolilo, benzofuranilo o benzotiofenilo.

R² es un arilo C₆₋₁₀ o un anillo heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heterociclo contiene opcionalmente una sustitución oxo, el arilo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es independientemente OH, =O, CN, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, C(=O)NOO^bR^{4b}), C(=O)alquilo C₁₋₄, SO₂R^e, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en donde el heterociclo está sustituido con 0-3 R^{2b};

R^{2b} es independientemente alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆;

R^{3a} es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, en donde si V es -O-, -NR⁴⁻-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -C(=O)-, entonces R^{3a} no es halo;

R^{3b} es H, OH, CN, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₂₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃, CO₂R^{4a}, C(=O)R^{4a}, SO₂R^{4a}, C(=O)NOO^bR^{4b}) o SO₂N(R^{4b}R^{4b});

R^{4a} es alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N, en donde el arilo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4c};

R^{4b} es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N,

como alternativa, dos R^{4b}, junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, o N;

R^{4c} es independientemente H, F, Cl o alquilo C₁₋₃;

R⁵ es independientemente H, F, OH, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆ o NR^{5b}R^{5b};

R^{5b} es independientemente H, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, C(O)R^a, SO₂R^a o C(O)NR^bR^b;

como alternativa, dos R^{5b}, junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, deuterioalquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxideuterioalquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃ o fluoroalcoxialquilo C₁₋₃;

como alternativa, 2 R⁶ unidos al mismo átomo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

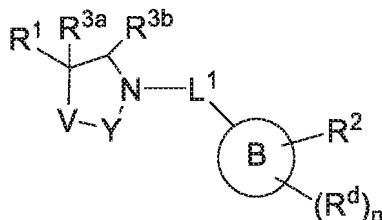
R^a es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N;

R^b es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N;

cada R^d es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃, halo, OH, =O, CNOCF₃, OCHF₂, CHF₂ y CF₃; cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; y

n es 0, 1 o 2.

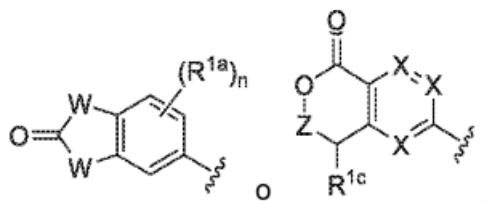
En otro aspecto, la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o estereoisómero, tautómero, sal, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

R¹ es:



cada W es independientemente NR^{1b} u O;

Z es un enlace o CHR^{1d};

X es N o CR^{1a}, en donde X es N solo en 0, 1 o 2 posiciones;

cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃;

cada R^{1b} es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1c} es H, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1d} es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

V es -O-, -NR⁴-, -CR⁵R⁵-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -C(=O)-; en donde si V es -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -C(=O)-, entonces Y no es -SO₂, y en donde si V es -O-, -S- o NR⁴, entonces Y no es C(R⁶)₂;

Y es -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(=O)-, -C(=O)-C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(=O)- o -SO₂-;

L¹ es -C(R)₂-, -C(=O)-, -C(R)₂-CH₂-, -CH₂-C(R)₂- o -C(R)₂-C(R)₂-; en donde R es independientemente hidrógeno, F, OH, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃; en donde R no es -OH o F si está unido a un átomo de carbono que es adyacente a un átomo de nitrógeno;

el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, oxazolilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, triazinilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, bezoxazolilo, bezotiazolilo, benzofuranilo o benzotiofenilo.

R² es un arilo C₆₋₁₀ o un anillo heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde el heterociclo contiene opcionalmente una sustitución oxo, el arilo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es independientemente OH, =O, CN, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, C(=O)N(R^{4b}R^{4b}), C(=O)alquilo C₁₋₄, SO₂R^e, o un heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en donde el heterociclo está sustituido con 0-3 R^{2b};

R^{2b} es independientemente alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆;

R^{3a} es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, en donde si V es -O-, -NR⁴-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -C(=O)-, entonces R^{3a} no es halo;

R^{3b} es H, OH, CN, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₂₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃, CO₂R^{4a}, C(=O)R^{4a}, SO₂R^{4a}, C(=O)NOO^bR^{4b}) o SO₂N(R^{4b}R^{4b});

R^{4a} es alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N, en donde el arilo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4c};

R^{4b} es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N,

como alternativa, dos R^{4b}, junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S, o N;

R^{4c} es independientemente H, F, Cl o alquilo C₁₋₃;

R⁵ es independientemente H, F, OH, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆ o NR^{5b}R^{5b};

R^{5b} es independientemente H, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, C(O)R^a, SO₂R^a o C(O)NR^bR^b;

como alternativa, dos R^{5b}, junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃ o fluoroalcoxialquilo C₁₋₃;

como alternativa, 2 R⁶ unidos al mismo átomo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

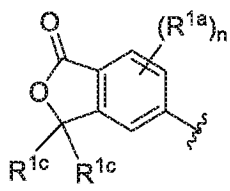
R⁸ es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N;

R^b es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N;

cada R^d es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃, halo, OH, =O, CNOCF₃, OCHF₂, CHF₂ y CF₃; cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; y n es 0, 1 o 2.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R^1 es:



cada R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} ; R^{1c} es H, deuterio, alquilo C_{1-2} , o cicloalquilo C_{3-6} ; n es cero, 1 o 2.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R^2 es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazolono, pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2-onilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazolilo, benzo[d][1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[d]imidazolilo, imidazolilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tetrazolilo, 1,2,4-triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2-onilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirrolopiridinilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a} .

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: el Anillo B es piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, oxazolilo o piridazinilo.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

V es $-O-$, $-NR^4-$, $-CR^5R^5-$ o $-C(=O)-$;

en donde si V es $-O-$ o NR^4 , entonces Y no es $C(R^6)_2$;

Y es $-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-C(R^6)_2-$ o $-C(R^6)_2C(=O)-$;

L^1 es $-C(R)_2-$, $-C(=O)-$ o $-CH_2-C(R)_2-$; en donde R se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, OH, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxialquilo C_{1-3} o fluoroalquilo C_{1-3} .

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

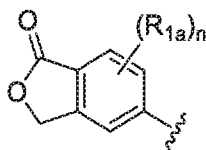
R^2 es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2(1H)-onilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiofenilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a} ; y

R^{2a} es OH, =O, CN, halo, SO_2 alquilo C_{1-4} , oxazolidin-2-ona sustituida con 0-1 R^{2b} ;

R^{2b} es alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} .

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R^1 es



R^{1a} es H o -CH₃.

5 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

el Anillo B es piridinilo, triazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo o pirrazolilo; y

10 R² es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, imidazolilo, pirrazolilo, triazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a}.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

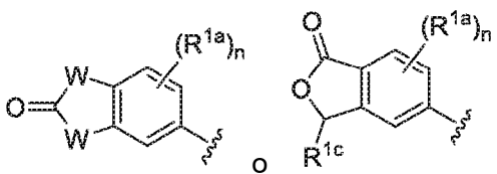
V es -O-, -NR⁴- o -CR⁵R⁵-;

Y es -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂- o -C(R⁶)₂-;

20 L¹ es -C(R)₂-; en donde R se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, OH, alquilo C₁₋₃, hidroalquilo C₁₋₃, alcohalquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃; y

R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: R¹ es:



un W es NR^{1b} y el otro W es O;

30 cada R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1b} es H, alquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃;

R^{1c} es H, alquilo C₁₋₂, o cicloalquilo C₃₋₆;

n es cero, 1 o 2.

35 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R² es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazolono, pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2-onilo, 1H-pirazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazolilo, benzo[d][1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[d]imidazolilo, imidazolilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tetrazolilo, 1,2,4-triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2-onilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a}.

45 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinonilo, 1,2-dihidro-3H-pirazol-3-onilo, 1H-1,2,3-triazolilo, pirazinilo o piridazinilo, u oxazolilo.

50 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrazolilo, indolilo, indazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinonilo, 1,2-dihidro-3H-pirazol-3-onilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, pirazinilo o piridazinilo, u oxazolilo.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 5 el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirrolidinilo, oxazolonilo, oxazolidinonilo, pirazolinonilo, imidazolidinilo, imidazonilo, pirrolidinonilo, pirimidinonilo, piridazinonilo o piridinonilo.

- 10 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:
el Anillo B es pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo o imidazonilo.

- 15 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

V es -O-, -NR⁴-, -CR⁵R⁵- o -C(=O)-;

en donde si V es -O- o NR⁴, entonces Y no es C(R⁶)₂;

- 20 Y es -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(=O)-, -C(=O)-C(R⁶)₂- o -C(R⁶)₂-C(=O)-;

L¹ es -C(R)₂-, -C(=O)- o -CH₂-C(R)₂-; en donde R se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, OH, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃.

- 25 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R² es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2(1H)-onilo, 1H-pirazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiofenilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a}; y

R^{2a} es OH, =O, CN, halo, SO₂alquilo C₁₋₄, oxazolidin-2-ona sustituida con 0-1 R^{2b};

R^{2b} es alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃.

- 35 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

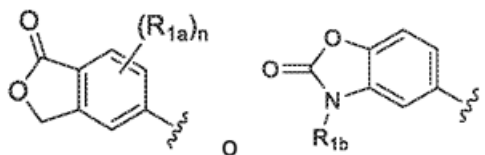
R² es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2(1H)-onilo, 1H-pirazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiofenilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a}; y

R^{2a} es OH, =O, CN, halo, alquilo C₁₋₄, SO₂alquilo C₁₋₄, oxazolidin-2-ona sustituida con 0-1 R^{2b};

R^{2b} es alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃.

- 45 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 50 R¹ es



- 55 y
R^{1a} es H o -CH₃.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 60

el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo o pirrazolilo, indazolilo; y
 R^2 es fenilo, indolilo, piridinilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, piridin-2(1H)-onilo o indazolilo.

- 5 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 10 R^2 es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2(1H)-onilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiofenilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a} ; y
 R^{2a} es OH, =O, CN, halo, SO_2 alquilo C_{1-4} , oxazolidin-2-ona sustituida con 0-1 R^{2b} ; y
 R^{2b} es alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} .

- 15 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 20 V es -O-, -NR⁴- o -CR⁵R⁵-;
Y es -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(=O)-, -C(=O)-C(R⁶)₂- o -C(R⁶)₂-C(=O)-;
L¹ es -C(R)₂-, -C(=O)- o -CH₂-CH(R)-; en donde R se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, OH, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxialquilo C_{1-3} o fluoroalquilo C_{1-3} ; y
 R^6 es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-4} .

- 25 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 30 V es -O-, -NR⁴- o -CR⁵R⁵-;
Y es -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂- o -C(R⁶)₂-;
L¹ es -C(R)₂-; en donde R se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, OH, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxialquilo C_{1-3} o fluoroalquilo C_{1-3} ; y
 R^6 es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-4} .

- 35 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: R^6 es independientemente H o alquilo C_{1-3} ; o R^6 es independientemente H o metilo; o R^6 es metilo.

- 40 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 45 R^{2a} es OH, =O, CN, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o fluoroalcoxi C_{1-4} . Como alternativa, R^{2a} es OH, =O, CN, halo, SO_2 alquilo C_{1-4} , oxazolidin-2-ona sustituida con 0-1 R^{2b} ;
 R^{2b} es alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} .

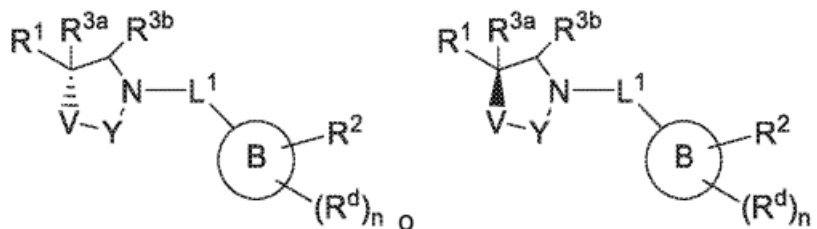
- 50 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 55 R^4 es H, alquilo C_{1-3} , CO_2R^{4a} , $C(=O)R^{4a}$, SO_2R^{4a} , $C(=O)N(R^{4b}R^{ab})$, $SO_2N(R^{4b}R^{4b})$;
 R^{4a} es alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^{4b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^5 es independientemente H, F, OH, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , $NR^{5b}R^{5b}$;
 R^{5b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , $C(O)R^a$, SO_2R^a o $C(O)NR^bR^b$.

- 60 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

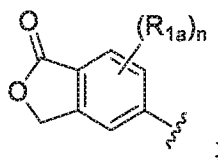
- 65 R^4 es H, alquilo C_{1-3} , CO_2R^{4a} , $C(=O)R^{4a}$, SO_2R^{4a} , $C(=O)N(R^{4b}R^{ab})$, $SO_2N(R^{4b}R^{4b})$;
 R^{4a} es alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^{4b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^5 es independientemente H, F, OH, alquilo C_{1-3} .

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



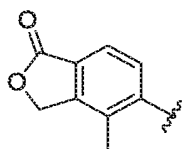
En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R¹ es



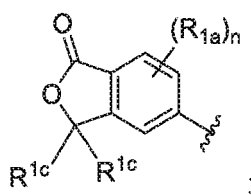
y R^{1a} es H o -CH₃; o

R¹ es



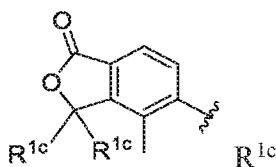
En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R¹ es



y R^{1a} es H o -CH₃; y R^{1c} es independientemente H o deuterio; o

R¹ es

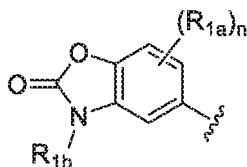


es independientemente H o deuterio.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por

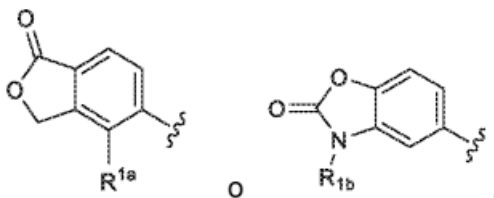
cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:
 R^{3a} y R^{3b} son H.

- 5 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:
 R_1 es



En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R_1 es



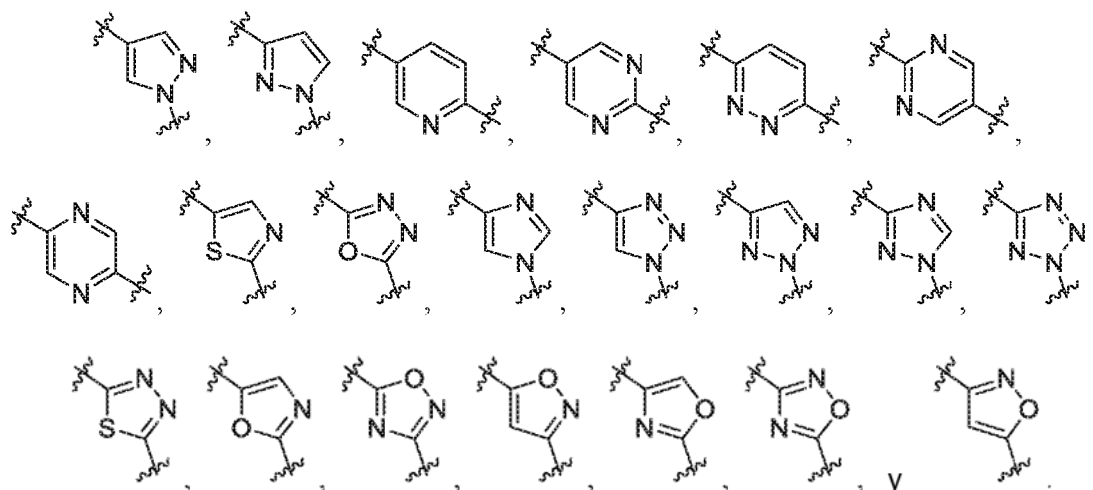
R^{1a} es H o $-CH_3$; R_{1b} es H o $-CH_3$; L_1 es un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2OH)-$ o $-CH(OH)CH_2-$.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: R^{1a} es H, F, alquilo C_{1-3} o CF_3 ; o R^{1a} es H.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: cada R^{1b} es independientemente H o alquilo C_{1-3} ; o cada R^{1b} es H.

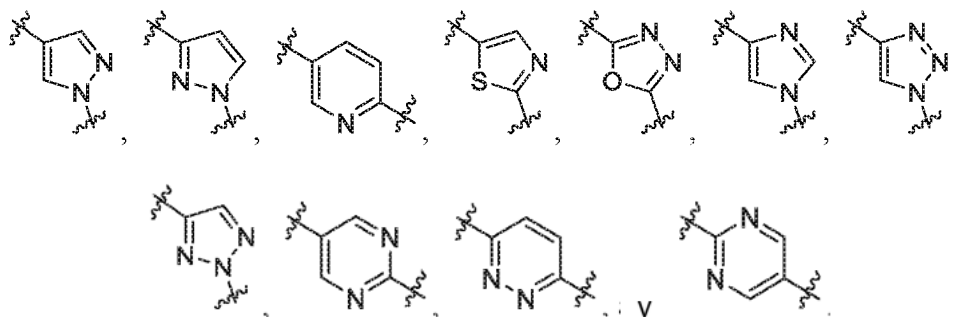
En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

el Anillo B es



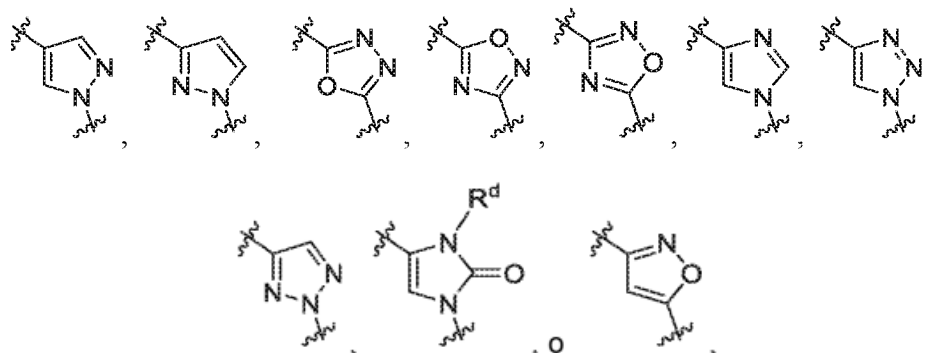
En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

5 el Anillo B es



10 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

15 el Anillo B es



20 cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^d .

En un noveno aspecto de la invención, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

25 el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, pirrazolilo o indazolilo; y

R^2 es fenilo, indolilo, piridinilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, piridin-2(1H)-onilo o indazolilo.

30 En un noveno aspecto de la invención, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

35 el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, pirrazolilo, triazolilo o indazolilo; y

R^2 es fenilo, indolilo, piridinilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, piridin-2(1H)-onilo o indazolilo.

En otro aspecto de la invención, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

40 el Anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxadiazolilo, pirrazolilo o triazolilo.

En otro aspecto de la invención, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

45 R^2 es fenilo, imidazolilo, piridinilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, piridin-2(1H)-onilo, pirazinilo, pirrazolilo, pirrazolopirimidinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo o triazolilo.

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por

cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: R^{2a} es CN, halo o alquilo C_{1-4} .

5 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

R^{2a} es OH, =O, CN, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , SO_2R^e u oxazolidin-2-ona sustituida con 0-1 R^{2b}

10 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

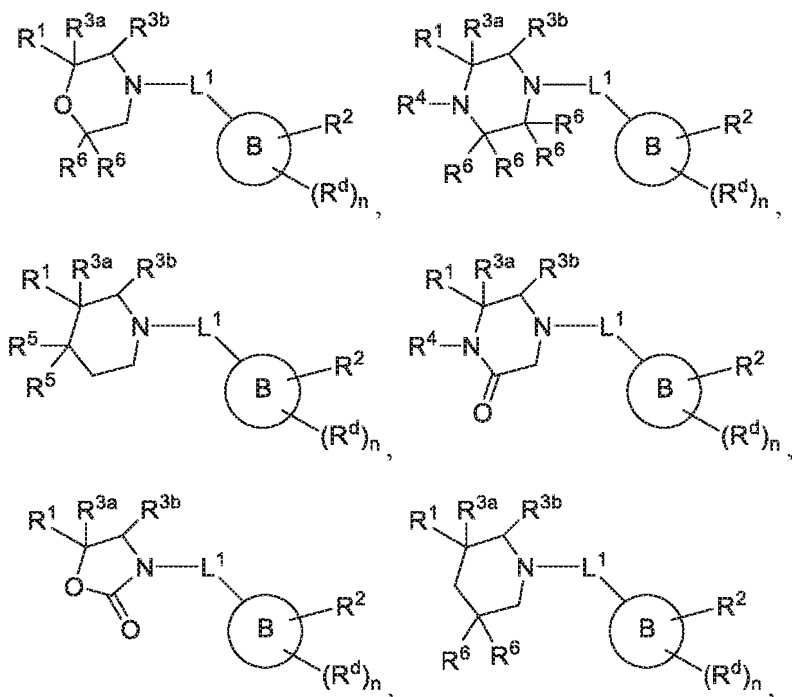
15 R^{2a} es independientemente OH, =O, CN, halo, alquilo C_{1-4} , deuteroalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , deuteroalcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , $C(=O)N(R^{4b}R^{4b})$, $C(=O)$ alquilo C_{1-4} , SO_2R^e , $NR^{4b}SO_2R^{4b}$ o un heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en donde el heterociclo que contiene opcionalmente una sustitución oxo está sustituido con 0-3 R^{2b} ; como alternativa, dos R^{2a} en átomos adyacentes se unen para formar $-O-CH_2-O-$ o $-O-CF_2-O-$;

20 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

25 L^1 es $-CH_2-$, $-C(=O)-$ o $-CH_2-CH(R)-$; en donde R se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, OH, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxialquilo C_{1-3} o fluoroalquilo C_{1-3} ; o

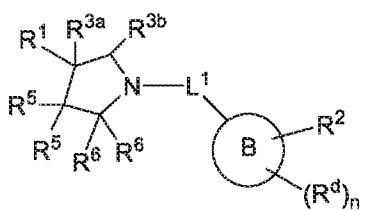
L^1 es $-CH_2-$, $-C(=O)-$ o $-CH_2-CH(R)-$; en donde R se selecciona independientemente entre hidrógeno u OH; o L^1 es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$.

30 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde el compuesto de fórmula (I) es:

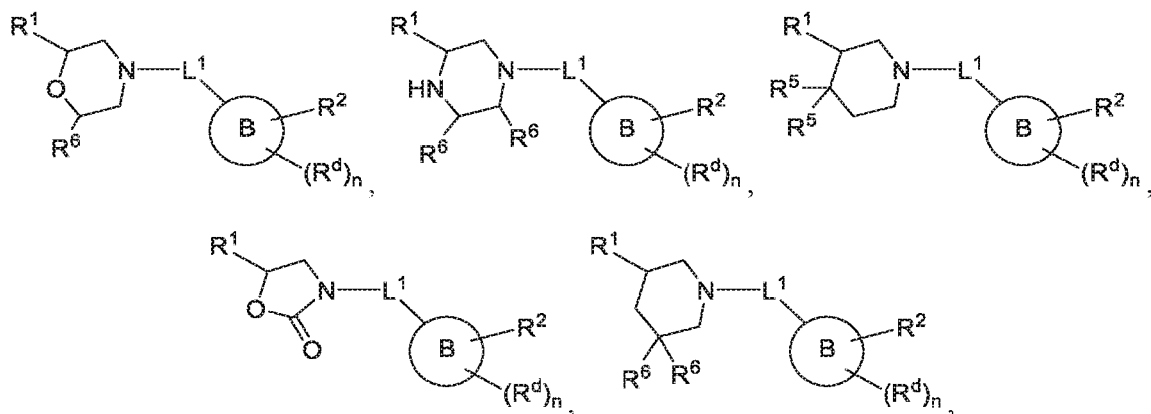


o

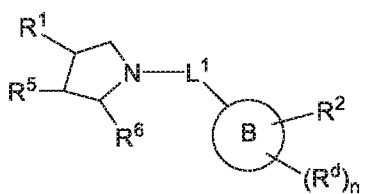
40



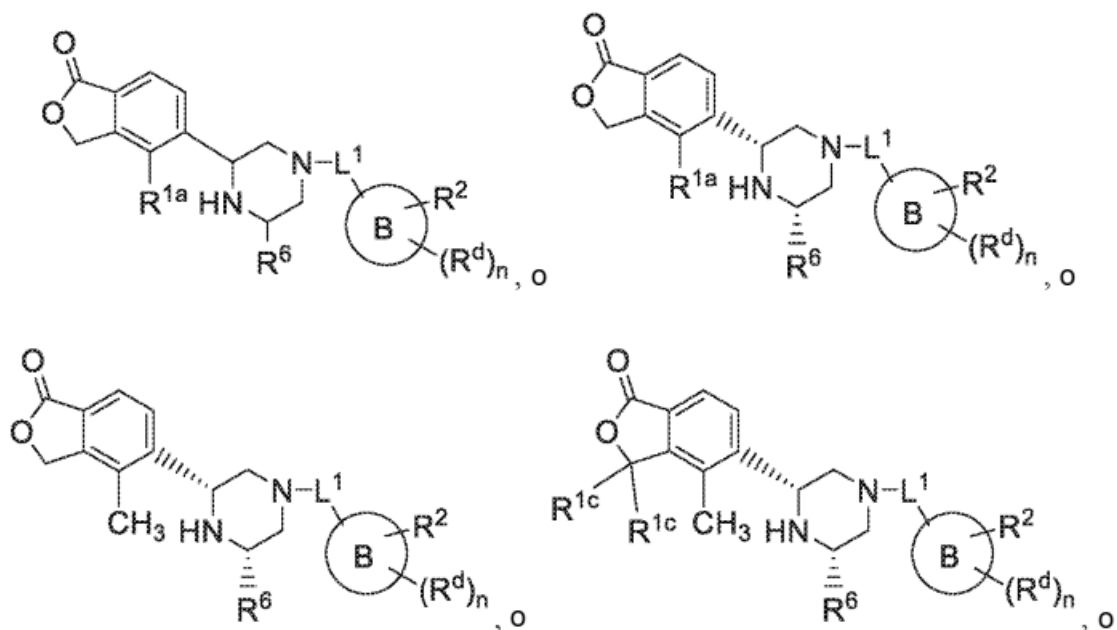
En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde el compuesto de fórmula (I) es:



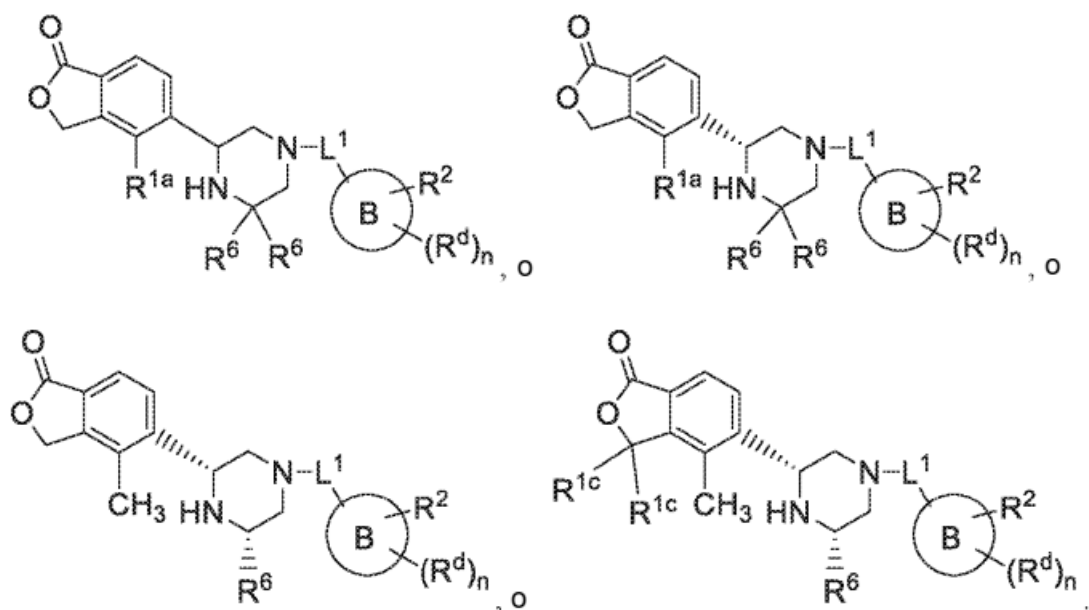
10 y



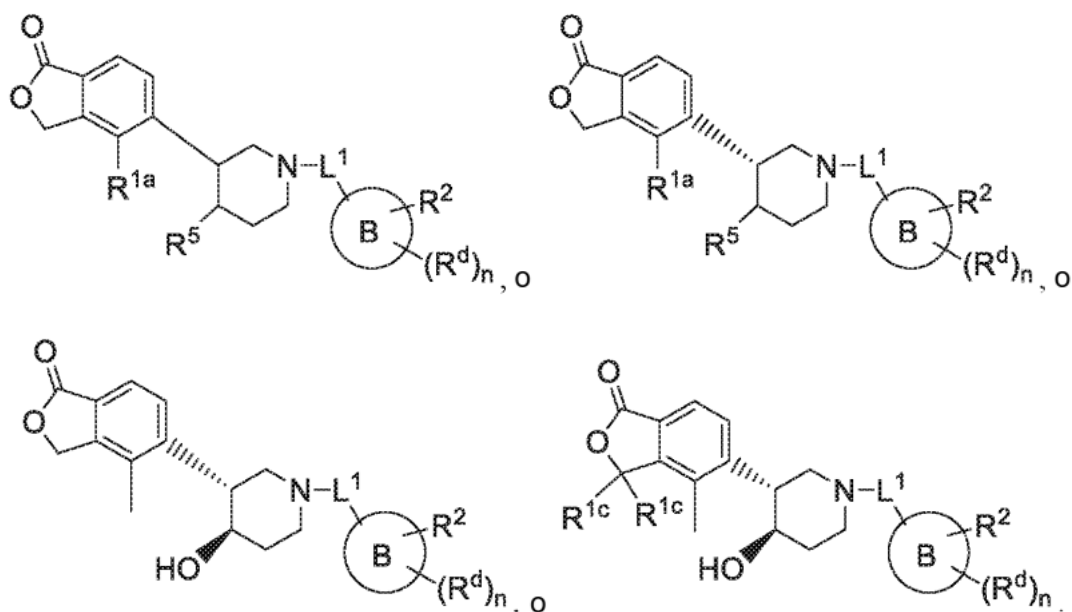
15 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde el compuesto de fórmula (I) es:



20



- 5 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde el compuesto de fórmula (I) es:



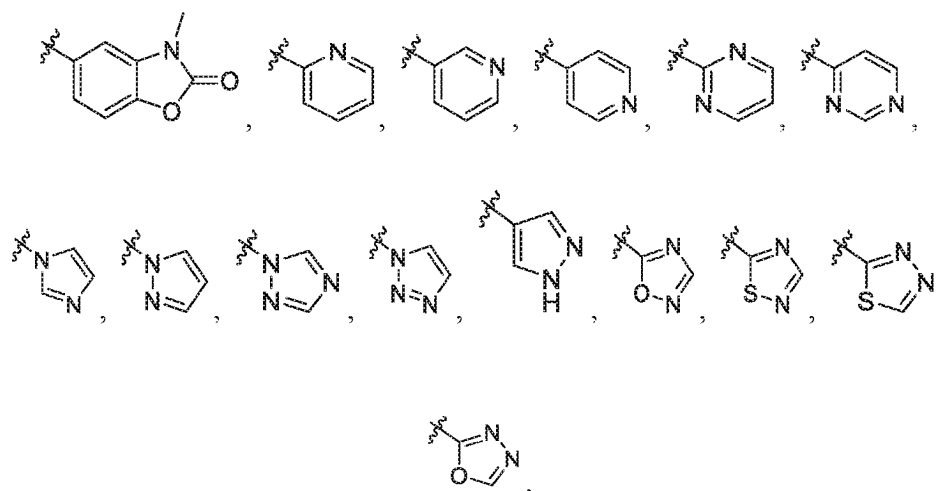
10

- En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

- 15 R^2 es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2(1H)-onilo, 1H-pirazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, 1H-imidazolilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinilo, 1H-pirrolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, 1H-tetrazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a} .

- 20 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

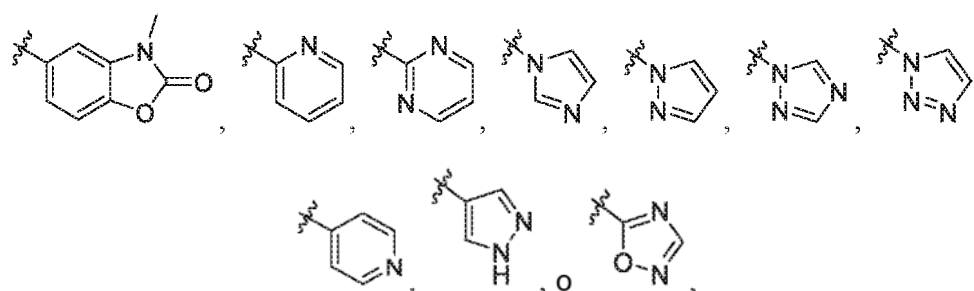
R^2 es fenilo,



o

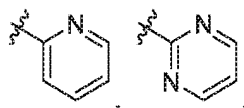
estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a} (según lo permita la valencia).

- 10 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: R^2 es fenilo,



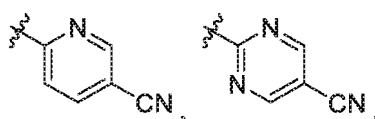
estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a} (según lo permita la valencia).

- 20 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: R^2 es fenilo,



estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a} (según lo permita la valencia).

- 30 En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: R^2 es fenilo,



estando cada uno sustituido con 0-2 R^{2a} (según lo permita la valencia).

En otro aspecto, se divulgan compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones y aspectos, incluyendo sales, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde: los compuestos se seleccionan entre los Ejemplos.

En otro aspecto, se divulga una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera uno o más compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe por cualquiera de las otras realizaciones, aspectos o ejemplos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, se describe un método para el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos que pueden modularse por la inhibición de ROMK, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describen por cualquiera de las otras realizaciones, aspectos o ejemplos, en donde la enfermedad o trastorno se trata promoviendo la diuresis o la natriuresis.

En otro aspecto, se describe un método para el tratamiento o profilaxis de una o más enfermedades o trastornos que pueden modularse por la inhibición de ROMK, en donde el compuesto de cualquiera de las realizaciones se administra junto con al menos un agente terapéutico de otro tipo.

En otro aspecto, se divulga un método para el tratamiento o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describen por cualquiera de las otras realizaciones o aspectos, en donde la enfermedad o trastorno se trata promoviendo la diuresis o la natriuresis, o para trastornos asociados a ROMK.

En otro aspecto, se divulga un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos, en donde el compuesto de cualquiera de las realizaciones se administra junto con al menos un agente terapéutico de otro tipo. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos representados o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de compuestos dentro del alcance de los ejemplos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento de hipertensión o insuficiencia cardíaca para pacientes que necesitan diuresis o natriuresis.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento de hipertensión.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento de hipertensión, hipertensión idiopática, hipertensión refractaria y/o hipertensión pulmonar.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento de insuficiencia cardíaca.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento de edema, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética y/o insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

La presente invención se puede llevar a cabo de otras formas específicas sin alejarse de su esencia o atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Definiciones

Los expertos habituales en la materia pueden comprender con más facilidad las características y ventajas de la invención tras la lectura de la descripción detallada a continuación. Ha de apreciarse que determinadas características de la invención que, con fines de claridad, se han descrito anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. En cambio, diferentes características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, se pueden combinar también para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como ilustrativas o preferidas pretenden ser de ejemplo y no limitantes.

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I); y dos o más compuestos de fórmula (I).

Salvo que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

10 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos), ya sea de manera individual o como parte de un grupo más grande.

15 A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la materia puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables. Cuando la definición de un sustituyente representa más de un sustituyente, cada sustituyente se selecciona independientemente entre los otros sustituyentes.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,

20 

se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

25 Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

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

30 El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "oxo" se refiere al grupo =O.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, y de 1 a 4 átomos de carbono, y pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etil butilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos representativos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CCl₃, -CFCl₂ y -CH₂CF₃.

El término "fluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃ y -CH₂CF₃.

El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁₋₄.

55 El término "cicloalquilo", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de una molécula de hidrocarburo monocíclico o policíclico, no aromático, mediante eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₆" representa grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

El término "alcoxi", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi (-OCH₃). Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₃" representa grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono.

- 5 Los términos "haloalcoxi" y "-O(haloalquilo)" representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₄" pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃ y C₄.

- 10 Los términos "fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo tal como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "fluoroalcoxi C₁₋₄" pretende incluir grupos fluoroalcoxi C₁, C₂, C₃ y C₄.

- 15 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de átomos obtenidos a partir de una molécula que contiene un anillo o anillos aromáticos mediante la eliminación de un hidrógeno que está unido al anillo o anillos aromáticos, que contiene de 4 a 10 o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo que tienen dos o más anillos deben incluir solamente anillos aromáticos. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. El anillo arilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

- 20 El término "bencilo", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo. El anillo fenilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

- El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N).

- 25 Los términos "heterociclilo" o "heterociclo", como se usan en el presente documento, se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, saturados, parcialmente saturados y aromáticos, sustituidos y sin sustituir, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), en los que dicho heteroátomo contiene un anillo que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener otros heteroátomos o solo átomos de carbono; y pueden estar saturados, parcialmente saturados o ser aromáticos. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible en el grupo heterociclo. El término "heterociclilo" incluye grupos "heteroarilo". Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido con =O (oxo).

- 40 El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros, aromáticos, sustituidos y sin sustituir, que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomo preferentemente 1,2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan el grupo bicíclico son aromáticos y pueden contener otros heteroátomos o solo átomos de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo bicíclicos y tricíclicos deben incluir solamente anillos aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes.

- Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

- Los grupos heteroarilo bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo y pirrolipiridilo.

- 60 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin producir una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth *et al.*, cap. 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. cap. 5, págs. 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de Fórmula (I), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 99 % de un compuesto de fórmula (I) ("sustancialmente puro"), la cual se usa o se formula después tal como se describe en el presente documento. El presente documento contempla también dichos compuestos de fórmula (I) "sustancialmente puros" como parte de la presente invención.

En algunos casos, los compuestos de la fórmula I y/o los ejemplos del presente documento pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la fórmula I y/o ejemplos del presente documento incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique otra cosa. El término "sal" o "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Los zwitteriones (sales internas) se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento (y pueden formarse, por ejemplo, cuando los sustituyentes R comprenden un resto ácido tal como un grupo carboxilo). También se incluyen en el presente documento sales de amonio cuaternario tales como sales de alquilamonio. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en donde el compuesto precursor se modifica elaborando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

"Sal de adición de base" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de ninguna otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. En un aspecto, son sales inorgánicas las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trietilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. En otro aspecto, son bases orgánicas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trietilamina, dicitohexilamina, colina y cafeína.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado

compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para actuar como un inhibidor para ROMK o eficaces para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares.

En otro aspecto, se divulga un método para el tratamiento o la profilaxis de una o más enfermedades o trastornos que pueden modularse mediante la inhibición de ROMK, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula (I), o compuestos de Fórmula (I) como se describe en cualquiera de las otras realizaciones o aspectos, en donde la enfermedad o trastorno se trata mediante el estímulo de la diuresis o la natriuresis.

En otro aspecto, se divulga un método para el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos que pueden tratarse mediante el estímulo de la diuresis o la natriuresis, en donde las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, hipertensión, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, sobrecarga de volumen posoperatoria, edema idiopático, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar arterial, insuficiencia cardíaca hipertensión resistente, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero tiene predisposición a la patología, pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Se pretende que los compuestos de la presente invención incluyan todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos, tanto si esos isótopos se encuentran en su abundancia natural como si están enriquecidos a un nivel mayor que su abundancia natural. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero distintos números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Por ejemplo, el metilo ($-\text{CH}_3$) incluye también grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$, $-\text{CHD}_2$ o $-\text{CH}_2\text{D}$.

Los compuestos en conformidad con la Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, lo que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o de la cantidad de compuesto de Fórmula (I) a administrar.

También se incluye dentro de la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y uno o más transportadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en el presente documento materiales "transportadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, vía mucosa o vía parenteral, incluyendo por vía intravascular, vía intravenosa, vía intraperitoneal, vía subcutánea, vía intramuscular y vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el transportador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla de transportadores puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse como un comprimido. La composición farmacéutica puede administrarse, por ejemplo, como una forma farmacéutica oral o una infusión.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y de otros factores, pero, puede determinarse utilizando métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, suministrarse por vía oral mediante cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, tabletas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las

composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Para proporcionar preparaciones farmacéuticamente de sabor agradable, una composición farmacéutica en conformidad con la invención puede contener al menos un agente seleccionado de agentes edulcorantes, agentes

5 saborizantes, agentes colorantes, emolientes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración,

10 tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil pirrolidona y goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Adicionalmente, un comprimido puede estar sin recubrir o puede recubrirse por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable, o retrasar la desintegración y absorción del principio activo en el tubo gastrointestinal, manteniendo

15 así los efectos del principio activo durante un período más prolongado. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales de retardo de tiempo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y celulosa acetato butirato.

Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un transportador soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso,

25 tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa, incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinil pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileño con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo,

30 heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente edulcorante, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura; y alcohol cetílico. Para proporcionar una suspensión oleosa de sabor agradable, pueden añadirse a la suspensión oleosa al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento, y/o al menos un agente saborizante. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo,

45 un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un agente de dispersión y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes de dispersión, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como ya se ha descrito anteriormente. Los conservantes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes; y gentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede proporcionarla, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación,

60
65

por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilén sorbitán. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Además, se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin el estabilizante (o estabilizantes) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente saborizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales muy conocidos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, vía subcutánea y/o vía intramuscular mediante cualquier forma inyectable adecuada y farmacéuticamente aceptable. Las formas inyectables de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles, utilizando uno o más de los transportadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección como una composición con transportadores adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, como disolvente o medio de suspensión se utilizan convencionalmente aceites no volátiles estériles. Para este fin puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de los inyectables.

Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse en conformidad con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butano diol; y puede prepararse una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tal como, por ejemplo, aceites no volátiles estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, forma siglada de *self-emulsifying drug delivery systems*) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices poliméricas de suministro similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. Además, pueden utilizarse de manera ventajosa ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, para potenciar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en una envoltura o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias incluyendo el compuesto de Fórmula (I). La envoltura puede, por ejemplo, comprender papel metálico o de plástico, tal como una envoltura de tipo blíster. La envoltura o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

5 Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse en conformidad con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluidos seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como
10 conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones. Adicionalmente, pueden prepararse comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

15 Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de la presente invención, dependen de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria utilizando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 0,0025 y
20 aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y muy preferentemente de entre aproximadamente 0,005 y 10 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

25 Con fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos
30 pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado de cualquier transportador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento, y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes y aromatizantes) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

45 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende que el artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto de envase que indique que la composición farmacéutica se puede utilizar para el tratamiento de un trastorno cardiovascular, de la diuresis y/o la natriuresis. En otra realización, el prospecto de envase indica que la composición farmacéutica puede utilizarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular, de la diuresis y/o la natriuresis. El artículo de fabricación puede comprender, además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) están ubicados dentro del
50 segundo recipiente y el componente (c) está ubicado dentro o fuera del segundo recipiente. Ubicado dentro del primer y segundo recipientes significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo utilizado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual/a granel. Se pretende que el primer
60 recipiente cubra un frasco, tarro, vial, bote, jeringuilla, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno utilizado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto de envase. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cajas de cartón, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsitas y sacos. El prospecto de envase puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, una grapa u otro

método de unión, o puede estar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto de envase está ubicado en el exterior del segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, se prefiere que el prospecto de envase esté unido físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, una grapa u otro método de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

El prospecto de envase es un rótulo, una etiqueta, un indicador u otra hoja escrita que proporcione información referente a la composición farmacéutica ubicada dentro del primer contenedor. La información descrita normalmente la determinará el organismo regulador de la zona en que se va a vender el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto de envase describe específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto de envase puede fabricarse de cualquier material en el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto de envase es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con reverso adhesivo) sobre el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

UTILIDAD

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de ROMK. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la inhibición de ROMK.

Los compuestos descritos en el presente documento están destinados al tratamiento y/o la profilaxis de cualquier trastorno que se beneficie de una excreción aumentada de agua y sodio del organismo, o para cualquier paciente que necesite diuresis o natriuresis. Los trastornos específicos incluirían cualquier forma de hipertensión o insuficiencia cardíaca (descompensada aguda y crónica, diastólica y sistólica). Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los compuestos se usarían para tratar la insuficiencia cardíaca descompensada aguda para reducir el edema y otros síntomas y/o para superar la resistencia a otras clases de diuréticos, o para acortar la estancia hospitalaria. Los compuestos también podrían utilizarse en la insuficiencia cardíaca después del alta hospitalaria o durante la terapia crónica para tratar los síntomas y reducir las recurrencias de descompensaciones agudas e ingresos hospitalarios. Otros trastornos para los que un diurético o natriurético o ambos tendrían un beneficio terapéutico o profiláctico incluyen la sobrecarga de volumen posoperatoria, cualquier estado edematoso, incluyendo el edema idiopático, hipertensión pulmonar incluyendo hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Los compuestos en conformidad con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas dolencias humanas. Los compuestos en conformidad con la presente invención pueden ser beneficiosos ya sea como terapia independiente o en combinación con otras terapias que podrían proporcionar terapéuticamente un mayor beneficio. Las dolencias para las que los compuestos de la presente invención podrían ser beneficiosos incluyen enfermedades cardiovasculares; y el estímulo de la diuresis o la natriuresis.

Una realización proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular. En particular, las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, hipertensión, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, sobrecarga de volumen posoperatoria, edema idiopático, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar arterial, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda. Por ejemplo, en el método de la presente realización puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar un trastorno.

Una realización proporciona un método para el estímulo de la diuresis o la natriuresis.

Pueden administrarse uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales en combinación con los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo cualquier otro diurético de cualquier otra clase de diuréticos (tiacidas, del asa, ahorradores de potasio, osmótico, inhibidores de la anhidrasa carbónica, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides), inhibidores de acetilcolinesterasa, bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de los receptores duales de angiotensina e inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de aldosterona, péptidos natriuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, relaxina o miméticos de relaxina, cardiotónicos, vasodilatadores periféricos o antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Una realización proporciona los compuestos de Fórmula (I) para su uso en terapia. En la presente realización, el uso en terapia puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular. En la presente realización, el uso para la fabricación de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la diuresis o la natriuresis.

- 5 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la actividad ROMK con valores de CI_{50} de menos de $10\text{ }\mu\text{M}$, por ejemplo, de $0,001$ a menos de $10\text{ }\mu\text{M}$, medido por el ensayo de flujo de talio. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la actividad ROMK con valores de CI_{50} de menos de $1\text{ }\mu\text{M}$, por ejemplo, de $0,001$ a menos de $1\text{ }\mu\text{M}$. Otros compuestos inhiben la actividad ROMK con valores de CI_{50} de 100 nM y menos, por ejemplo, de 1 a 100 nM .
- 10 Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I), como se especifica a continuación en la sección de "Ejemplos", se han probado en uno o más de los ensayos descritos a continuación.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

- 15 Lo siguiente son las definiciones de los símbolos usados.

Ar	Arilo
ACN	Acetonitrilo
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Eterato de trifluoruro de boro
CH_2Cl_2	Diclorometano
CHCl_3	Cloroformo
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CD_3OD	Metanol deuterado
DCM	Diclorometano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
$\text{DMSO-}d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU	(hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio)
HCl	Ácido clorhídrico
HCOOH	Ácido fórmico
HCOONH_4	Formiato de amonio
KI	Yoduro de potasio
K_2CO_3	Carbonato de potasio
KOAc	Acetato de potasio
K_3PO_4	Fosfato potásico
LiOH	Hidróxido de litio
Me	Metilo
MeOH	Metanol
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO_3	Bicarbonato sódico
NaNO_2	Nitrito de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	Tiosulfato de sodio
NH_3	Amoníaco
NH_4OAc	Acetato de amonio
Pd/C	Paladio sobre carbono
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
$\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), complejo con diclorometano
POCl_3	Oxicloruro de fósforo
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
XANTPHOS	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
IPA	Alcohol isopropílico
DEA	Dietilamina
STAB	Triacetoxiborohidruro sódico

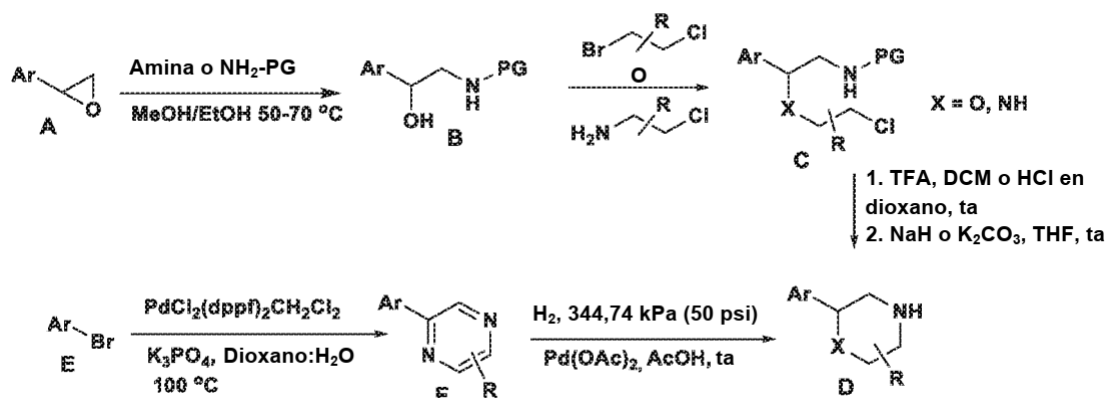
SÍNTESIS:

Puede encontrarse un compendio particularmente útil para los métodos de síntesis que puede ser aplicable a la preparación de compuestos de la presente invención en Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York (1989). Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

- 5 Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis que se describen a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe reconocer fácilmente un experto en la materia. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse métodos alternativos.

15 También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene *et al.* (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley y Sons (1991)).

Esquema 1:

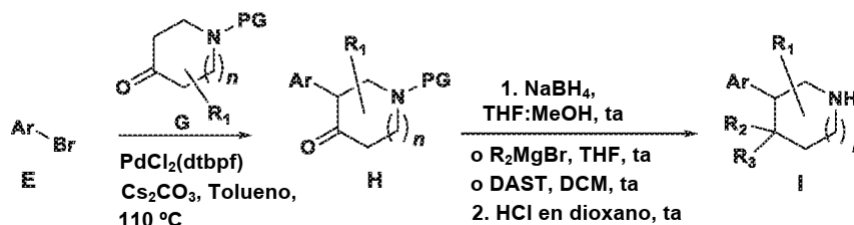


20 Pueden sintetizarse intermedios de fórmula general **D** de acuerdo con el **Esquema 1**.

25 Los epóxidos sustituidos (**A**) se convirtieron en (**B**) por reacción con la amina apropiada. **B** se sometió a reacciones de alquilación, acilación o inversión de Mitsunobu con las alquilaminas apropiadamente sustituidas o haluros de alquilo/acilo para generar (**C**). El compuesto **C** se desprotegió usando cloroformiato de cloroetilo, TFA o hidrogenación en presencia de Pd/C seguido de ciclación para generar el intermedio (**D**). El intermedio **D** ($X = N$) también se sintetizó por una ruta alternativa usando haluros de arilo apropiadamente sustituidos (**E**), donde **E** se convirtió en (**F**) usando acoplamiento de Suzuki de halo pirazinas apropiadamente sustituidas seguido de reducción de **F** a presión de hidrógeno en presencia de acetato de paladio (II) para generar el intermedio (**D**).

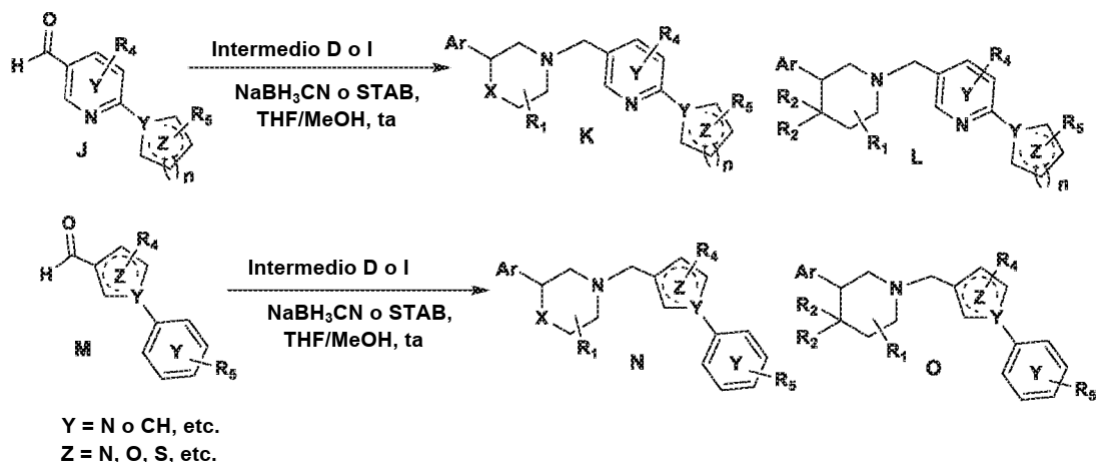
30

Esquema 2:



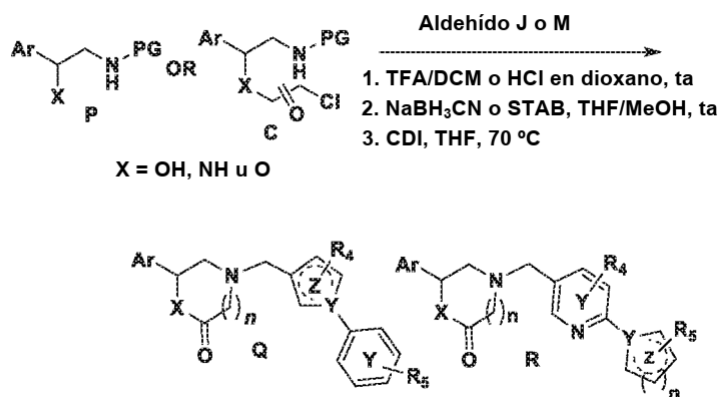
Pueden sintetizarse intermedios de fórmula general **I** de acuerdo con el **Esquema 2**.

35 Los haluros de arilo apropiadamente sustituidos (**E**) se sometieron a la reacción de activación de C-H en presencia de piperidinona/pirrolidinona N-protectora y apropiadamente sustituida para generar **H**. El compuesto **H** se sometió a reducción y/o fluoración seguido de N-desprotección para generar intermedios de fórmula general (**I**).

Esquema 3:

Pueden sintetizarse compuestos de fórmula general K, L, N y O de acuerdo con el **Esquema 3**.

- 5 Los aldehídos J y M se sintetizaron de acuerdo con procedimientos bibliográficos y J y M se sometieron a aminación reductora con reactivos de borano como triacetoxiborohidruro sódico e intermedios apropiadamente sustituidos (D o I) para generar compuestos de fórmula general K, L, N y O.

Esquema 4:

Pueden sintetizarse compuestos de fórmula general Q y R de acuerdo con el **Esquema 4**.

Los intermedios P y C se sintetizaron de acuerdo con procedimientos bibliográficos. Los intermedios P y C se sometieron a desprotección y aminación reductora de la amina desprotegida con aldehídos apropiadamente sustituidos (J o M) en presencia de reactivos de borano como cianoborohidruro sódico seguido de ciclación para generar compuestos de fórmula general Q y R.

Métodos generales:

Los siguientes métodos se usaron en los ejemplos de elaboración, excepto cuando se indique lo contrario.

Métodos de HPLC analítica y HPLC/MS empleados en la caracterización de los ejemplos:

La HPLC/MS analítica de fase inversa se realizó en sistemas Shimadzu LC10AS acoplados con espectrómetros de masas Waters ZMD o un sistema Waters Aquity acoplado con un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ. La LC analítica quiral se realizó en un instrumento Berger Analytical SFC.

Método A: Ascentis Express C18 (2,1 x 50 mm) 2,7 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después 1 minuto mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

Método B: Ascentis Express C18 (2,1 x 50 mm) 2,7 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 % con

acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después 1 minuto mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

- 5 **Método C:** SunFire C18 (4,6 x 150 mm) 5,0 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %; Gradiente: 50-100 % de B durante 15 minutos, después 5 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

- 10 **Método D:** Kinetex, XB C18 (2,6 µm x 75,3 mm); Disolvente A: NH₄CO₂H 10 mM en agua al 98 %, acetonitrilo al 2 %; Disolvente B: NH₄CO₂H 10 mM en agua al 2 %, acetonitrilo al 98 %, Gradiente: 20-100 % de B durante 4 minutos, después 0,6 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

- 15 **Método E:** Sunfire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después 5 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min, UV 254 nm.

- 20 **Método F:** Sunfire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %; Gradiente: 10-100 % de Disolvente B durante 18 minutos, después 5 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

- Método G:** XBridge Fenilo (4,6 x 150 mm) 3,5 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %; Gradiente: 10-100 % de Disolvente B durante 18 minutos, después 5 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

- 25 **Método H:** ZORBAX SB C18 (4,6 x 50 mm) 5,0 micrómetros; Disolvente A: NH₄CO₂H 10 mM en agua al 98 %, acetonitrilo al 2 %; Disolvente B: NH₄CO₂H 10 mM en agua al 2 %, acetonitrilo al 98 %, Gradiente: 30-100 % de B durante 4 minutos, después 0,6 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min, UV 220 nm.

- 30 **Método I:** Acquity BEH C8 (2,1 x 50 mm) 1,7 micrómetros; Disolvente A: acetato de amonio 10 mM en agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %; Disolvente B: acetato de amonio 10 mM en agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, Gradiente: 20-90 % de B durante 1,1 minutos, después 0,7 minutos mantenido en 90 % de B; Flujo: 0,5 ml/min, UV 220 nm.

- 35 **Método J:** Kinetex XB-C18 (3 x 75 mm) 2,6 micrómetros; Disolvente A: HCOOH al 0,1 % en agua; Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 20-90 % de B durante 1,1 minutos, después 0,7 minutos mantenido en 90 % de B; Flujo: 0,5 ml/min, UV 220 nm.

- 40 **Método K:** Kinetex C18 (2,1 x 50 mm) 2,6 micrómetros; Disolvente A: acetato de amonio 5 mM en agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %; Disolvente B: acetato de amonio 5 mM en agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, Gradiente: 20-90 % de B durante 1,1 minutos, después 0,6 minutos mantenido en 90 % de B; Flujo: 0,7 ml/min, UV 220 nm.

- Método L:** Acquity BEH C18 (3 x 50 mm) 1,7 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,1 % en agua, Disolvente B: TFA al 0,1 % en ACN, Gradiente: 20-90 % de B durante 1,0 minutos, después 0,6 minutos mantenido en 90 % de B; Flujo: 0,7 ml/min, UV 220 nm.

- 45 **Método M:** Xbridge Fenilo (21,2 x 250 DI) 5 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,1 % en agua, Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 5-25 % de B durante 1,0 minutos, después 0,6 minutos mantenido en 90 % de B Flujo: 0,7 ml/min, UV 220 nm.

- 50 **Método N:** ZORBAX SB C18 (4,6 x 50 mm) 5,0 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,1 % en agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %; Disolvente B: TFA al 0,1 % en agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

- 55 **Método O:** Acquity UPLC BEH C18 (3 x 50 mm) 1,7 micrómetros; Disolvente A: acetato de amonio 5 mM en agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %; Disolvente B: acetato de amonio 5 mM en agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, Gradiente: 20-90 % de B durante 1,1 minutos, después 0,6 minutos mantenido en 90 % de B; Flujo: 0,7 ml/min, UV 220 nm.

- 60 **Método P:** Kinetex EVO C18 (4,6 x 100 mm) 2,6 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %; Gradiente: 20-100 % de B durante 11 minutos, después 1,5 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min, UV 300 nm.

- Método Q:** Kinetex Bifenilo (4,6 x 11 mm) 2,6 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,05 % en agua; Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 20-100 % de B durante 11 minutos, después 1,5 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min, UV 300 nm.

- 65 **Método R:** XBidge BEH XP C18 (2,1 x 50 mm) 2,5 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,1 % en agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %; Disolvente B: TFA al 0,1 % en agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, Gradiente: 0-100 % de B durante

3 minutos; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

Método S: XBidge BEH XP C18 (2,1 x 50 mm) 2,5 micrómetros; Disolvente A: acetato de amonio 10 mM en agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %; Disolvente B: acetato de amonio 10 mM en agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; Flujo: 1,1 ml/min, UV 220 nm.

Método T: DAD-1 Kinetix bifenilo (4,6 x 100 mm) 2,6 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %; Gradiente: 0-100 % de B durante 12,5 minutos, después 1,5 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min, UV 300 nm.

Método U: DAD-1 Kinetex EVO C18 (4,6 x 100 mm) 2,6 micrómetros; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %; Gradiente: 0-100 % de B durante 12,5 minutos, después 1,5 minutos mantenido en 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min, UV 300 nm.

Métodos de pureza quiral y SFC:

Método I: Lux Amylose 2 (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en n-hexano: EtOH: 5:95, Flujo: 2,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 270 nm.

Método II: Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en n-hexano: EtOH: 5:95, Flujo: 2,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 270 nm.

Método III: Chiralpak IE (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; DEA al 0,2 % en EtOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 220 nm.

Método IV: Chiralcel IE (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en n-hexano: EtOH: 50:50, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 260 nm.

Método V: Chiralpak IB (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,1 % en EtOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 270 nm.

Método VI: Chiralpak ID (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,1 % en EtOH, Flujo: 1,0 ml/min. Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método VII: Chiralpak IF (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en EtOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método VIII: Chiralpak IA (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 4,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 280 nm.

Método IX: Chiralpak ID (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; TEA al 0,2 % en n-hexano: EtOH (10:90) Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método X: Chiralcel OJ-H (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 4,0 ml/min, Temperatura: 30 °C, UV: 296 nm.

Método XI: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,1 % en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método XII: Chiralpak ADH (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH + IPA (1:1), Flujo: 1,2 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 233 nm.

Método XIII: Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,2 ml/min, Temperatura: 23,3 °C, UV: 271 nm.

Método XIV: Chiralpak IB (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método XV: Chiralpak ID (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min. Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método XVI: Lux Amylose 2 (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,1 % en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método XVII: Chiralpak IF (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método XVIII: Chiralpak IE (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; DEA al 0,2 % en MOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 220 nm.

Método XIX: Lux Cellulose 4 (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; DEA al 0,1 % en EtOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 220 nm.

Método XX: Chiralcel OD-H (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 220 nm.

Método XXI: Chiralcel OD-H (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH y ACN (1:1), Flujo: 4,0 ml/min, Temperatura: 30 °C, UV: 290 nm.

Método XXII: Lux Cellulose C2 (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 220 nm.

Método XXIII: Phenomenex IC (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en EtOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método XXIV: Whelk-1(R,R) (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,1 % en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 220 nm.

Método XXV: Cellulose-4 (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; DEA al 0,1 % en ACN, Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 254 nm.

Método XXVI: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; amoniaco al 0,2 % en ACN: MeOH (1:1) Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 220 nm

Método XXVII: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH + ACN (1:1), Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm

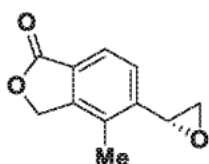
Método XXVIII: Lux cellulose-2 (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 240 nm

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos:

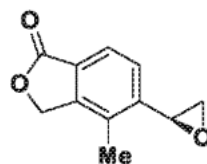
Los espectros de RMN se obtuvieron con espectrómetros de transformada de Fourier Bruker o JEOL funcionado a las siguientes frecuencias: ¹H RMN: 400 MHz o 300 MHz (Bruker). ¹³C RMN: 100 MHz o 75 MHz (Bruker). Los datos espectrales se indican en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, y número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm campo abajo de un patrón interno de tetrametilsilano (unidades δ, tetrametilsilano = 0 ppm) y/o con referencia a picos de disolvente, que en los espectros de ¹H RMN aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD y 7,24 ppm para CHCl₃, y que en los espectros de ¹³C RMN aparecen a 39,7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD y 77,0 ppm para CDCl₃. Todos los espectros de ¹³C RMN fueron desacoplados de protones.

Intermedio 1-I: (R)-4-metil-5-(oxiran-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

Intermedio 1-II: (S)-4-metil-5-(oxiran-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona



Enantiómero-I (1-I)

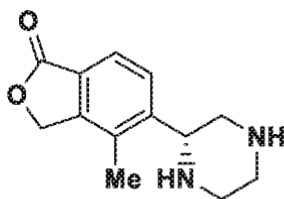


Enantiómero-II (1-II)

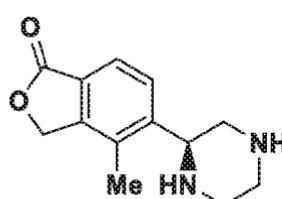
Los dos enantiómeros se sintetizaron de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento WO 2010/129379).

Intermedio 2-I: (R)-4-metil-5-(piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

Intermedio 2-II: (S)-4-metil-5-(piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

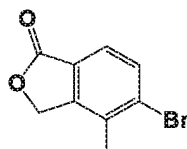


Enantiómero-I (2-I)



Enantiómero-II (2-II)

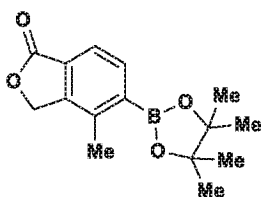
Intermedio 2A: 5-bromo-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (sol. int. PCT 2015095097).

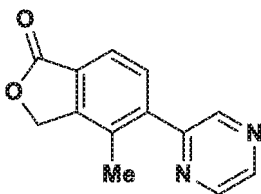
Intermedio 2B:

4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona



Una solución del **Intermedio 2A** (12,50 g, 55,10 mmol), bispinacolatodiboro (20,97 g, 83,00 mmol) y acetato potásico (16,21 g, 165,00 mmol) en dioxano (200 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4,50 g, 5,51 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos y después se calentó a 100 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con n-hexano para obtener el **Intermedio 2B** (8,55 g, 56,70 %) en forma de un sólido de color negro. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,28 - 1,43 (m, 12 H), 2,46 (s, 3 H), 5,41 (s, 2 H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,72 - 7,87 (m, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,43 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 275,1.

Intermedio 2C: 4-metil-5-(pirazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

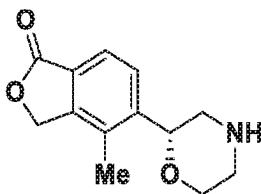


Una solución de 2-cloropirazina (7,94 g, 69,30 mmol), el **Intermedio 2B** (19,00 g, 69,30 mmol) y fosfato potásico tribásico (36,80 g, 173,00 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (100 ml) y H_2O (20 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,83 g, 3,47 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos y después se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través del Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Redisep-330 g, EtOAc al 40 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 2C** (13,00 g, 83,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,77 - 8,87 (m, 1 H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,06 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 227,0.

Intermedio 2-I y 2-II:

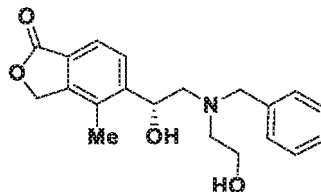
A una solución agitada del **Intermedio 2C** (13,00 g, 57,50 mmol) en ácido acético (150 ml) se le añadió acetato de paladio (II) (1,94 g, 8,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a presión de gas H_2 (344,74 kPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó a presión reducida y el racemato se separó en dos enantiómeros individuales por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Chiralpak ADH (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH + IPA (1:1), Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 23,8 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 2,98 min), designado como **Intermedio 2-I**, se obtuvo (4,00 g, 30,00 %) en forma de un semisólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 2,37 - 2,39 (m, 1 H), 2,57 - 2,68 (m, 2 H), 2,71 - 2,85 (m, 4 H), 2,91 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J = 9,79, 2,76 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). Tiempo de retención de LCMS (*Método-H*) 0,74 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 233,0. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 3,00 min, 99,0 % de ee. SOR: $[\alpha]^{25}_D$ = -52,00 (c 0,05, MeOH). El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 3,90 min), designado como **Intermedio 2-II**, se obtuvo (4,00 g, 30,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 2,37 - 2,39 (m, 1 H), 2,57 - 2,68 (m, 2 H), 2,71 - 2,85 (m, 4 H), 2,91 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J = 9,79, 2,76 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). Tiempo de retención de LCMS (*Método-H*) 3,73 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 233,0. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 3,73 min, 100 % de ee. SOR: $[\alpha]^{25}_D$ = +62,00 (c 0,05, MeOH).

Intermedio 3-I: (R)-4-metil-5-(morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona



Producto intermedio **3A-I**:

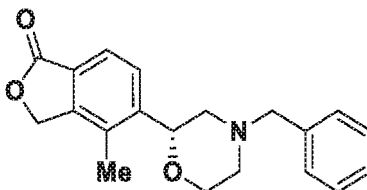
(R)-5-(2-(bencil(2-hidroxi)etil)amino)-1-hidroxi-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



A una solución agitada del **Intermedio 1-I** (1,00 g, 5,26 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió 2-(bencilamino)etanol (0,75 ml, 5,26 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 85 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano (50 ml) para obtener el **Intermedio 3A-I** (1,20 g, 66,90 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,11 (s, 3 H), 2,56 - 2,72 (m, 4 H), 3,40 - 3,53 (m, 3 H), 3,72 (s, 2 H), 4,45 - 4,51 (m, 1 H), 4,98 (dd, *J* = 7,53, 4,52 Hz, 1 H), 5,27 - 5,37 (m, 2 H), 5,75 (s, 3 H), 7,18 - 7,34 (m, 3 H), 7,62 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,48 min, [M+H]⁺ 342,2.

Intermedio 3B-I:

(R)-5-(4-bencilmorfolin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



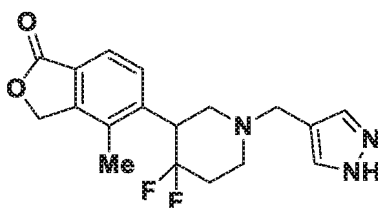
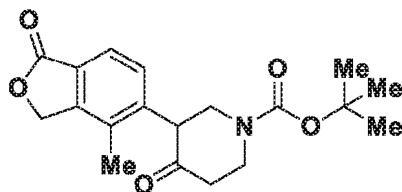
A una solución del **Intermedio 3A-I** (1,20 g, 3,51 mmol) en THF (25 ml) se le añadió tri-*N*-butilfosfina (1,42 g, 7,03 mmol) seguido de DIAD (0,82 ml, 4,22 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Redisep-40 g, EtOAc al 55 %/n-Hexanos) para proporcionar el **Intermedio 3B-I** (0,75 g, 66,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,18 - 2,22 (m, 3 H), 2,23 - 2,28 (m, 1 H), 2,51 - 2,56 (m, 1 H), 2,75 (d, *J* = 12,55 Hz, 1 H), 2,85 (d, *J* = 11,55 Hz, 1 H), 3,55 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H), 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 3,99 (dd, *J* = 11,55, 2,01 Hz, 1 H), 4,82 (dd, *J* = 10,04, 2,51 Hz, 1 H), 5,38 (d, *J* = 2,01 Hz, 2 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,34 (d, *J* = 4,52 Hz, 4 H), 7,58 - 7,70 (m, 2 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,74 min, [M+H]⁺ 324,2.

Intermedio 3-I:

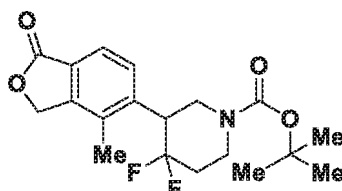
Una solución del **Intermedio 3B-I** (0,75 g, 2,32 mmol) en etanol (50 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min. Se añadió Pd al 10 %/C (0,25 g, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, se diluyó con agua, se neutralizó con NaHCO₃ ac. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Alúmina-24 g, MeOH al 5 %/DCM) para obtener el **Intermedio 3-I** (0,25 g, 46,20 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,45 (d, *J* = 2,51 Hz, 1 H), 2,77 - 2,81 (m, 2 H), 2,93 (dd, *J* = 12,55, 2,51 Hz, 1 H), 3,63 - 3,70 (m, 1 H), 3,90 - 3,95 (m, 1 H), 4,71 (dd, *J* = 10,04, 2,51 Hz, 1 H), 5,39 (d, *J* = 3,01 Hz, 2 H), 7,60 - 7,63 (m, 1 H), 7,66 - 7,69 (m, 1 H), (Protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,89 min, [M+H]⁺ 234,2.

Intermedio 4:

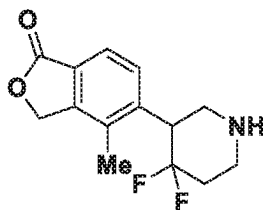
5-(1-((1H-pirazol-4-il)metil)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

**Intermedio 4A:****5 3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Una solución de 5-bromo-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (1,70 g, 7,53 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,50 g, 12,55 mmol) y Cs_2CO_3 (4,91 g, 15,06 mmol) en tolueno (50 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (0,81 g, 1,25 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos y después se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 60 %/n-hexanos) para obtener el **Intermedio 4A** (0,90 g, 20,77 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 - 1,47 (m, 9 H), 2,21 (s, 3 H), 2,39 - 2,48 (m, 1 H), 2,65 - 2,76 (m, 1 H), 3,47 (s a, 2 H), 4,04 - 4,21 (m, 3 H), 5,41 (d, J = 3,01 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,92 min, $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$ 363,2

20 Intermedio 4B: 4,4-difluoro-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada del **Intermedio 4A** (0,05 g, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió DAST (0,19 ml, 1,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó con NaHCO_3 ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-12 g, EtOAc al 35 %/n-hexanos) para obtener el **Intermedio 4B** (0,02 g, 37,60 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 2,12 - 2,19 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 3,09 (s a, 1 H), 3,37 - 3,44 (m, 1 H), 3,60 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 17,07 Hz, 1 H), 4,13 (s a, 1 H), 5,43 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm - 93,57, - 111,02. LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 2,45 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 368,2.

Intermedio 4C:**5-(4,4-difluoropiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona**

A una solución del **Intermedio 4B** (0,24 g, 0,65 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml, 1,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró

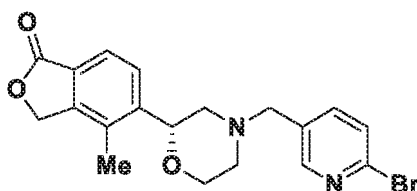
a sequedad y se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml), se basificó con una solución al 10 % de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 4C** (0,12 g, 68,70 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,94 - 2,12 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,76 (td, J = 12,93, 3,26 Hz, 1 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,14 (d, J = 12,05 Hz, 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H), 5,38 - 5,43 (m, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,67 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) (Protón intercambiable no observado). ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm - 88,62, - 110,24. LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,34 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 268,0.

Intermedio 4:

A una solución del **Intermedio 4C** (0,10 g, 0,37 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,030 g, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta mezcla se le añadió NaCNBH_3 (0,071 g, 1,12 mmol) y la agitación se continuó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter dietílico (20 ml) para obtener el **Intermedio 4** (0,08 g, 61,60 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,76 (d, J = 11,04 Hz, 1 H) 2,86 (d, J = 11,55 Hz, 1 H) 3,45 (s, 2 H) 3,65 - 3,80 (m, 2 H) 4,78 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 5,33 - 5,43 (m, 2 H) 7,41 (s a, 1 H) 7,52 - 7,71 (m, 3 H) 12,64 (s a, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,121 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 348,2.

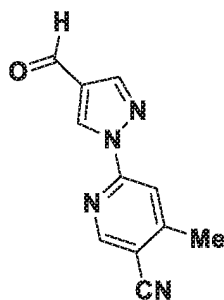
Intermedio 5-I:

(R)-5-(4-((6-bromopiridin-3-il)metil)morfolin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



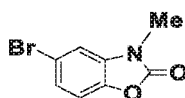
El **Intermedio 5-I** se preparó (0,25 g, 72,30 %) usando un protocolo similar al del **Intermedio 4** y partiendo de 6-bromonicotinaldehído (0,15 g, 0,85 mmol) y el **Intermedio 3-I** LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,68 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 403,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 6: 6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo



A una solución agitada de 1H-pirazol-4-carbaldehído (1,00 g, 10,40 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (2,05 g, 10,40 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (4,31 g, 31,20 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió yoduro de cobre (I) (0,59 g, 3,12 mmol), seguido de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,59 ml, 16,4 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos y se calentó a 110 °C durante 1 h con irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 20-40 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 6** (1,15 g, 52,10 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 8,10 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H). LCMS (*método-D*), tiempo de retención 1,68 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 213,2.

Intermedio 7: 5-bromo-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

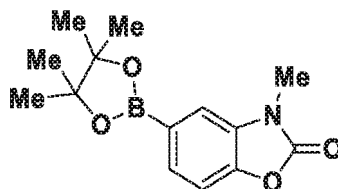


Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (sol. int. PCT 2010130773).

Intermedio 8:

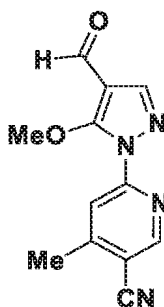
5

3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



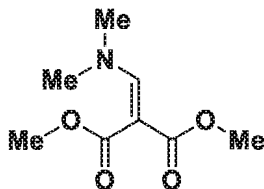
- 10 El **Intermedio 8** se preparó (1,30 g, 59,80 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando el **Intermedio 7** (1,50 g, 6,44 mmol) de una manera similar a la descrita para el **Intermedio 2A**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (s, 12 H), 3,37 (s, 3 H), 7,34 (d, $J = 7,93$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 2 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,79 min, $[\text{M}-\text{H}]$ 292,2 (aducto de agua).

- 15 **Intermedio 9: 6-(4-formil-5-metoxi-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo**



Intermedio 9A: 2-((dimetilamino)metileno)malonato de dimetilo

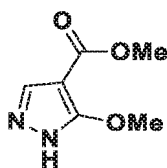
20



- A una solución de malonato de dimetilo (10,00 g, 76,00 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió DMF-DMA (20,27 ml, 151,00 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 9A** (13,00 g, 84,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,92 - 3,07 (m, 6 H), 3,66 - 3,72 (s a, 3 H), 3,74 - 3,79 (s a, 3 H), 7,53 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,63 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 188,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

30

Intermedio 9B: 5-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

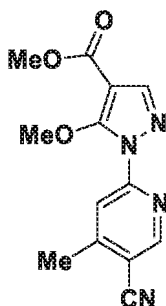


- 35 A una solución del **Intermedio 9A** (13,00 g, 69,40 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (7,29 g, 69,40 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (250 ml) y se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 (0,5 l). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-120 g, EtOAc al 45-50 %/n-hexanos) para obtener el **Intermedio 9B** (2,50 g, 13,14 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,67 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 8,11 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 12,56 (s a, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,48 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 157,0.

5

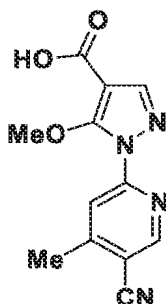
Intermedio 9C: 1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-5-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



10 El **Intermedio 9C** se preparó (0,80 g, 15,42 %) en forma de un sólido de color beige, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 9B** (2,50 g, 16,01 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 7,81 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,81 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 273.

15 **Intermedio 9D:**

ácido 1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-5-metoxi-1H-pirazol-4-carboxílico



20

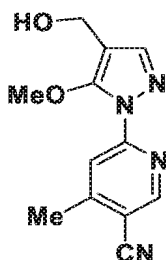
A una solución del **Intermedio 9C** (0,80 g, 2,94 mmol) en THF (25 ml) se le añadió $(\text{CH}_3)_3\text{SiOK}$ (1,50 g, 11,75 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml), se neutralizó con ácido cítrico sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 9D** (0,75 g, 61,30 %) en forma de un sólido de color beige. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 7,86 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 12,37 - 12,91 (s a, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,40 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 259,5.

25

Intermedio 9E:

30

6-(4-(hidroximetil)-5-metoxi-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



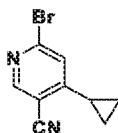
35 A una solución del **Intermedio 9D** (0,75 g, 2,90 mmol) en THF (15 ml) se le añadió TEA (1,21 ml, 8,71 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (0,76 ml, 5,81 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de

vidrio sinterizado y el filtrado se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de NaBH₄ (0,22 g, 5,81 mmol) en agua (2 ml) durante 10 minutos. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 10 % de NaHCO₃ (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 9E** (0,43 g, 53,30 %) en forma de un sólido de color beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,30 (d, *J* = 5,02 Hz, 2 H), 4,97 (t, *J* = 5,52 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,681 min, [M+H]⁺ 245,0.

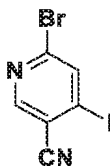
10 Intermedio 9:

A una solución del **Intermedio 9E** (0,40 g, 1,64 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,39 g, 3,28 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la agitación se continuó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se añadió NaHCO₃ al 10 % (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 9** (0,30 g, 68,10 %) en forma de un sólido de color beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 7,91 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 2,13 min, [M+H]⁺ 243,0.

20 Intermedio 10: 6-bromo-4-ciclopropilnicotinonitrilo



25 Intermedio 10A: 6-bromo-4-iodonicotinonitrilo

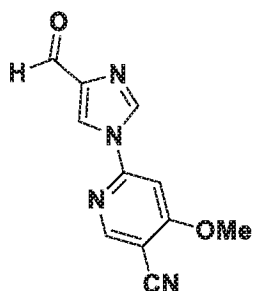


A una solución de diisopropilamina (7,79 ml, 54,60 mmol) en THF (100 ml) se le añadió n-BuLi (21,86 ml, 54,60 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió 6-bromonicotinonitrilo (10,00 g, 54,6 mmol) en THF (20 ml) seguido de yodo (15,26 g, 60,10 mmol) en THF (10 ml) y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con NH₄Cl saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-80 g, EtOAc al 10-15 %/n-Hexanos) para obtener el **Intermedio 10A** (6,50 g, 38,50 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,51 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 10:

A una solución del **Intermedio 10A** (0,60 g, 1,94 mmol) en una mezcla de tolueno (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió ácido ciclopropilborónico (0,20 g, 2,33 mmol) seguido de K₃PO₄ (0,82 g, 3,88 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó durante 15 minutos. Se añadieron acetato de paladio (II) (0,05 g, 0,19 mmol) y triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,39 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos y se calentó a 140 °C durante 1 h en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-12 g, EtOAc al 15-20 %/n-Hexanos) para obtener el **Intermedio 10** (0,10 g, 23,08 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 - 1,02 (m, 1 H), 1,04 - 1,13 (m, 1 H), 1,19 - 1,35 (m, 2 H), 2,05 - 2,21 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,25 min, [M+2H]⁺ 223,0.

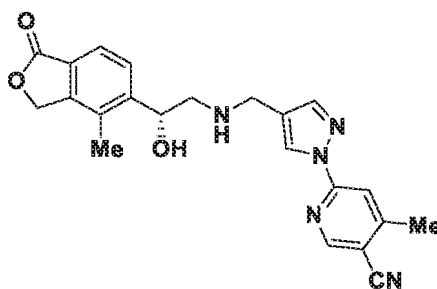
Intermedio 11: 6-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo



A una solución de 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,50 g, 5,20 mmol) y 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo (1,05 g, 6,24 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,08 g, 7,81 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol (2 ml) para obtener el **Intermedio 11** (0,30 g, 25,00 %). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 4,13 (s, 3 H), 7,81 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 8,95 (d, $J = 1,19$ Hz, 1 H), 9,87 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,75 min, $[M+H]^+$ 229,1.

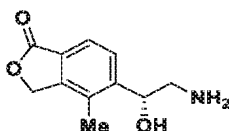
Intermedio 12-I:

(R)-6-(4-(((2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



Intermedio 12A-I:

(R)-5-(2-amino-1-hidroxietil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



A una solución del **Intermedio 1-I** (1,00 g, 5,26 mmol) en MeOH (40 ml) a -10 °C se le purgó el exceso de gas amoníaco y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter (30 ml) para obtener el **Intermedio 12A-I** (0,75 g, 68,80 %). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,52 - 2,56 (m, 1 H), 2,69 (dd, $J = 13,05$, 4,02 Hz, 1 H), 4,80 (dd, $J = 8,03$, 3,51 Hz, 1 H), 5,38 (d, $J = 1,51$ Hz, 3 H), 7,65 (s, 2 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,54 min, $[M+H]^+$ 208,2.

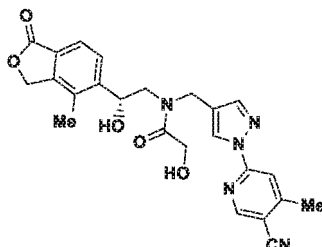
Intermedio 12-1:

A una solución del **Intermedio 6** (0,20 g, 0,94 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió ácido acético (0,08 ml, 1,42 mmol) seguido del **Intermedio 12A-I** (0,23 g, 1,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la reacción se le añadió $NaCNBH_3$ (0,18 g, 2,83 mmol) y la agitación se continuó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se basificó con una solución al 10 % de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC [Luna C18 (250 x 30 DI) 5 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,1 % en H_2O , Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 20-100 durante 14 min, Flujo: 25 ml/min, tiempo de retención 11,16 min, UV 220 nm] para obtener el **Intermedio 12-I** (0,09 g, 22,86 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,28 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,77 - 2,67 (m, 1 H), 3,03 - 2,93 (m, 1 H), 3,62 (m, 2 H), 3,86 (d, $J = 6,00$ Hz, 2 H), 5,10 - 5,03 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 7,80 - 7,74 (m, 3 H), 7,95 (d, $J = 0,80$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 0,80$ Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-H*): tiempo de retención 1,80 min, $[M+H]^+$ 404,2, pureza: 99,7 %. (*Método-C*): tiempo de retención 10,54 min, pureza: 99,70 %. Pureza quiral (*Método-VI*): tiempo de retención

9,44 min, 100 % de ee.

Intermedio 13-I:

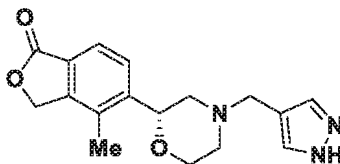
- 5 **(R)-N-((1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)acetamida**



- 10 A una solución agitada del **Intermedio 12-I** (0,23 g, 0,57 mmol) y ácido 2-hidroxiacético (0,05 g, 0,57 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (0,43 g, 1,14 mmol) seguido de DIPEA (0,29 ml, 1,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml), que después se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-
15 12 g, MeOH al 10-12 % en DCM), para obtener el **Intermedio 13-I** (0,15 g, 57,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,21 - 2,35 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 3,14 - 3,29 (m, 1 H), 3,37 - 3,68 (m, 1 H), 4,10 - 4,36 (m, 2 H), 4,41 - 4,78 (m, 3 H), 5,08 - 5,30 (m, 1 H), 5,31 - 5,45 (m, 2 H), 5,66 - 5,92 (m, 1 H), 7,61 - 7,77 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,382 min, [M+H] 462,1, pureza: 98,52 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,372 min, [M+H]
20 462,1, pureza: 99,62 %.

Intermedio 14-I:

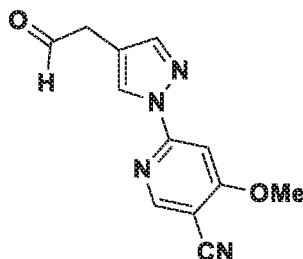
- 25 **(R)-5-(4-((1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona**



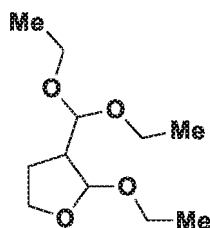
- El **Intermedio 14-I** se preparó (0,75 g, 27,90 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4** y partiendo del **Intermedio 3-I** (2,00 g, 8,57 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 - 1,87 (m, 1 H), 2,11 - 2,20 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,76 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H), 2,86 (d, *J* = 11,55 Hz, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 3,67 - 3,79 (m, 1 H), 3,97 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 5,38 (d, *J* = 2,01 Hz, 2 H), 7,41 (s a, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 12,64 (s a, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-H*): tiempo de retención 0,767 min, [M+H] 314,2.

Intermedio 15: 4-metoxi-6-(4-(2-oxoetil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo

35

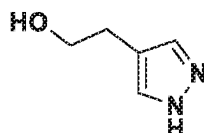


Intermedio 15A: 3-(dietoximetil)-2-etoxitetrahydrofurano



Se añadió FeCl_3 (0,02 g, 0,14 mmol) a un matraz que contenía trietoximatano (23,26 g, 157,00 mmol) y se enfrió a 10 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió gota a gota 2,3-dihidrofurano (10,00 g, 143,00 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1 h, se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 15A** (30,00 g, 96,00 %) en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 - 1,29 (m, 9 H), 1,76 (dd, J = 12,55, 5,52 Hz, 1 H), 1,84 - 2,13 (m, 1 H), 2,29 - 2,57 (m, 1 H), 3,38 - 3,81 (m, 6 H), 3,82 - 4,14 (m, 2 H), 4,33 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 4,88 - 5,09 (m, 1 H).

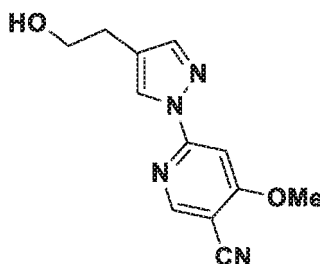
Intermedio 15B: 2-(1H-pirazol-4-il)etanol



A una solución de $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (18,75 g, 179,00 mmol) en una mezcla de agua (50 ml) y etanol (25 ml) se le añadió el **Intermedio 15A** (30,00 g, 137,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió carbonato sódico (30,00 g) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con etanol (100 ml) y se evaporó para obtener el **Intermedio 15B** (15,00 g, 92,00 %) en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,78 (t, J = 6,38 Hz, 2 H), 3,72 (d, J = 7,25 Hz, 1 H), 3,77 - 3,88 (m, 2 H), 7,49 (s, 2 H), 9,52 - 10,74 (m, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,40 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 113,0.

Intermedio 15C:

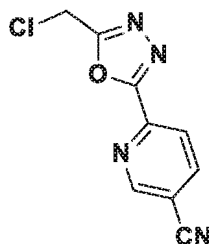
6-(4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo



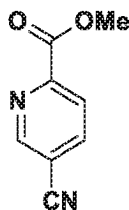
A una solución del **Intermedio 15B** (0,50 g, 4,46 mmol) y 6-bromo-4-metoxinicotinonitrilo (0,95 g, 4,46 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1,54 g, 11,15 mmol) y XANTPHOS (0,52 g, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,41 g, 0,45 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 5 minutos y después calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, MeOH al 2 - 2,5 % en DCM), para obtener el **Intermedio 15C** (0,40 g, 36,70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,65 (t, J = 6,78 Hz, 2 H), 3,61 (td, J = 6,78, 5,02 Hz, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 4,62 - 4,76 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,83 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 245,3.

Intermedio 15:

A una solución agitada del **Intermedio 15C** (0,20 g, 0,82 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,52 g, 1,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 al 10 % (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 15** (0,20 g, 45,32 %). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,95 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 243,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 16: 6-(5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo

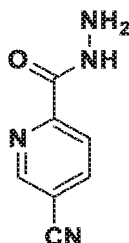
5

Intermedio 16A: 5-cianopicolinato de metilo

- 10 A una solución agitada de 6-bromonicotinonitrilo (3,00 g, 16,39 mmol) en MeOH (80 ml) y DMF (80 ml) se le añadieron PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,68 g, 3,28 mmol) y TEA (5,71 ml, 41,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C en una atmósfera de CO (presión de 344,74 kPa (50 psi)) durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (Redisep- 40,00 g, EtOAc al 60 %/n-Hexanos) para obtener el **Intermedio**
- 15 **16A** (2,25 g, 85,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,93 (s, 3 H), 8,20 (dd, *J* = 8,03, 1,00 Hz, 1 H), 8,54 (dd, *J* = 8,03, 2,01 Hz, 1 H), 9,09 - 9,25 (m, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,70 min, [M+H]⁺ 163,1.

Intermedio 16B: 5-cianopicolinohidrazida

20

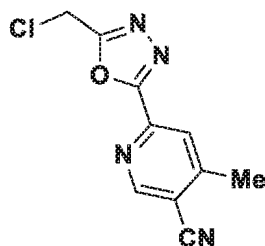


- A una solución agitada del **Intermedio 16A** (2,25 g, 13,88 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió hidrazina hidrato (3,39 ml, 69,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 14 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con EtOH (30 ml) para obtener el **Intermedio 16B** (1,90 g, 84,00 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,68 (d, *J* = 4,02 Hz, 2 H), 7,91 - 8,23 (m, 1 H), 8,42 - 8,61 (m, 1 H), 8,92 - 9,24 (m, 1 H), 10,21 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,45 min, [M+H]⁺ 163,1.

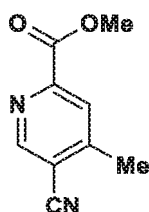
Intermedio 16:

- A una solución agitada del **Intermedio 16B** (1,00 g, 6,17 mmol) en POCl₃ (15 ml) se le añadió ácido 2-cloroacético (0,58 g, 6,17 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 100 °C durante 14 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El POCl₃ se evaporó a presión reducida y la mezcla se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml). La solución ácida se basificó mediante la adición lenta de NaHCO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 20 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 16** (0,25 g, 18,37 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,20 (s, 2 H), 8,38 (dd, *J* = 8,53, 1,00 Hz, 1 H), 8,55 - 8,64 (m, 1 H), 9,24 (dd, *J* = 2,01, 1,00 Hz, 1 H). (*Método-I*): tiempo de retención 0,84 min, [M+H]⁺ 221,4.

Intermedio 17:**6-(5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo**

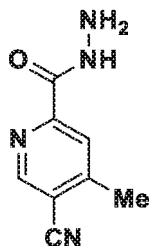


Intermedio 17A: 5-ciano-4-metilpicolinato de metilo



El **Intermedio 17A** se preparó (1,05 g, 39,10 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 16A** y partiendo de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (3,00 g, 15,23 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,85 - 8,33 (m, 1 H), 9,04 (s, 1 H). (*Método-I*): tiempo de retención 0,76 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 177,2.

Intermedio 17B: 5-ciano-4-metilpicolinohidrazida

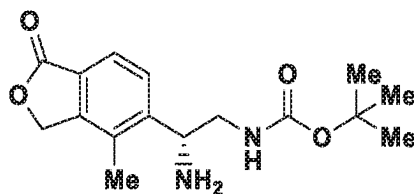


El **Intermedio 17B** se preparó (0,45 g, 82,00 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 16B** y partiendo del **Intermedio 17A** (0,55 g, 3,12 mmol). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 4,67 (s a, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,74 - 9,05 (m, 1 H), 10,15 (s a, 1 H). (*Método-I*): tiempo de retención 0,51 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 177,2.

Intermedio 17:

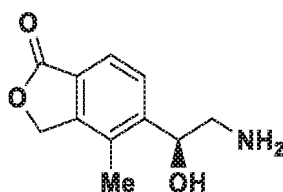
El **Intermedio 17** se preparó (0,20 g, 25,03 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 16** y partiendo del **Intermedio 17B** (0,60 g, 3,41 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,64 (s, 3 H), 5,20 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H). (*Método-I*): tiempo de retención 0,93 min, $[\text{M}-\text{H}]$ 232,9.

Intermedio 18-I: (*R*)-(2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo



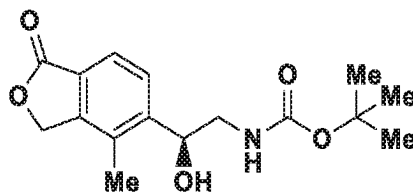
Intermedio 18A-II:

(S)-5-(2-amino-1-hidroxietil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



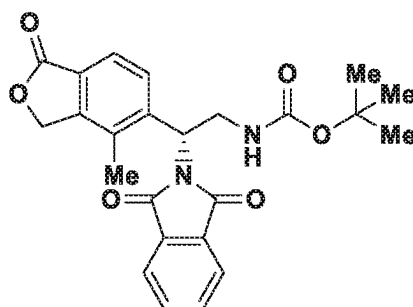
El **Intermedio 18A-II** se preparó (40,00 g, 68,80 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 12A-I** y partiendo del **Intermedio 1-II** (40,00 g, 210,00 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,52 - 2,56 (m, 1 H), 2,69 (dd, J = 13,05, 4,02 Hz, 1 H), 4,80 (dd, J = 8,03, 3,51 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 1,51 Hz, 3 H), 7,65 (s, 2 H). (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,54 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 208,2.

Intermedio 18B-II: (S)-2-(2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo



Una solución agitada del **Intermedio 18A-II** (40,00 g, 145,00 mmol) en DCM (400 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TEA (60,50 ml, 434,00 mmol) seguido de BOC₂O (40,30 ml, 174,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-750 g, MeOH al 2 % en cloroformo) para obtener el **Intermedio 18B-II**: (48,00 g, 80,00 %) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H), 2,29 (s, 3 H), 2,96 (ddd, J = 13,70, 7,90, 6,00 Hz, 1 H), 3,20 - 3,06 (m, 1 H), 4,89 - 5,02 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 5,54 (d, J = 4,50 Hz, 1 H), 6,89 (t, J = 5,80 Hz, 1 H), 7,66 (s, 2 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,93 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 308,4.

Intermedio 18C-I: (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada del **Intermedio 18B-II** (47,00 g, 113,00 mmol) en THF (800 ml) se le añadió trifetilfosfina (65,30 g, 249,00 mmol) seguido de DIAD (39,60 ml, 204,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua (1,5 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Redisep - 1,5 kg, EtOAc al 40 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 18C-I** (50,00 g, 91,00 %) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19-1,33 (m, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 3,63 (dt, J = 13,79, 5,57 Hz, 1 H), 3,94-4,15 (m, 1 H), 5,26-5,46 (m, 2 H), 5,65 (dd, J = 9,44, 4,15 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,78-7,94 (m, 5 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,23 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 437,2.

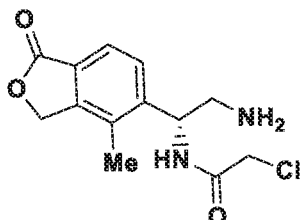
Intermedio 18-I:

A una solución agitada del **Intermedio 18C-I** (40,00 g, 92,00 mmol) en MeOH (500 ml) se le añadió hidrazina hidrato (44,80 ml, 916,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 14 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). El sólido resultante se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Redisep - 330 g, MeOH al 2 %/cloroformo) para obtener el **Intermedio 18-I** (28,50 g, 91,00 %) en forma de un aceite de color verdusco. ^1H

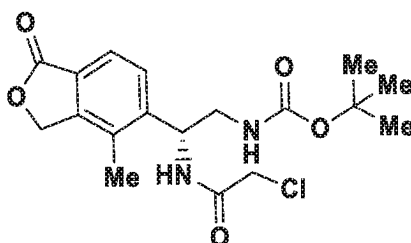
RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H), 1,87-2,01 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,85-2,97 (m, 1 H), 3,10 (dd, J = 12,30, 6,27 Hz, 1 H), 4,24-4,34 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,87-6,98 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,84 min, $[M+H]^+$ 307,1.

5 Intermedio 19-1:

(*R*)-*N*-(2-amino-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)-2-cloroacetamida



10 Intermedio 19A-I: (*R*)-(2-(2-cloroacetamido)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

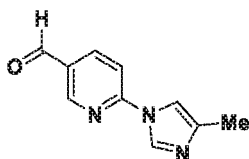


15 A una solución agitada del **Intermedio 18-I** (0,50 g, 1,63 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió TEA (0,68 ml, 4,90 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (0,13 ml, 1,63 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-12 g, MeOH al 2 % en cloroformo) para obtener el **Intermedio 19A-I** (0,40 g, 64,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 2,34 (s, 3 H), 3,15 - 3,26 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 5,25 (c, J = 7,36 Hz, 1 H), 5,34 - 5,45 (m, 2 H), 7,00 (t, J = 5,77 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,76 (d, J = 7,53 Hz, 1 H). (*Método-H*): tiempo de retención 1,53 min, $[M+H]^+$ 383,0.

25 Intermedio 19-1:

30 A una solución agitada del **Intermedio 19A-I** (0,05 g, 0,13 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,00 ml, 12,98 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en MeCN (10 ml) y agua (0,3 ml), se añadió Na_2CO_3 (0,07 g, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de carbonato sódico sólido se retiró por filtración. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 19-1** (0,04 g, 95,00 %) en forma de un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 3,04 - 3,27 (m, 2 H), 4,04 - 4,23 (m, 2 H), 5,37 - 5,53 (m, 3 H), 7,61 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,01 (s, 2 H), 8,91 (d, J = 8,53 Hz, 1 H). (*Método-I*): tiempo de retención 0,53 min, $[M-1]^+$ 281,3.

Intermedio 20: 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinaldehído

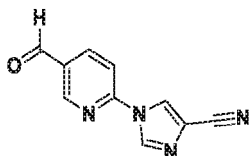


40 A una solución en agitación de 6-bromonicotinaldehído (1,25 g, 6,72 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K_2CO_3 (2,32 g, 16,80 mmol) y 4-metil-1H-imidazol (0,55 g, 6,72 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Redisep-

40 g, EtOAc al 0-100 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 20** (0,50 g, 39,70 %) en forma de un sólido de color pardo claro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 6,00, 1,20 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J = 6,60, 1,80 Hz, 1 H), 8,55 (d, 1,20 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H), LCMS: (*Método-H*) tiempo de retención: 1,03 min, $[M+1]$: 188,0.

5

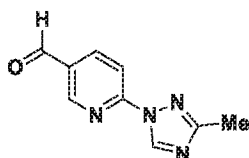
Intermedio 21: 1-(5-formilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



10 El **Intermedio 21** se preparó (0,40 g, 37,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de **6-bromonicotinaldehído** (1,00 g, 5,38 mmol) y 1H-imidazol-4-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,11 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J = 8,28, 2,26 Hz, 1 H), 8,89 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 9,03 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 9,05 - 9,10 (m, 1 H), 10,14 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (*Método-H*) tiempo de retención 0,85 min, $[M+1]$: 199,2.

15

Intermedio 22: 6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinaldehído



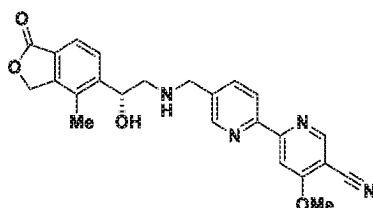
20 El **Intermedio 22** se preparó (0,30 g, 59,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de **6-bromonicotinaldehído** (0,50 g, 2,69 mmol) y 3-metil-1H-1,2,4-triazol (0,33 g, 4,03 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,42 (s, 3 H), 7,99 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H), 9,02 - 9,04 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (*Método-H*) tiempo de retención 0,88 min, $[M+1]$: 189,0.

25

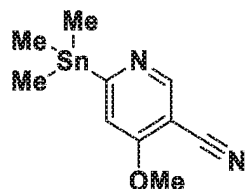
Intermedio 23-I:

(R)-5'-(((2-hidroxi-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)amino)metil)-4-metoxi-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo

30



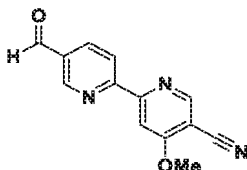
Intermedio 23A: 4-metoxi-6-(trimetilestanil)nicotinonitrilo



35

Una solución de 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo (2,00 g, 11,86 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadieron hexametildiestañio (2,71 ml, 13,05 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,77 g, 1,19 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos, se calentó a 100 °C durante 12 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 23A**: (5,00 g, 39,50 %) en forma de un aceite oscuro. LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,26 min, $[M+H]$ 299,1. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

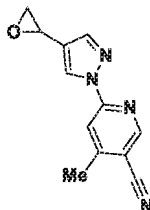
40

Intermedio 23B: 5'-formil-4-metoxi-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo

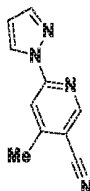
- 5 Una solución de 6-bromonicotinaldehído (1,10 g, 5,91 mmol) y el **Intermedio 23A** (4,83 g, 6,51 mmol) en dioxano (20 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. A la solución en agitación se le añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (0,68 g, 0,59 mmol) seguido de yoduro de cobre (I) (0,11 g, 0,59 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 0-40 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 23B** (1,60 g, 79,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,16 (s, 3 H), 8,22 (d, *J* = 14,35 Hz, 1 H), 8,46 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 8,55 - 8,72 (m, 1 H), 8,99 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (*Método H*) tiempo de retención: 1,63 min, [M+1]: 240,0.

Intermedio 23-I:

- A una solución del **Intermedio 23B** (0,60 g, 1,75 mmol) en una mezcla de DCM (20 ml) y MeOH (6 ml) se le añadió **12A-I** (0,36 g, 1,75 mmol) seguido de AcOH (0,40 ml, 7,02 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h seguido de la adición de NaBH(CH₃CO₂)₃ (0,37 g, 1,75 mmol). La agitación se continuó durante 12 h. La reacción después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. [Symmetry C8 (300 x 19 DI) 9 micrómetros; Disolvente A: acetato de amonio 10 mM, Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: B al 0-100 % durante 21 min, Flujo: 18 ml/min, tiempo de retención 12,50 min, UV 220 nm] para obtener el **Intermedio 23-I** (0,10 g, 13,76 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 2,58 - 2,71 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 5,04 (s a, 1 H), 5,30 - 5,42 (m, 2 H), 5,52 (s a, 1 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H), 7,94 (dd, *J* = 8,19, 2,32 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC: (*Método-D*) tiempo de retención: 1,70 min, [M+1]: 431,0.

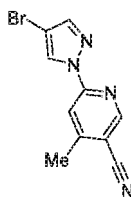
Intermedio 24: 4-metil-6-(4-(oxiran-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo**Intermedio 24A: 4-metil-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo**

35



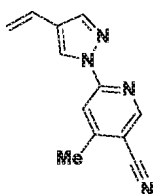
- El **Intermedio 24A** se preparó (0,85 g, 60,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 1H-pirazol (0,52 g, 7,61 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 6,65 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (*Método-H*) tiempo de retención: 1,63 min, [M+1]: 185,0.

Intermedio 24B: 6-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



A una solución del **Intermedio 24A** (0,85 g, 4,61 mmol) en AcOH (20 ml) se le añadió gota a gota bromo (0,59 ml, 11,54 mmol) en AcOH (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo seguido de la adición de tiosulfato de amonio saturado (10 ml). El precipitado obtenido se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el **Intermedio 24B** (1,12 g, 92,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 8,02 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,88 (s, 2 H). LCMS/HPLC: (*Método-D*) tiempo de retención: 2,89 min, [M+2]: 265,0.

Intermedio 24C: 4-metil-6-(4-vinil-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo



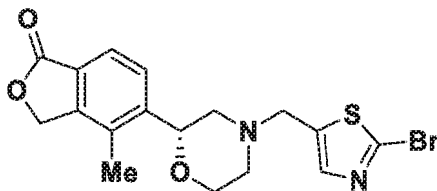
A una solución en agitación del **Intermedio 24B** (1,12 g, 4,37 mmol) en THF (25 ml) se le añadió tributilvinilestano (1,66 g, 5,25 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió trifenilfosfina (0,34 g, 1,31 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (0,15 g, 0,66 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 48 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 0-10 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 24C** (0,80 g, 87,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 5,76 (d, *J* = 17,70 Hz, 1 H), 5,23 (d, *J* = 11,10 Hz, 1 H), 6,61 - 6,71 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (*Método-H*) tiempo de retención: 2,06 min, [M+1]: 211,2.

Intermedio 24:

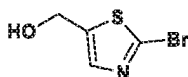
A una solución en agitación del **Intermedio 24C** (0,40 g, 1,90 mmol) en terc-butanol (10 ml) y agua (20 ml) se le añadió NBS (0,40 g, 2,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaOH (0,23 g, 5,71 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 24** (0,30 g). LCMS: (*Método-I*) tiempo de retención: 1,06 min, [M+1]: 227,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 25-I:

(R)-5-(4-((2-bromotiazol-5-il)metil)morpholin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



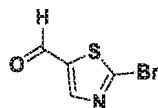
Intermedio 25A: (2-bromotiazol-5-il)metanol



A una solución en agitación de 2-bromotiazol-5-carboxilato de metilo (2,00 g, 9,01 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LiBH₄ (1,96 g, 90 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 75 ml). La capa

orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 0-35 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 25A** (0,65 g, 37,20 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,63 (d, J = 5,60 Hz, 2 H), 5,67 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H). LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 0,68 min, $[M+2]$: 196,0.

Intermedio 25B: 2-bromotiazol-5-carbaldehído



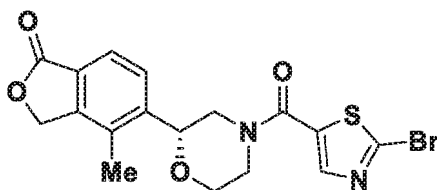
El **Intermedio 25B** se preparó (0,38 g, 64,00 %) a partir del **Intermedio 25A** (0,60 g, 3,09 mmol) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del preparación del **Intermedio 9** a partir de **9E**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 25-I:

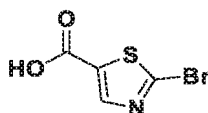
El **Intermedio 25-I** se preparó (0,35 g, 45,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23-1** y partiendo del **Intermedio 25B** (0,18 g, 0,93 mmol) y el Intermedio 3-1 (0,22 g, 0,94 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 2,27-2,36 (m, 1 H), 2,76 - 2,85 (m, 1 H), 2,89 - 2,95 (m, 1 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,64 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 4,76 - 4,85 (m, 1 H), 5,39 (d, J = 2,01 Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H). LCMS: (*Método-I*) tiempo de retención: 1,23 minutos, $[M+2]$: 411,0.

Intermedio 26-I:

(*R*)-5-(4-(2-bromotiazol-5-carbonil)morfolin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



Intermedio 26A: ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico

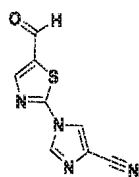


A una solución en agitación de 2-bromotiazol-5-carboxilato de metilo (1,50 g, 6,75 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron MeOH (4 ml) y agua (2 ml) LiOH (0,81 g, 33,80 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 2 N. El precipitado sólido se filtró y se secó a presión reducida para obtener el **Intermedio 26A** (0,70 g, 49,80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 13,83 (s, 1 H). LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 0,38 min, $[M+2]$: 208,0.

Intermedio 26-I:

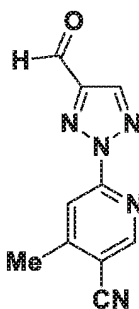
A una solución en agitación del **Intermedio 26A** (0,40 g, 1,92 mmol) y el **Intermedio 3-I** (0,45 g, 1,92 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,80 ml, 5,77 mmol) seguido de anhídrido propilfosfónico (1,22 g, 3,85 mmol) y la agitación se continuó a temp. ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/n-Hexano para obtener el **Intermedio 26-I** (0,80 g, 67,80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 2,06 min, $[M+2]$: 425,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 27: 1-(5-formiltiazol-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo

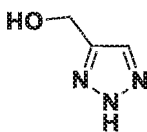


El **Intermedio 27** se preparó (0,12 g, 37,80 %) en forma de un sólido de color pardo claro, usando un protocolo de síntesis similar al del Intermedio 11 y partiendo del Intermedio 25B (0,20 g, 1,04 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,65 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H). LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 0,96 min, [M+1]: 205,0.

Intermedio 28: 6-(4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo



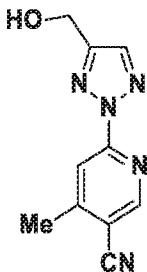
Intermedio 28A: (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol



A una solución de prop-2-in-1-ol (2,00 g, 35,70 mmol) en una mezcla de DMF (18 ml) y MeOH (0,50 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadieron TMS-N₃ (7,10 ml, 53,50 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,34 g, 1,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 95 °C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 28A** (3,30 g 93,00 %) en forma de un líquido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,55 (d, *J* = 3,51 Hz, 2 H), 5,12 - 5,27 (m, 1 H), 7,70 (s a, 1 H), 14,58 - 15,07 (s a, 1 H). GCMS: tiempo de retención 9,36 min, [M] 99,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 28B:

6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)4-metilnicotinonitrilo



El **Intermedio 28B** se preparó (0,50 g, 20,95 %) en forma de un sólido de color pardo claro, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 28A** (1,00 g, 10,09 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 4,67 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H), 5,49 - 5,54 (m, 1 H), 8,12 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,951 min, [M+H] 216,2.

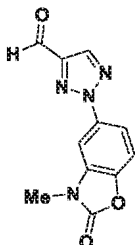
Intermedio 28:

El **Intermedio 28** se preparó (0,90 g, 64,20 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 28B** (1,40 g, 6,51 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 2,67 (s, 3 H), 8,29 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,32 min, [M+H] 214,2.

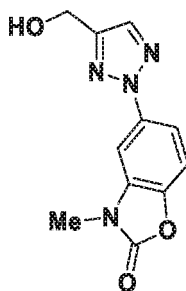
Intermedio 29:

2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído



Intermedio 29A:

5-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

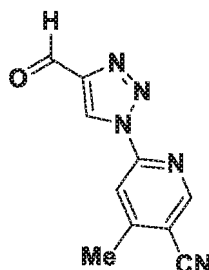


El **Intermedio 29A** se preparó (0,65 g, 13,78 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 28A** (1,50 g, 15,14 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,42 (s, 3 H), 4,65 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 5,43 (t, J = 5,77 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,78, 2,26 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,04 min, [M+H] 247,2.

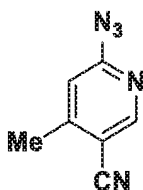
Intermedio 29:

El **Intermedio 29** se preparó (0,12 g, 79,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 29A** (0,15 g, 0,60 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,44 (s, 3 H), 7,57 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,78, 2,26 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 10,18 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,687 min, [M+H] 245,2.

Intermedio 30: 6-(4-formil-1H-1,2,3-triazol-1-il)4-metilnicotinonitrilo.



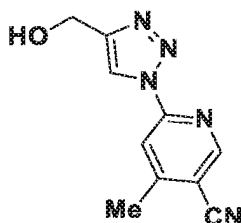
Intermedio 30A: 6-azido-4-metilnicotinonitrilo.



A una solución en agitación de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (2,00 g, 10,15 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió azida
sódica (1,32 g, 20,30 mmol) y la agitación se continuó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción
se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó
sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna
(Redisep-40 g, EtOAc al 20-35 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 30A** (0,87 g, 54,00 %). ¹H RMN (400 MHz,
DMSO-*d*₆) δ ppm 2,62 (d, *J* = 1,00 Hz, 3 H), 8,28 (t, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 10,21 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de
retención 0,88 min, [M+H]⁺ 160,2.

Intermedio 30B:

6-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo.

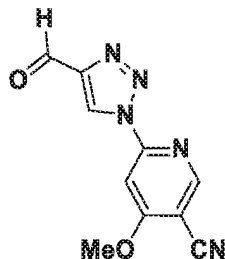


El **Intermedio 30B** se preparó (0,21 g, 31,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 28A** y
partiendo del **Intermedio 30A** (0,50 g, 3,14 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 4,63 (d, *J* =
6,53 Hz, 2 H), 5,33 - 5,39 (m, 1 H), 8,30 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de
retención 0,87 min, [M+H]⁺ 216,2.

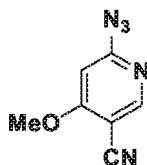
Intermedio 30:

El **Intermedio 30** se preparó (0,13 g, 65,60 %) a partir del **Intermedio 30B**, usando un protocolo de síntesis similar
al del preparación del **Intermedio 9** a partir del **Intermedio 9E**. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,64 - 2,70 (m,
3 H), 8,39 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,42 min,
[M+H]⁺ 214,2.

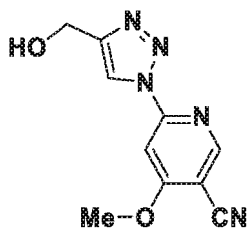
Intermedio 31: 6-(4-formil-1H-1,2,3-triazol-1-il)4-metoxinicotinonitrilo



Intermedio 31A: 6-azido-4-metoxinicotinonitrilo



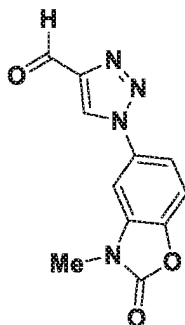
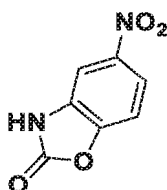
El **Intermedio 31A** se preparó (1,40 g, 67,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 30A** y
partiendo de 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo (2,00 g, 11,86 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,10 (s, 3 H),
7,81 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,79 min, [M+H]⁺ 176,0.

Intermedio 31B:**6-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo**

El **Intermedio 31B** se preparó (0,23 g, 13,40 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 28A** y partiendo del **Intermedio 31A** (1,30 g, 7,42 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,15 - 4,19 (m, 3 H), 4,64 (s, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,01 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 232,2.

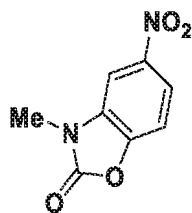
Intermedio 31:

El **Intermedio 31** se preparó (0,12 g, 60,50 %) a partir del **Intermedio 31B** (0,20 g, 0,86 mmol) usando un protocolo de síntesis similar al del preparación del **Intermedio 9** a partir del **Intermedio 9E**. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,19 (s, 3 H), 7,99 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,142 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 230,2.

Intermedio 32:**1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído****Intermedio 32A: 5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

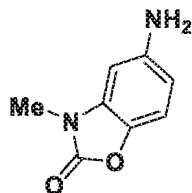
A una solución agitada de 2-amino-4-nitrofenol (5,00 g, 32,40 mmol) en THF (50 ml) se le añadió CDI (6,84 g, 42,20 mmol) a 70 °C y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 32A** (5,50 g, 94,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,49 (d, J = 8,69 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J = 8,69, 2,27 Hz, 1 H). (Protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,69 min, $[\text{M}-\text{H}]$ 179,0.

Intermedio 32B: 3-metil-5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



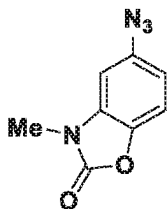
A una solución en agitación del **Intermedio 32A** (5,00 g, 27,80 mmol) en DMSO (55 ml) se le añadió K_2CO_3 (4,22 g, 30,50 mmol), seguido de yoduro de metilo (5,21 ml, 83,00 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua enfriada con hielo (150 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido que se formó se filtró y se secó a presión reducida, para obtener el **Intermedio 32B** (4,50 g, 83,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,57 (d, J = 8,69 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,69, 2,27 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,23 min, $[M+H]$ 195,2.

Intermedio 32C: 5-amino-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona.



A una solución del **Intermedio 32B** (1,80 g, 9,27 mmol) en ácido acético (50 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,10 g, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y después se lavó con MeOH al 10 % en DCM (20 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 32C** (1,20 g, 80,00 %). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,23 (s, 3 H), 5,06 (s a, 2 H), 6,28 (dd, J = 8,53, 2,51 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,53 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,59 min, $[M+H]$ 165,2.

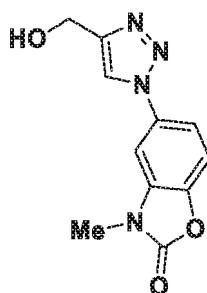
Intermedio 32D: 5-azido-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



A una solución del **Intermedio 32C** (1,50 g, 9,14 mmol) en ACN (20 ml) a 0 °C se le añadió nitrito de *terc*-butilo (3,26 ml, 27,40 mmol) seguido de azidotrimetilsilano (3,61 ml, 27,40 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 32D** (1,00 g, 57,20 %). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,34 (s, 3 H), 6,85 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,53 Hz, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 2,30 min, $[M+H]$ 191,2.

Intermedio 32E:

5-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



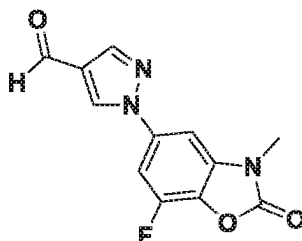
A una solución en agitación del **Intermedio 32D** (1,30 g, 6,84 mmol) y prop-2-in-1-ol (0,83 g, 6,84 mmol) en una mezcla de t-butanol (8 ml) y agua (8 ml) se le añadió una solución recién preparada 1 M de ascorbato sódico (0,55 ml, 0,55 mmol), seguido de sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,014 g, 0,055 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 20-35 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 32E** (1,40 g, 83,00 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,32 (s, 3 H), 4,62 (d, *J* = 5,67 Hz, 2 H), 5,35 (t, *J* = 5,67 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,69 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8,50, 2,08 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,62 min, [M+H] 247,0.

Intermedio 32:

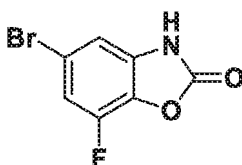
El **Intermedio 32** se preparó (1,00 g, 78,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 32E** (1,30 g, 5,28 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,41 (s, 3 H), 7,58 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 7,69 - 7,80 (m, 1 H), 7,98 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,55 min, [M+H] 245,0.

Intermedio 33:

1-(7-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

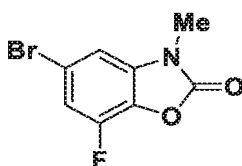


Intermedio 33A: 5-bromo-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



Una solución de 2-amino-4-bromo-6-fluorofenol (2,00 g, 9,71 mmol) y CDI (1,73 g, 10,68 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se diluyó con agua (30 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el **Intermedio 33A** (2,00 g, 89,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,13 (d, *J* = 1,50 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 10,00, 2,0 Hz, 1 H), 7,82 (s a, 1 H). LCMS: (*Método-I*) tiempo de retención: 1,17 min, [M+2]: 232,0.

Intermedio 33B: 5-bromo-7-fluoro-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



El **Intermedio 33B** se preparó (1,90 g, 90,00 %) en forma de un sólido de color negro, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 32B** y partiendo del **Intermedio 33A** (2,00 g, 8,62 mmol).

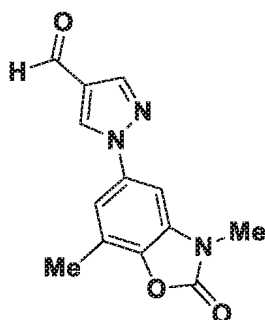
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,40 (s, 3 H), 6,94 (dd, $J = 1,60, 0,90$ Hz, 1 H), 7,10 (dd, $J = 9,3, 1,8$ Hz, 1 H). LCMS: (*Método-I*) tiempo de retención: 1,17 min, $[\text{M}+2]$: 248,0.

Intermedio 33:

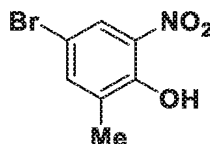
El **Intermedio 33** se preparó (0,06 g, 11,30 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 33B** (0,50 g, 2,03 mmol) y pirazol-4-carbaldehído (0,49 g, 5,08 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,41 (s, 3 H), 7,73 (dd, $J = 11,55, 2,01$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H). LCMS: (*Método-L*) tiempo de retención: 0,95 min, $[\text{M}+1]$: 262,0.

Intermedio 34:

1-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

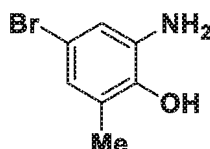


Intermedio 34A: 4-bromo-2-metil-6-nitrofenol



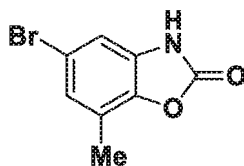
A una suspensión de 4-bromo-2-metilfenol (3,00 g, 16,04 mmol) en agua (25 ml) se le añadió AcOH (1,84 ml, 32,10 mmol) seguido de ácido nítrico (3,58 ml, 80,00 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 0-15 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 34A** (1,20 g, 30,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 8,38 (dd, $J = 3,02, 0,76$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J = 3,02$ Hz, 1 H), (Protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*) tiempo de retención: 2,93 min, $[\text{M}+2]$: 234,0

Intermedio 34B: 2-amino-4-bromo-6-metilfenol



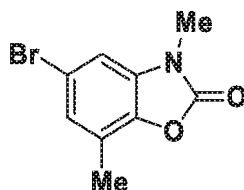
A una solución de cloruro de estaño (II) (5,31 g, 28,00 mmol) y HCl conc. (6,00 ml, 197,00 mmol) en MeOH (25 ml) a 0 °C se le añadió el **Intermedio 34A** (1,30 g, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se basificó usando NaHCO_3 saturado, se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el **Intermedio 34B** (0,90 g, 80,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 4,83 (s a, 2 H), 6,44 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 8,06 (s a, 1 H). LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 2,93 min, $[\text{M}+2]$: 204,0

Intermedio 34C: 5-bromo-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



El **Intermedio 34C** se preparó (0,85 g, 84,00 %) en forma de un sólido de color pardo claro, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 33A** y partiendo del **Intermedio 34B** (0,90 g, 4,45 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 7,08 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H), 11,80 (s a, 1 H). LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 2,93 min, [M+2]: 230,0.

Intermedio 34D: 5-bromo-3,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona



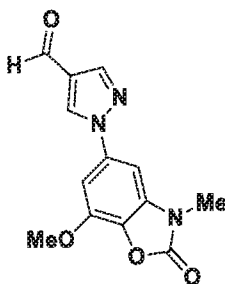
El **Intermedio 34D** se preparó (0,90 g, 89,00 %) en forma de un sólido de color pardo claro, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 32B** y partiendo del **Intermedio 34C** (0,95 g, 4,17 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 6,94 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 7,08 - 7,10 (m, 1 H). LCMS: (*Método-H*) tiempo de retención: 2,09 min, [M+H₂O]: 260,0.

Intermedio 34:

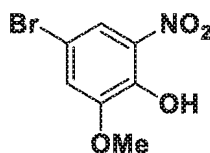
El **Intermedio 34** se preparó (0,08 g, 15,06 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 34D** (0,50 g, 2,07 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H). LCMS: (*Método-L*) tiempo de retención: 0,94 min, [M+1]: 258,4.

Intermedio 35:

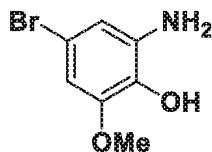
1-(7-metoxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



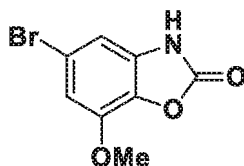
Intermedio 35A: 4-bromo-2-metoxi-6-nitrofenol



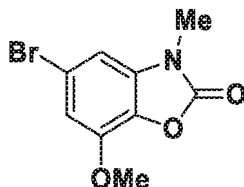
A una solución agitada de 4-bromo-2-metoxifenol (4,50 g, 22,16 mmol) en una mezcla de éter dietílico (30 ml) y agua (10 ml) se le añadió ácido nítrico (1,19 ml, 26,6 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 0-20 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 35A** (2,50 g, 45,50 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 7,43 (d, *J* = 2,51 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 10,70 (s a, 1 H). LCMS: (*Método I*) tiempo de retención: 0,94 min, [M+2]: 250,2.

Intermedio 35B: 2-amino-4-bromo-6-metoxifenol

- 5 El **Intermedio 35B** se preparó (1,50 g, 68,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 34B** y partiendo del **Intermedio 35A** (2,50 g, 10,08 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,73 (s, 3 H), 4,79 (s a, 2 H), 6,36 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H), 6,43 - 6,47 (m, 1 H), 8,34 (s a, 1 H). LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 1,51 min, $[\text{M}+2]$: 220,0.

10 **Intermedio 35C: 5-bromo-7-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

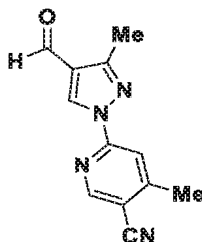
- 15 El **Intermedio 35C** se preparó (1,50 g, 82,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 33A** y partiendo del **Intermedio 35B** (1,63 g, 7,48 mmol). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 6,89 (d, $J = 1,13$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H), 11,80 (s a, 1 H). LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 1,79 min, $[\text{M}+2]$: 246,0.

20 **Intermedio 35D: 5-bromo-7-metoxi-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

- 25 El **Intermedio 35D** se preparó (1,40 g, 88,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 32B** y partiendo del **Intermedio 35C** (1,50 g, 6,15 mmol). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,31 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,06 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 1,13$ Hz, 1 H). LCMS: (*Método-H*) tiempo de retención 1,84 min, $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$: 275,0.

Intermedio 35:

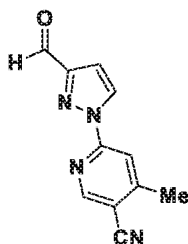
- 30 El **Intermedio 35** se preparó (0,24 g, 45,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 35D** (0,50 g, 1,94 mmol). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,34 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 7,42 (d, $J = 1,89$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 1,89$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H). LCMS: (*Método-L*) tiempo de retención: 0,90 min, $[\text{M}+1]$: 274,1.

35 **Intermedio 36:****6-(4-formil-3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo**

- 40 El **Intermedio 36** se preparó (0,21 g, 25,60 %) en forma de un sólido de color beige, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,40 g, 3,63 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,52 (s, 3 H), 2,6 (s, 3 H), 8,01 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,28 (s, 1

H), 10,00 (s, 1 H). LCMS: (*método-H*) tiempo de retención 1,85 min, [M+H] 227,0.

Intermedio 37: 6-(3-formil-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

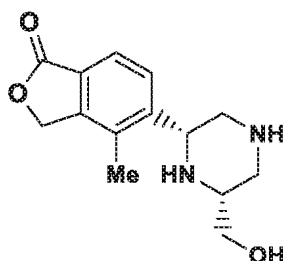


5

El **Intermedio 37** se preparó (0,27 g, 30,50 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 1H-pirazol-3-carbaldehído (0,40 g, 4,16 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,50 - 2,68 (s, 3 H), 7,20 - 7,22 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,09 - 8,17 (s, 1 H), 8,95 - 8,99 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H). LCMS: (*método-I*) tiempo de retención 1,00 min, [M+H] 213,0.

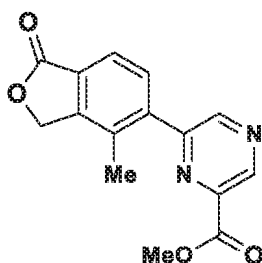
10

Intermedio 38-I: 5-((2*R*,6*R*)-6-(hidroximetil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



15

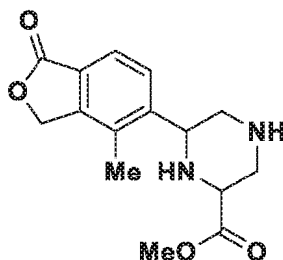
Intermedio 38A: 6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirazin-2-carboxilato de metilo



El **Intermedio 38A** se preparó (6,20 g, 75,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 2B** (8,74 g, 31,90 mmol) y 6-cloropirazin-2-carboxilato (5,00 g, 29,00 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 5,52 (s, 2 H), 7,76 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 1,15 min, [M+H] 285,2.

25

Intermedio 38B: 6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-2-carboxilato de metilo

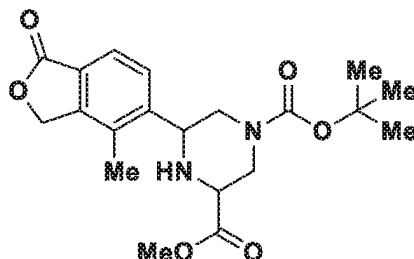


El **Intermedio 38B** se preparó (4,00 g, 97,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-I** y partiendo del **Intermedio 38A** (4,00 g, 14,07 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 - 2,32 (m, 4 H), 2,54 - 2,62 (m, 1 H), 2,82 (d, *J* = 12,55 Hz, 1 H), 3,10 (d, *J* = 12,05 Hz, 1 H), 3,54 - 3,60 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,06 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 5,32 - 5,43 (m, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,76 - 7,83 (m, 1 H), (2 protones intercambiables no

30

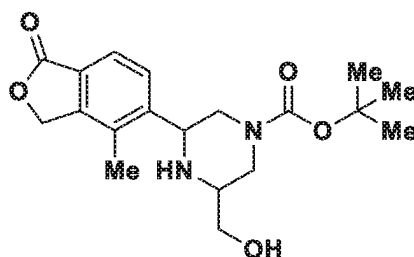
observados). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,49 min, [M+H] 291,5.

Intermedio 38C: 3-metil 5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo)



El **Intermedio 38C** se preparó (4,50 g, 95,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 18B-II** y partiendo del **Intermedio 38B** (3,50 g, 12,06 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 - 1,51 (m, 9 H), 2,26 - 2,39 (m, 3 H), 2,74 - 2,95 (m, 1 H), 3,06 (s a, 1 H), 3,58 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 - 3,94 (m, 1 H), 4,03 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 4,13 - 4,28 (m, 1 H), 5,38 - 5,46 (m, 2 H), 7,64 - 7,76 (m, 1 H), 7,82 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,17 min, [M+H] 391,6.

Intermedio 38D-I, II, III y IV: 3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución del **Intermedio 38C** (6,20 g, 11,12 mmol) en una mezcla de THF (50 ml) y EtOH (50 ml) se le añadieron LiCl (0,94 g, 22,23 mmol) y NaBH_4 (0,84 g, 22,23 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Sunfire OBD (250 x 30 DI) 5 micrómetros; Disolvente A: Acetato de amonio 10 mM en agua, Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: B al 30-100 % durante 16 min, Flujo: 25 ml/min] para obtener los diastereómeros I y II. El diastereómero I se separó en dos enantiómeros individuales por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Chiralpak ADH (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH_4OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 3,0 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 210 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 2,67 min), designado como **Intermedio 38D-I**, se obtuvo (1,10 g, 27,30 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 2,32 (s, 3 H), 2,78 (dd, $J = 10,79$, 3,26 Hz, 1 H), 3,37 - 3,43 (m, 3 H), 3,79 - 4,11 (m, 4 H), 4,73 (s a, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,97 min, [M+H] 363,2. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 2,69 min, 100 % de ee. SOR: $[\alpha]^{25}_D = -26,00$ (c 0,1, MeOH).

El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 3,72 min), designado como **Intermedio 38D-II**, se obtuvo (1,10 g, 27,30 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 2,32 (s, 3 H), 2,78 (dc, $J = 13,62$, 2,99 Hz, 1 H), 3,38 - 3,44 (m, 3 H), 3,82 - 4,12 (m, 4 H), 4,74 (s a, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,97 min, [M+H] 363,2. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 3,81 min, 100 % de ee.

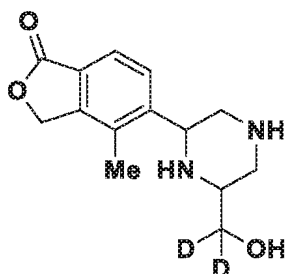
El diastereómero II se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Luxcellulose-2 (250 x 21,5 mm) 5 micrómetros; NH_4OH al 0,2 % en MeOH + ACN (1:1) Flujo: 3,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 6,64 min), designado como **Intermedio 38D-III**, se obtuvo (0,25 g, 6,21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 (s, 9 H), 2,26 - 2,37 (m, 3 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,39 (s a, 2 H), 3,57 (d, $J = 10,54$ Hz, 2 H), 3,70 - 3,92 (m, 3 H), 4,67 (s a, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,92 min, [M+H] 363,2. Pureza quiral (*Método-XIX*): tiempo de retención 6,69 min, 100 % de ee. SOR: $[\alpha]^{25}_D = +26,00$ (c 0,1, MeOH). El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 8,49 min), designado como **Intermedio 38D-IV**, se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,25 g, 6,21 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ ppm 1,41 (s, 9 H), 2,28 - 2,36 (m, 3 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 3,58 (s a, 3 H), 3,75 (d, J = 14,05 Hz, 1 H), 4,67 (t, J = 5,27 Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,92 min, $[M+H]$ 363,2. Pureza quiral (*Método-XIX*): tiempo de retención 8,62 min, 100 % de ee.

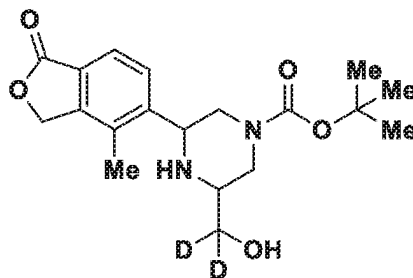
Intermedio 38-I:

A una solución del **Intermedio 38D-I** (1,50 g, 4,14 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (20 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con MeOH (100 ml), se enfrió a 0 °C y se purgó con amoníaco durante 5 min. La solución transparente resultante se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 38-1** (1,00 g, 92,00 %). El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 2,59 - 2,77 (m, 2 H), 2,82 - 2,95 (m, 2 H), 3,38 - 3,44 (m, 2 H), 3,73 (s a, 1 H), 3,87 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 4,04 - 4,23 (m, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,70 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,40 min, $[M+H]$ 263,2. Para determinar la estereoquímica del **Intermedio 38-I**, se preparó 5-((2*R*,6*R*)-4-(4-bromobenzoyl)-6-(hidroximetil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona de acuerdo con un procedimiento bibliográfico (documento US2002/156081A1, 2002), y la *configuración absoluta* se determinó por el *método de difracción de rayos X* de cristal único

Intermedio 39-I: 5-(6-(hidroximetil-d2)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



Intermedio 39A-I, II, III y IV: 3-(hidroximetil-d2)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



El **Intermedio 39A-I, II, III y IV** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 38A-I, II, III y IV** y partiendo del **Intermedio 38C** (1,40 g, 2,51 mmol y NaBD₄ (0,21 g, 5,02 mmol). El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa [Sunfire OBD (250 x 30 DI) 5 micrómetros; Disolvente A: Acetato de amonio 10 mM en agua, Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: B al 30-100 % durante 16 min, Flujo: 25 ml/min] para obtener los diastereómeros I y II. El diastereómero I se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Chiralpak ADH (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 3,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 210 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 2,67 min), designado como **Intermedio 39A-I**, se obtuvo (0,20 g, 21,80 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 (s, 9 H), 2,33 (s, 3 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 2,65 - 2,81 (m, 2 H), 3,86 - 4,14 (m, 3 H), 4,72 (s, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,70 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,97 min, $[M+H]$ 365,3. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 2,27 min, 100 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 3,72 min), designado como **Intermedio 39A-II**, se obtuvo (0,20 g, 21,80 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 (s, 9 H), 2,33 (s, 3 H), 2,38 - 2,47 (m, 2 H), 2,67 - 2,83 (m, 2 H), 3,84 - 4,08 (m, 3 H), 4,69 - 4,75 (m, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,70 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,97 min, $[M+H]$ 365,3. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 2,97 min, 95,40 % de ee.

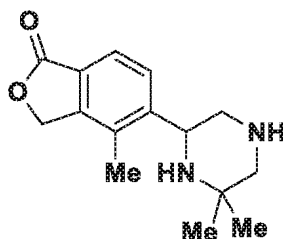
El diastereómero II se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Luxcellulose-2 (250 x 21,5 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH + ACN (1:1) Flujo: 70,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 6,59 min), designado como **Intermedio 39A-III**, se obtuvo (0,05 g, 5,47 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 2,28 - 2,36 (m, 3 H), 2,64 -

2,74 (m, 2 H), 2,87 - 3,02 (m, 1 H), 3,18 (s, 2 H), 3,70 - 3,94 (m, 2 H), 4,26 (d, $J = 9,54$ Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,93 min, $[M+H]$ 365,3. Pureza quiral (*Método-XIX*): tiempo de retención 6,56 min, 100 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 8,32 min), designado como **Intermedio 39A-IV**, se obtuvo (0,05 g, 5,47 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 2,28 - 2,37 (m, 3 H), 2,66 - 2,72 (m, 2 H), 2,87 - 3,02 (m, 1 H), 3,18 (s, 2 H), 3,70 - 3,94 (m, 2 H), 4,26 (d, $J = 10,54$ Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,93 min, $[M+H]$ 365,3. Pureza quiral (*Método-XIX*): tiempo de retención 8,32 min, 98 % de ee.

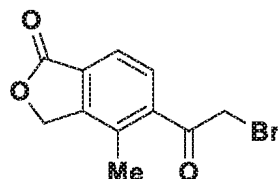
10 **Intermedio 39-I:**

El **Intermedio 39-I** se preparó (0,13 g, 93,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 38-I** y partiendo del **Intermedio 39A-I** (0,20 g, 0,55 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 2,57 - 2,69 (m, 2 H), 3,17 (d, $J = 10,54$ Hz, 1 H), 3,21 - 3,31 (m, 2 H), 4,59 (d, $J = 9,54$ Hz, 1 H), 4,96 (s a, 1 H), 5,33 - 5,48 (m, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), (2 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,39 min, $[M+H]$ 265,2.

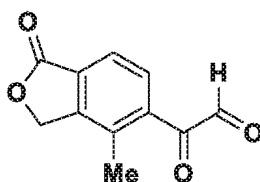
Intermedio 40-I: 5-(6,6-dimetilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



Intermedio 40A: 5-(2-bromoacetil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

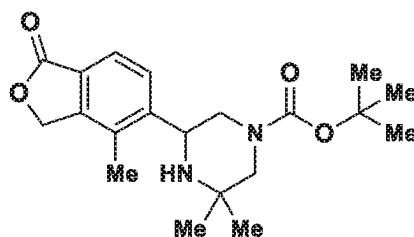


Se sintetizó de acuerdo con un procedimiento bibliográfico similar (documento WO2010/129379, A1, 2010) **Intermedio 40B: 2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxoacetaldehído**



A una solución del **Intermedio 40A** (2,65 g, 7,88 mmol) en una mezcla de DMSO (15 ml) y agua (0,142 ml) se le añadió HBr al 48 % en agua (0,018 ml, 0,158 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se basificó con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 40B** (1,00 g, 43,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 5,54 (s a, 2 H), 7,20 (dd, $J = 8,07, 0,98$ Hz, 1 H), 7,74 - 7,88 (m, 1 H), 7,95 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,82 min, $[M-H]$ 203,0.

Intermedio 40C: 3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

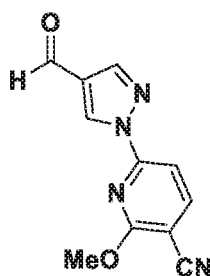


A una solución del **Intermedio 40B** (0,95 g, 3,72 mmol) en una mezcla de THF (24 ml) y MeOH (6 ml) se le añadió 2-metilpropano-1,2-diamina (0,33 g, 3,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaBH₄ (0,28 g, 7,44 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió TEA (1,556 ml, 11,17 mmol) seguido de BOC₂O (0,864 ml, 3,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisepp- 40 g, EtOAc al 50 %/n-hexano) para obtener el racemato (1,10 g). El racemato se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Chiralpak ADH (250 x 21,5 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH + ACN (1:1), Flujo; 3,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 3,02 min), designado como **Intermedio 40C-I**, se obtuvo (0,40 g, 29,80 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, *J* = 16,56 Hz, 6 H), 1,37 - 1,48 (m, 9 H), 2,34 (s, 3 H), 2,64 - 2,77 (m, 2 H), 3,71 (s a, 1 H), 3,97 (s a, 1 H), 4,26 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 5,33 - 5,48 (m, 2 H), 7,70 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,61 min, [M+H] 361,4. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 3,04 min, 100 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 4,42 min), designado como **Intermedio 40C-II**, se obtuvo (0,40 g, 29,80 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, *J* = 16,56 Hz, 6 H), 1,44 (s, 9 H), 2,30 - 2,40 (m, 3 H), 2,68 (d, *J* = 2,01 Hz, 2 H), 3,73 (s a, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 4,26 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,70 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H) (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,61 min, [M+H] 361,4. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 4,44 min, 100 % de ee.

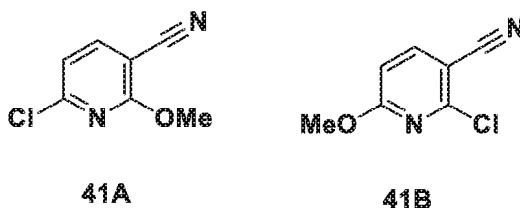
Intermedio 40-I:

El **Intermedio 40-I** se preparó (0,26 g, 90,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 38-I** y partiendo del **Intermedio 40C-I** (0,40 g, 1,11 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,46 (dd, *J* = 12,01, 10,51 Hz, 1 H), 2,54 - 2,60 (m, 1 H), 2,64 - 2,71 (m, 1 H), 2,95 (dt, *J* = 12,01, 1,50 Hz, 1 H), 4,31 (dd, *J* = 10,51, 2,75 Hz, 1 H), 5,12 - 5,20 (m, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,47 min, [M-H] 261,3.

Intermedio 41: 6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-2-metoxinicotinonitrilo



Intermedio 41A: 6-cloro-2-metoxinicotinonitrilo e Intermedio 41B: 2-cloro-6-metoxinicotinonitrilo



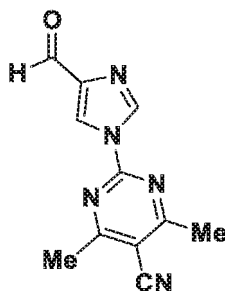
A una solución de 2,6-dicloronicotinonitrilo (0,50 g, 2,89 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió metóxido sódico (0,62 g, 2,89 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con

agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Xbridge Fenilo (250 x 21,2 DI) 5 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,1 % en agua, Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: B al 0-100 % durante 20 min, Flujo: 20 ml/min, UV 220 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 15,34 min), designado como **Intermedio 41A**, se obtuvo (0,10 g, 19,70 %) en forma de un sólido de color blanco, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,08 (s, 3 H), 7,02 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,94 min, [M+1H] 169,2. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 16,74 min), designado como **Intermedio 41B**, se obtuvo (0,04 g, 1,64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,95 (s, 3 H), 7,07 (s, 1 H), 8,29 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,89 min, [M+1H] 169,2. La estructura del **Intermedio 41A** y **41B** se determinó por el *método de difracción de rayos X* de cristal único

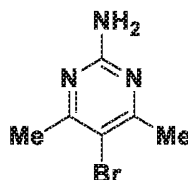
Intermedio 41:

El **Intermedio 41** se preparó (0,15 g, 62,20 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 11** y partiendo del **Intermedio 41A** (0,16 g, 0,98 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,15 (s, 3 H), 7,65 - 7,67 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,45 - 8,47 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 42: 2-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carbonitrilo

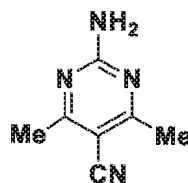


Intermedio 42A: 5-bromo-4,6-dimetilpirimidin-2-amina



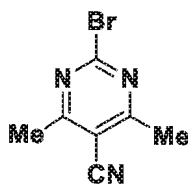
Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento WO2011/103536 A1, 2011).

Intermedio 42B: 2-amino-4,6-dimetilpirimidin-5-carbonitrilo



A una solución del **Intermedio 42A** (6,00 g, 29,70 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió cianuro de cobre (I) (3,99 g, 44,55 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 42B** (3,00 g, 54,00 %). El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,32-2,41 (m, 6 H), 7,533 (s, 2 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,72 min, [M+H] 149,1.

Intermedio 42C: 2-bromo-4,6-dimetilpirimidin-5-carbonitrilo

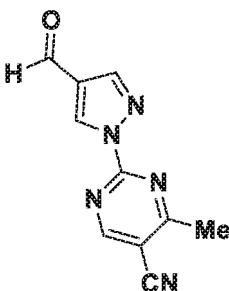


A una solución de nitrito de isoamilo (4,91 ml, 36,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de cobre (II) (8,14 g, 36,40 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió el **Intermedio 42B** (2,70 g, 18,22 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la agitación se continuó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 10-20 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 42C** (0,90 g, 23,90 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,50-2,63 (m, 6 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,692 min, [M+H] 211,9.

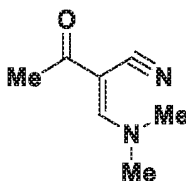
Intermedio 42:

A una solución de 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,50 g, 5,20 mmol) y el **Intermedio 42C** (1,10 g, 5,20 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió trietilamina (2,18 ml, 15,61 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 40 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 42** (0,25 g, 21,14 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,89-2,73 (s, 6 H), 8,80 (s, 2 H), 9,88 (s, 1 H). LCMS (*método-D*): tiempo de retención 1,41 min, [M+H] 228,2.

Intermedio 43: 2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-metilpirimidin-5-carbonitrilo

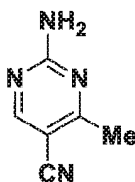


Intermedio 43A: (E)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanonitrilo



A una solución de 3-oxobutanonitrilo (10,00 g, 120,00 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió DMF-DMA (19,34 ml, 144,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida y se diluyó con n-hexano (200 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 43A** (13,00 g, 78,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 7,83 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,54 min, [M+H] 139,2.

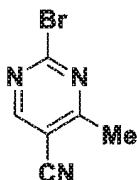
Intermedio 43B: 2-amino-4-metilpirimidin-5-carbonitrilo



A una solución agitada del **Intermedio 43A** (12,00 g, 87,00 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadieron carbonato de guanidina (31,30 g, 174,00 mmol) y acetato sódico (21,37 g, 261,00 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante

5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y se diluyó con n-hexano (200 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con EtOH (30 ml) y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 43B** (9,50 g, 82,00 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 7,62 (s, 2 H), 8,53 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,54 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 135,1.

Intermedio 43C: 2-bromo-4-metilpirimidin-5-carbonitrilo

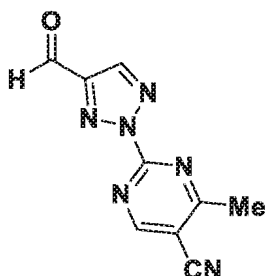


A una solución del **Intermedio 43B** (5,00 g, 37,30 mmol) en una mezcla de THF (75 ml) y DMF (15 ml) se le añadieron bromuro de cobre (II) (16,65 g, 74,50 mmol) y nitrito de isoamilo (7,53 ml, 55,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida y se diluyó con DCM (200 ml) y el sólido precipitado se filtró y se lavó con THF (200 ml). El filtrado orgánico combinado se lavó con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico (150 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-120 g, EtOAc al 0-15 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 43C** (0,75 g, 10,00 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 9,08 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,92 min, $[\text{M}+2\text{H}]$ 199,1.

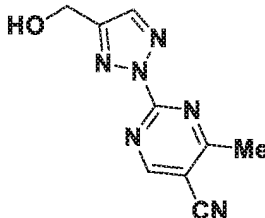
Intermedio 43:

El **Intermedio 43** se preparó (0,04 g, 14,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo del **Intermedio 43C** (0,30 g, 1,56 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,18 g, 1,89 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 8,37 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,74 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 214,1.

Intermedio 44: 2-(4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilpirimidin-5-carbonitrilo



Intermedio 44A: 2-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilpirimidin-5-carbonitrilo



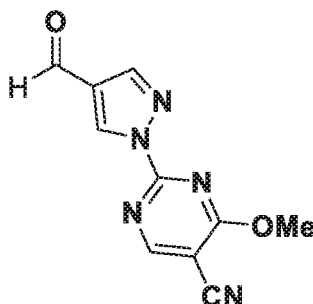
A una solución de (2H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (0,75 g, 0,76 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1,08 g, 7,81 mmol), el **Intermedio 43C** (0,10 g, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 44A** (0,02 g, 18,00 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 (s, 3 H), 4,68 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,74 min, $[\text{M}-\text{H}]$ 215,1.

Intermedio 44:

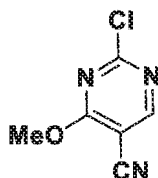
El **Intermedio 44** se preparó (0,19 g, 77,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 44A** (0,25 g, 1,16 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,61 g, 1,44 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,80 (s, 3 H), 8,80 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,59 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 215,1.

5

Intermedio 45: 2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo



10 **Intermedio 45A: 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo**



Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento US2015/291629 A1, 2015).

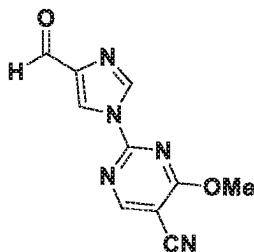
15

Intermedio 45:

El **Intermedio 45** se preparó (0,15 g, 55,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 11** y partiendo del **Intermedio 45A** (0,20 g, 1,18 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,17 g, 1,77 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,20 (s, 3 H), 8,38 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,75 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 230,1.

20

Intermedio 46: 2-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo

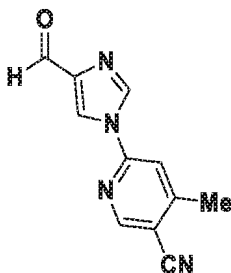


25

El **Intermedio 46** se preparó (0,75 g, 55,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 11** y partiendo del **Intermedio 45A** (1,00 g, 5,90 mmol) y 1H-imidazol-4-carbaldehído (1,13 g, 11,79 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,23 (s, 3 H), 8,84 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,80 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 230,2.

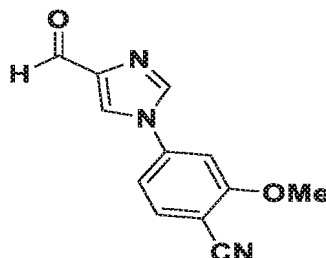
30

Intermedio 47: 6-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



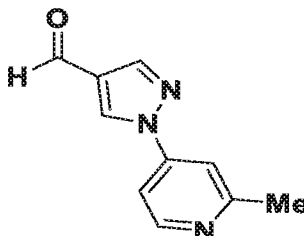
El **Intermedio 47** se preparó (0,10 g, 9,28 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (1,0 g, 5,08 mmol) y 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,61 g, 6,34 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 8,17 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,73 min, [M+H]⁺ 213,1.

Intermedio 48: 4-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo



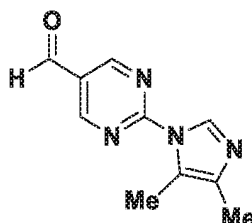
A una solución agitada de 1H-imidazol-4-carbaldehído (1,00 g, 10,41 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (2,20 g, 10,41 mmol), N,N-dimetilglicina (1,073 g, 10,41 mmol) y Cs₂CO₃ (3,39 g, 10,41 mmol) seguido de yoduro de cobre (I) (1,98 g, 10,41 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad al vacío, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 48** (0,80 g, 33,80 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,04 (s, 3 H), 7,56 (dd, *J* = 8,35, 1,95 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 1,44 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 8,41 Hz, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 1 H), 8,85 - 8,89 (m, 1 H), 9,84 - 9,87 (m, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,76 min, [M+H]⁺ 228,1.

Intermedio 49: 1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

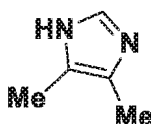


El **Intermedio 49** se preparó (0,50 g, 49,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 48** y partiendo de 4-bromo-2-metilpiridina (1,00 g, 5,81 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,84 g, 8,72 mmol). El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional. LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,69 min, [M+H]⁺ 188,2.

Intermedio 50: 2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbaldehído



Intermedio 50A: 4,5-dimetil-1H-imidazol

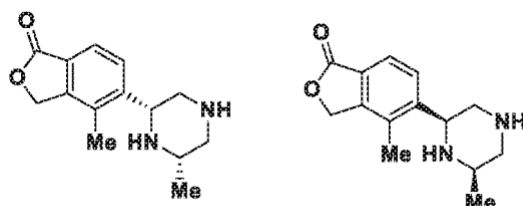


Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (Angewandte Chemie, 49, (2010), 5322 - 5326).

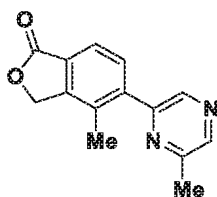
Intermedio 50:

A una solución de 4,5-dimetil-1H-imidazol (0,15 g, 1,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron K₂CO₃ (0,44 g, 3,21 mmol), 2-bromopirimidin-5-carbaldehído (0,20 g, 1,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 40 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 50** (0,18 g, 86,00 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,13 (d, *J* = 0,49 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 8,47 (s, 1 H), 9,27 (s, 2 H), 10,11 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 51-I: 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metilpiperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona 4-metil-5-(6-metilpirazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona e **Intermedio 51-II:** 4-metil-5-((2*S*,6*R*)-6-metilpiperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

**Enantiómero-I (51-I)****Enantiómero-II (51-II)**

Intermedio 51A: 4-metil-5-(6-metilpirazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

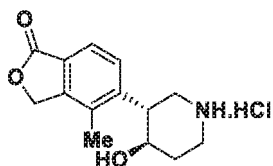


El **Intermedio 51A** se preparó (14,00 g, 80,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 2B** (20,00 g, 7,3.00 mmol) y 2-cloro-6-metilpirazina (9,38 g, 73,0 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 7,69 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,41 min, [M+H]⁺ 241,2.

Intermedio 51-I y 51-II:

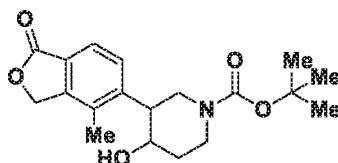
El **Intermedio 51-I y 51-II** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-I y 2-II** y partiendo del **Intermedio 51A** (10,00 g, 41,6 mmol). El racemato se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Chiralpak IC (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH + ACN (1:1), Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 4,83 min), designado como **Intermedio 51-I**, se obtuvo (3,50 g, 41,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,02 Hz, 3 H) 2,14 - 2,22 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,74 - 2,84 (m, 3 H) 4,02 (dd, *J* = 10,04, 2,51 Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 7,65 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), (2 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,636 min, [M+H]⁺ 247,2. Pureza quiral (*Método-XXVII*): tiempo de retención 4,86 min, 99,30 % de ee. SOR: [α]_D²⁵ = - 38,00 (c 0,10, MeOH). Para determinar la estereoquímica del **Intermedio 51-I**, se preparó 5-((2*R*,6*S*)-4-(3,5-dibromobenzoil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona de acuerdo con un procedimiento bibliográfico (documento WO2011/012896, 2011), y la *configuración absoluta* se determinó por el *método de difracción de rayos X* de cristal único. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 6,12 min), designado como **Intermedio 51-II**, se obtuvo (3,10 g, 36,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (d, *J* = 6,02 Hz, 3 H), 2,12 - 2,26 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,74 - 2,84 (m, 3 H), 4,02 (dd, *J* = 10,04, 2,51 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), (2 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,548 min, [M+H]⁺ 247,2. Pureza quiral (*Método-XXVII*): tiempo de retención 5,96 min, 96,00 % de ee. SOR: [α]_D²⁵ = + 32,00 (c 0,10, MeOH).

Intermedio 52-I: clorhidrato de 5-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



El Intermedio 52A-I, II, III y IV: 4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5

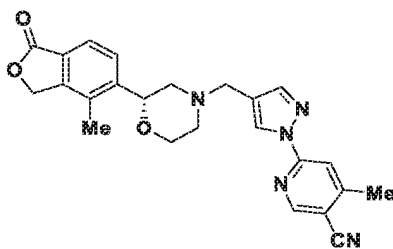


A una solución del **Intermedio 4A** (4,00 g, 11,58 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió NaBH₄ (1,46 g, 23,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y se diluyó con agua (100 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el diastereómero I (2,7 g). El filtrado se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el diastereómero II (0,8 g). El diastereómero I se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Lux cellulose-2 (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 240 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 3,98 min), designado como **Intermedio 52A-I**, se obtuvo (1,20 g, 30,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,89 - 1,98 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,82 (d, *J* = 9,54 Hz, 3 H), 3,17 (d, *J* = 4,02 Hz, 1 H), 3,78 (s a, 1 H), 3,95 (s a, 2 H), 4,70 (s a, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H). Pureza quiral (*Método-XXVIII*): tiempo de retención 3,98 min, 100 % de ee. SOR: [α]_D²⁵ = - 38,00 (c 0,1, MeOH). LCMS: El compuesto no se ionizó bien. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 5,85 min), designado como **Intermedio 52A-II**, se obtuvo (1,30 g, 32,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,89 - 1,98 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,82 (d, *J* = 9,54 Hz, 3 H), 3,17 (d, *J* = 4,02 Hz, 1 H), 3,78 (s a, 1 H), 3,95 (s a, 2 H), 4,70 (s a, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H). Pureza quiral (*Método-XXVIII*): tiempo de retención 5,85 min, 99,3 % de ee. LCMS: El compuesto no se ionizó bien. El diastereómero II se separó en dos enantiómeros individuales usando un método de SFC similar al del diastereómero I. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 8,61 min), designado como **Intermedio 52A-III**, se obtuvo (0,20 g, 5,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H), 1,64 - 1,82 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 3,06 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H), 3,17 (d, *J* = 5,52 Hz, 1 H), 3,52 (s a, 1 H), 3,81 (s a, 2 H), 3,97 (s a, 1 H), 4,82 (s a, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,56 (s a, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H). Pureza quiral (*Método-XXVIII*): tiempo de retención 8,61 min, 100 % de ee. LCMS: El compuesto no se ionizó bien. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 9,82 min), designado como **Intermedio 52A-IV**, se obtuvo (0,21 g, 5,20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H), 1,64 - 1,82 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 3,06 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H), 3,17 (d, *J* = 5,52 Hz, 1 H), 3,52 (s a, 1 H), 3,81 (s a, 2 H), 3,97 (s a, 1 H), 4,82 (s a, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,56 (s a, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H). Pureza quiral (*Método-XXVIII*): tiempo de retención 9,82 min, 97,80 % de ee. LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

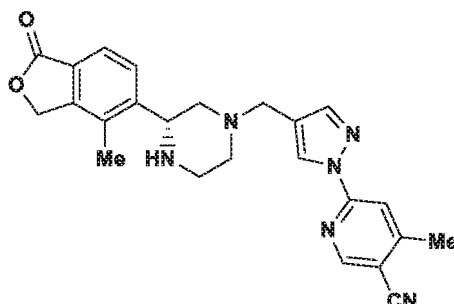
Intermedio 52-I:

A una solución del **Intermedio 52A-I** (1,20 g, 3,45 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en dioxano (12,95 ml, 51,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml) y se secó a presión reducida para obtener el **Intermedio 52-1** (0,90 g, 92,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 2,08 (d, *J* = 13,05 Hz, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 3,08 (d, *J* = 9,04 Hz, 2 H), 3,12 - 3,20 (m, 2 H), 3,97 (s a, 1 H), 4,99 (s a, 1 H), 5,40 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 8,96 (s a, 1 H), 9,05 (s a, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*) tiempo de retención 0,395 min, [M+H]⁺ 248,0. Para determinar la estereoquímica del **Intermedio 52-I**, se preparó 5-((3*R*,4*R*)-1-(4-bromobenzoil)-4-hidroxipiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona de acuerdo con un procedimiento bibliográfico (documento WO2011/012896, 2011), y la *configuración absoluta* se determinó por el *método de difracción de rayos X* de cristal único.

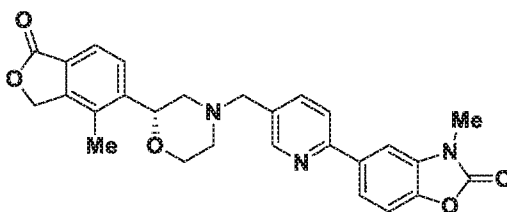
50

Ejemplo 1-1: (R)-4-metil-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo

A una solución del **Intermedio 6** (0,05 g, 0,23 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió el **Intermedio 3-I** (0,05 g, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió NaCNBH₃ (0,04 g, 0,71 mmol) y la agitación se continuó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC [XBridge C18 (19 x 150 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, Flujo: 15 ml/min, tiempo de retención 1,60 min, UV 220 nm] para obtener el **Ejemplo 1-I** (0,02 g, 17,10 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,23 - 2,29 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,81 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 2,92 (d, *J* = 11,49 Hz, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,99 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 4,81 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 5,38 (d, *J* = 4,89 Hz, 2 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,25 min, [M+H]⁺ 430,0, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,90 min, [M+H]⁺ 430,0, pureza: 98,3 %. Pureza quiral (*Método-I*): tiempo de retención 10,04 min, 100 % de ee,

Ejemplo 2-I:**(R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo**

El **Ejemplo 2-1** se preparó (0,11 g, 21,36 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 6** (0,25 g, 1,17 mmol) y el **Intermedio 2-I**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79 (t, *J* = 10,29 Hz, 1 H), 2,03 - 2,18 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,66 - 2,67 (m, 4 H), 2,79 (t, *J* = 9,04 Hz, 2 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,45 - 3,59 (m, 2 H), 4,06 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 5,36 (d, *J* = 1,51 Hz, 2 H), 7,63 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H). HPLC (*Método-F*): tiempo de retención 5,62 min, pureza: 98,55 %. (*Método-G*): tiempo de retención 5,62 min, pureza: 98,55 %. LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,82 min, [M+H]⁺ 429,0. Pureza quiral (*Método-VII*): tiempo de retención 4,29 min, 100 % de ee.

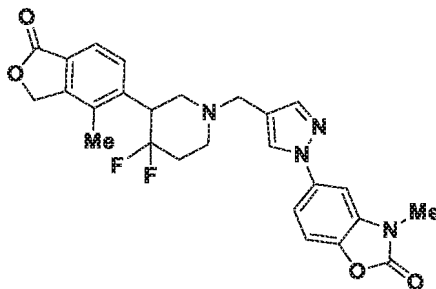
Ejemplo 3-1:**(R)-3-metil-5-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

El **Ejemplo 3-I** se preparó (0,006 g, 5,13 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2B** y partiendo del **Intermedio 8** (0,06 g, 0,24 mmol) y el **Intermedio 5-I**. ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,99 (t, J = 10,76 Hz, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,26 - 2,35 (m, 1 H), 2,79 (d, J = 11,25 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 10,52 Hz, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 3,64 (s, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 4,01 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 3,67 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 2 H), 7,96 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,21 min, [M+H] 472,2, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,83 min, [M+H] 472,2, pureza: 99,40 %. Pureza quiral (*Método-XVIII*): tiempo de retención 24,29 min, 100 % de ee.

Ejemplo 4:

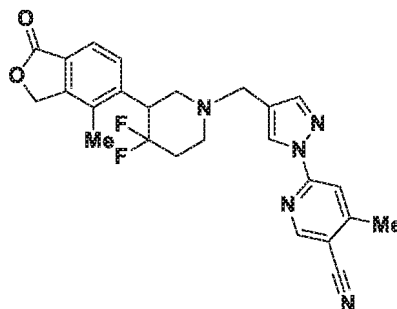
- 10 **5-(4-((4,4-difluoro-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona**



- 15 El **Ejemplo 4** se preparó (0,01 g, 13,77 %) usando el **Intermedio 4** (0,05 g, 0,15 mmol) de una manera similar al protocolo de síntesis descrito para el **Intermedio 6**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (s a, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,33 (s, 1 H), 2,65 - 2,73 (m, 1 H), 2,90 (s a, 1 H), 3,01 (s a, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 5,40 (c, J = 15,41 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,56, 2,20 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 2 H), 7,69 - 7,71 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,29 min, [M+H] 495,0, pureza: 94,70 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,87 min, [M+H] 495,1, 95,90 %.

Ejemplo 5:

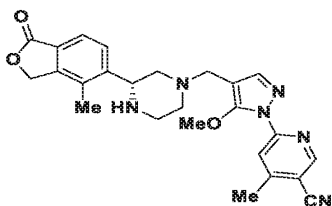
- 25 **6-(4-((4,4-difluoro-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo**



- 30 El **Ejemplo 5** se preparó (0,01 g, 12,92 %) usando el **Intermedio 6** (0,04 g, 0,19 mmol) y el **Intermedio 4C** de una manera similar al protocolo de síntesis descrito para el **Ejemplo 1-I**. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 2,44 (s a, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 3,04 (d, J = 10,58 Hz, 1 H), 3,22 (t, J = 2,46 Hz, 1 H), 3,64 (t, J = 15,86 Hz, 2 H), 4,09 - 4,18 (m, 1 H), 4,20 - 4,40 (m, 2 H), 5,26 - 5,33 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 8,69 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H). ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm - 96,34, - 110,26. LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,375 min, [M+H] 464,0, pureza: 95,80 %. (*Método-B*): tiempo de retención 2,11 min, [M+H] 464,0, 95,20 %.

Ejemplo 6-I:

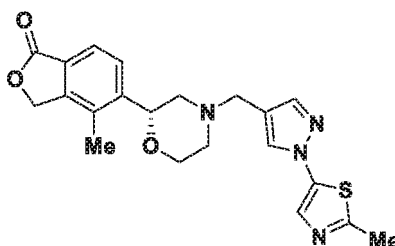
(R)-6-(5-metoxi-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



El **Ejemplo 6-I** se preparó (0,02 g, 22,08 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 9** (0,05 g, 0,20 mmol) y el **Intermedio 2-I**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,87 (t, *J* = 10,76 Hz, 1 H), 2,14 (s, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,80 (d, *J* = 10,76 Hz, 2 H), 2,85 - 2,93 (m, 1 H), 2,99 (d, *J* = 10,03 Hz, 1 H), 3,40 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 4,09 (d, *J* = 10,27 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,64 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,73 - 7,78 (m, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,31 min, [M+H]⁺ 459, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,78 min, [M+H]⁺ 459, pureza: 99,40 %. Pureza quiral (*Método-XV*): tiempo de retención 9,83 min, 82,80 % de ee.

Ejemplo 7-I:

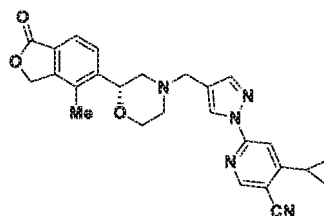
(R)-4-metil-5-(4-((1-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona



El **Ejemplo 7-I** se preparó (0,02 g, 17,25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 14-I** (0,10 g, 0,319 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,16 - 2,22 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,80 (d, *J* = 11,00 Hz, 1 H), 2,91 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,99 (dd, *J* = 11,49, 2,20 Hz, 1 H), 4,81 (dd, *J* = 10,03, 2,20 Hz, 1 H), 5,33 - 5,44 (m, 2 H), 7,59 - 7,70 (m, 3 H), 7,86 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,06 min, [M+H]⁺ 411,1, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,52 min, [M+H]⁺ 411,1, pureza: 99,60 %. Pureza quiral (*Método-XVI*): tiempo de retención 11,36 min, 100 % de ee.

Ejemplo 8-1:

(R)-4-ciclopropil-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo

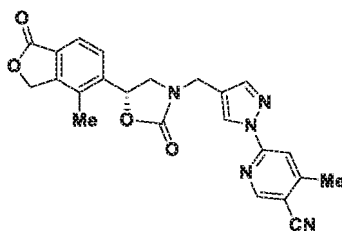


El **Ejemplo 8-I** se preparó (0,003 g, 4,27 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 14-I** (0,05 g, 0,16 mmol) y el **Intermedio 10** (0,05 g, 0,23 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 - 1,11 (m, 2 H), 1,26 - 1,40 (m, 2 H), 2,19 - 2,30 (m, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 3,90 (d, *J* = 11,49 Hz, 2 H), 4,18 (d, *J* = 11,25 Hz, 4 H), 5,05 (s, 1 H), 5,33 - 5,52 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,63 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,72 - 8,90 (m, 2 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,40 min, [M+H]⁺ 456,1, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 2,09 min, [M+H]⁺ 456,1, pureza: 94,50 %. Pureza quiral (*Método-V*): tiempo de retención 10,54 min, 100 % de ee.

Ejemplo 9-I:

(R)-4-metil-6-(4-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)

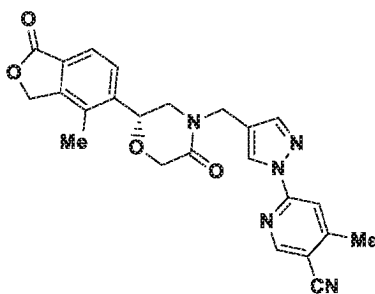
il)nicotinonitrilo



- 5 A una solución del **Intermedio 12-I** (0,06 g, 0,149 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron 2-carbonato de dipiridilo (0,03 mg, 0,15 mmol), y TEA (0,04 ml, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa [XBridge C18 (19 x 150 mm) 5 µm; Disolvente A: Acetato de amonio 10 mM, Disolvente B: metanol, Gradiente: B al 15-57 % durante 20 min, después un mantenimiento de 5 minutos en 100 % de B; Flujo: 15 ml/min, tiempo de retención 2,70 min, UV 220 nm] para obtener el **Ejemplo 9-1** (0,13 g, 19,34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 4,10 (t, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 4,28 - 4,53 (m, 3 H), 5,35 - 5,48 (m, 2 H), 5,97 (dd, *J* = 9,04, 7,03 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,00 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,69 min, [M+H] 430,1, pureza: 95,30 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,70 min, [M+H] 430,1, pureza: 94,30 %. Pureza quiral (*Método-X*): tiempo de retención 5,58 min, 100 % de ee.

Ejemplo 10-I:

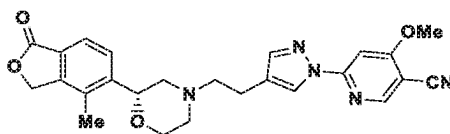
- 20 (**R**)-4-metil-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxomorfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo



- 25 A una solución agitada del **Intermedio 13-I** (0,05 g, 0,11 mmol) en THF (10 ml) se le añadió tri-*n*-butilfosfina (0,08 ml, 0,32 mmol) seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (0,04 ml, 0,22 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa [XBridge fenilo (19 x 250 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: CH₃COONH₄ 10 mM-PH-4,5, Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente: 40-65 % durante 24 min; Flujo: 17 ml/min, tiempo de retención 11,24 min, UV 254 nm] para obtener el **Ejemplo 10-I** (0,001 g, 2,50 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,57 (dd, *J* = 12,23, 3,18 Hz, 1 H), 4,28 - 4,51 (m, 3 H), 4,60 (d, *J* = 14,92 Hz, 1 H), 5,29 (dd, *J* = 10,52, 3,42 Hz, 1 H), 5,34 - 5,50 (m, 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,67 min, [M+H] 444,1, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,65 min, [M+H] 444,1, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-I*): tiempo de retención 22,89 min, 100 % de ee.

Ejemplo 11-1:

- 40 (**R**)-4-metoxi-6-(4-(2-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo

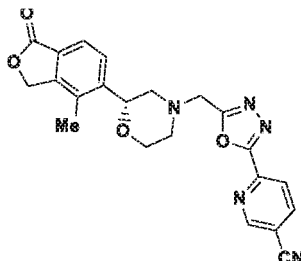


- 45 El **Ejemplo 11-I** se preparó (0,05 g, 32,65 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo

del **Intermedio 15** (0,07 g, 0,31 mmol) y el **Intermedio 3-I**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,85 - 2,00 (m, 1 H), 2,22 - 2,33 (m, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,71 (d, $J = 5,87$ Hz, 2 H), 2,89 (d, $J = 11,98$ Hz, 1 H), 2,99 (d, $J = 11,49$ Hz, 1 H), 3,75 (t, $J = 11,13$ Hz, 1 H), 4,00 (d, $J = 10,03$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 4,80 (d, $J = 10,03$ Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,60 - 7,76 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,29 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 460,1, pureza: 98,12 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,95 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 460,1, pureza: 97,20 %. Pureza quiral (*Método-I*): tiempo de retención 10,17 min, 100 % de ee.

Ejemplo 12-I:

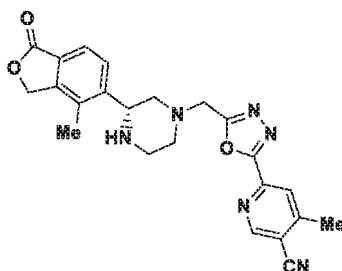
(R)-6-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolmo)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo



A una solución agitada del **Intermedio 16** (0,04 g, 0,18 mmol) y el **Intermedio 3-I** (0,04 g, 0,18 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,07 g, 0,54 mmol) seguido de KI (0,003 g, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC [XBridge C18 (19 x 150 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente: 5-32 % de 20 min, Flujo: 15 ml/min, tiempo de retención 10,63 min, UV 220 nm] para obtener el **Ejemplo 12-I** (0,058 g, 76,31 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,18 (t, $J = 10,64$ Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,39 - 2,48 (m, 1 H), 2,89 (d, $J = 11,00$ Hz, 1 H), 3,05 (d, $J = 11,49$ Hz, 1 H), 3,69 - 3,84 (m, 1 H), 3,96 - 4,12 (m, 3 H), 4,85 (dd, $J = 9,90$, 2,08 Hz, 1 H), 5,31 - 5,47 (m, 2 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 8,35 (dd, $J = 8,31$, 0,98 Hz, 1 H), 8,57 (dd, $J = 8,19$, 2,08 Hz, 1 H), 9,23 (dd, $J = 2,08$, 0,86 Hz, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,26 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 418,1, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,41 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 418,0, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-VII*): tiempo de retención 17,41 min, 100 % de ee.

Ejemplo 13-I:

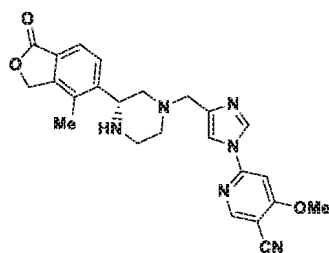
(R)-4-metil-6-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo



El **Ejemplo 13-I** se preparó (0,02 g, 21,80 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 12-I** y partiendo del **Intermedio 17** (0,04 g, 0,17 mmol) y el **Intermedio 2-I**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,63 (s, 4 H), 2,89 (t, $J = 10,76$ Hz, 4 H), 2,97 - 3,06 (m, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,11 (d, $J = 8,56$ Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,65 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,12 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 431,1, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,66 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 431,1, pureza: 99,56 %. Pureza quiral (*Método-V*): tiempo de retención 8,77 min, 100 % de ee.

Ejemplo 14-I:

(R)-4-metoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo

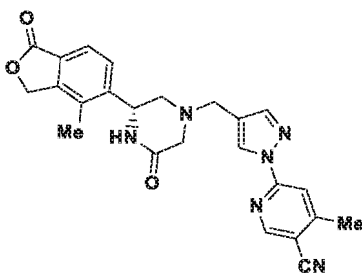


El **Ejemplo 14-I** se preparó (0,10 g, 20,13 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 11** (0,25 g, 1,10 mmol) y el **Intermedio 2-I**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,89 (s, 1 H), 2,19 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,81 - 3,05 (m, 5 H), 3,50 (s, 2 H), 4,03 - 4,14 (m, 4 H), 5,37 (s, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,58 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 0,99 min, [M+H]⁺ 445,1, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,28 min, [M+H]⁺ 445,0, pureza: 99,56 %. Pureza quiral (*Método-V*): tiempo de retención 7,10 min, 84,55 % de ee.

Ejemplo 15-I:

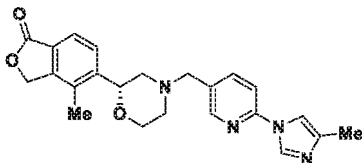
(R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo



El **Ejemplo 15-I** se preparó (0,008 g, 12,95 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 6** (0,03 g, 0,14 mmol) y el **Intermedio 19-I**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 2,41 (dd, *J* = 11,62, 6,24 Hz, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,90 (dd, *J* = 11,98, 4,16 Hz, 1 H), 3,05 - 3,22 (m, 2 H), 3,47 - 3,65 (m, 2 H), 4,94 (s, 1 H), 5,21 - 5,34 (m, 1 H), 5,36 - 5,46 (m, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,68 - 7,80 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,23 min, [M+H]⁺ 443,1, pureza: 96,48 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,51 min, [M+H]⁺ 443,1, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-V*): tiempo de retención 12,48 min, 92 % de ee.

Ejemplo 16-I:

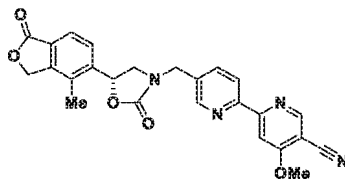
(R)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona



El **Ejemplo 16-I** se preparó (0,01 g, 9,26 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23-1** y partiendo del **Intermedio 20** (0,05 g, 0,26 mmol) y el **Intermedio 3-I**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,23 - 2,36 (m, 2 H), 2,77 (d, *J* = 11,25 Hz, 1 H), 2,87 (d, *J* = 11,98 Hz, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 3,69 - 3,85 (m, 1 H), 3,99 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 4,82 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 5,26 - 5,45 (m, 2 H), 7,54 - 7,75 (m, 4 H), 7,92 (dd, *J* = 8,31, 2,20 Hz, 1 H), 8,39 (s, 2 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 0,83 min, [M+H]⁺ 405,1, pureza: 99,20 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,56 min, [M+H]⁺ 405,0, pureza: 95,99 %. Pureza quiral (*Método-X*): tiempo de retención 12,55 min, 96,10 % de ee.

Ejemplo 17-1:

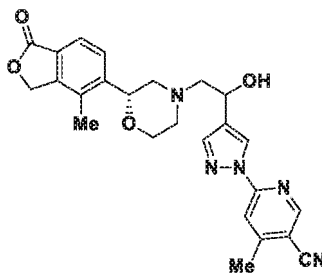
(R)-4-metoxi-5'-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo



A una solución del **Intermedio 23-I** (0,15 g, 0,35 mmol) en THF (20 ml) a 70 °C se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,06 g, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC [Intercsil ODS (250 x 10 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: NH₄OAc 10 mM en H₂O, Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 20-65 % de 14 min, Flujo: 17 ml/min tiempo de retención 15,06 min, UV 254 nm] para obtener el **Ejemplo 17-I** (0,02 g, 8,68 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 4,03 - 4,07 (m, 2 H), 4,11 (s, 3 H), 4,51 (d, *J* = 16,00 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 16,00 Hz, 1 H), 5,22 - 5,48 (m, 2 H), 6,02 (t, *J* = 8,19 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,43 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (*Método-A*) tiempo de retención: 1,59 min, [M+1]: 457,1, pureza: 100 %. (*Método-B*) tiempo de retención: 1,65 min, [M+1]: 457,0, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-XVII*): tiempo de retención 6,39 min, 100 % de ee

Ejemplo 18-I:

6-(4-(1-hidroxi-2-((R)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)-4-metil-nicotinonitrilo (Diastereómero I y II)

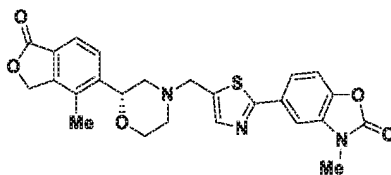


A una solución del **Intermedio 24** (0,12 g, 0,53 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió el **Intermedio 3-I** (0,12 g, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 85 °C durante 48 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC [XBridge fenilo (250 x 19 DI) 5 micrómetros; Disolvente A: NH₄HCO₃ 10 mM-PH-9,5, Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente: 0-62 % durante 15 min; Flujo: 16 ml/min, UV 254 nm]. Se obtuvo el primer compuesto eluido (tiempo de retención 15,33 min), designado como **Ejemplo 18-I Dia-I** (Diastereómero 1) (0,009 g, 19,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,01 - 2,08 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,31 - 2,34 (m, 1 H), 2,36 (d, *J* = 3,01 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,65 - 2,68 (m, 1 H), 2,85 (d, *J* = 10,80 Hz, 1 H), 3,07 (d, *J* = 10,80 Hz, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 1 H), 4,79 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 6,53 Hz, 1 H), 5,22 (d, *J* = 5,02 Hz, 1 H), 5,39 (d, *J* = 4,52 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,93 min, [M+H] 460,1, pureza: 98,60 %. HPLC (*Método-F*): tiempo de retención 5,12 min, pureza: 99,14 %. (*Método-G*): tiempo de retención 6,03 min, pureza: 99,42 %. Pureza quiral (*Método-X*): tiempo de retención 10,19 min, 97,70 % de ee.

Se obtuvo el segundo compuesto eluido (tiempo de retención 17,02 min), designado como **Ejemplo 18-I Dia-II** (Diastereómero II) (0,008 g 16,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,01 - 2,08 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,31 - 2,34 (m, 1 H), 2,36 (d, *J* = 3,01 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,65 - 2,68 (m, 1 H), 2,96 (t, *J* = 11,80 Hz, 2 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 1 H), 4,79 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 6,53 Hz, 1 H), 5,22 (d, *J* = 5,02 Hz, 1 H), 5,39 (d, *J* = 4,52 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,92 min, [M+H] 460,1, pureza: 95,43 %. HPLC (*Método-F*): tiempo de retención 5,11 min, pureza: 90,01 %. (*Método-G*): tiempo de retención 6,00 min, pureza: 88,76 %. Pureza quiral (*Método-X*): tiempo de retención 12,55 min, 96,10 % de ee.

Ejemplo 19-I:

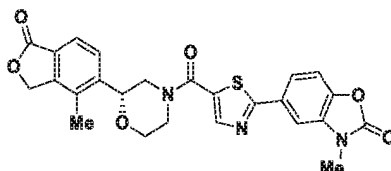
(R)-3-metil-5-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)tiazol-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



El **Ejemplo 19-I** se preparó (0,01 g, 16,97 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 3-I** y partiendo del **Intermedio 25-I** (0,10 g, 0,12 mmol) y el **Intermedio 8**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 2,96 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 3,72 - 3,83 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 4,03 (d, J = 9,29 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,38 (d, J = 2,45 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,00 Hz, 1,60 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 1,71 Hz, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,23 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 478,1, pureza: 99,56 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,89 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 478,0, pureza: 99,59 %. Pureza quiral (*Método-X*): tiempo de retención 9,67 min, 100 % de ee.

Ejemplo 20-I:

(R)-3-metil-5-(5-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolin-4-carbonil)tiazol-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

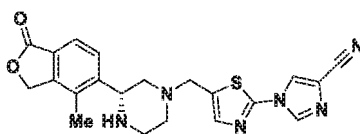


El **Ejemplo 20-I** se preparó (0,01 g, 5,29 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 3-I** y partiendo del **Intermedio 26-I** (0,15 g, 0,35 mmol) y el **Intermedio 8**.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,08 (s, 3 H), 2,20 - 2,37 (m, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,83 (dd, J = 11,49, 8,80 Hz, 1 H), 4,12 (d, J = 9,78 Hz, 1 H), 4,15 - 4,31 (s a, 1 H), 4,94 (d, J = 10,03 Hz, 1 H), 5,42 (s a, 2 H), 7,49 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,66 - 7,83 (m, 3 H), 7,87 (d, J = 1,71 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,71 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 492,1, pureza: 96,82 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,73 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 492,0, pureza: 97,44 %. Pureza quiral (*Método-XVII*): tiempo de retención 3,40 min, 100 % de ee.

Ejemplo 21-I:

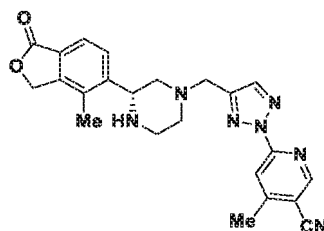
(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



El **Ejemplo 21-I** se preparó (0,006 g, 9,11 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 27** (0,03 g, 0,17 mmol) y el **Intermedio 2-I**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,84 - 2,00 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,78 - 2,94 (m, 4 H), 3,02 (d, J = 12,23 Hz, 1 H), 3,69 - 3,85 (m, 2 H), 4,07 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 5,27 - 5,41 (s a, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,07 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 421,1, pureza: 100 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,32 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 421,0, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-XVIII*): tiempo de retención 11,69 min, 100 % de ee.

Ejemplo 22-I:

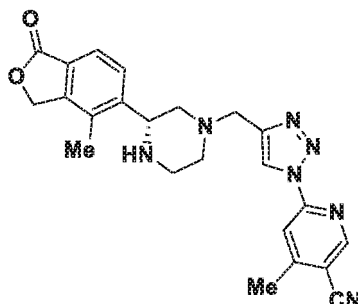
(R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo



El **Ejemplo 22-I** se preparó (0,01 g, 10,83 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 28** (0,04 g, 0,19 mmol) y el **Intermedio 2-I** (0,05 g, 0,206 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,87 - 1,95 (m, 1 H), 2,17 - 2,23 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,80 - 3,03 (m, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 5,37 (d, *J* = 2,45 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), (Protón intercambiable presente). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,15 min, [M+H]⁺ 430, pureza: 96,70 %. (*Método-B*): tiempo de retención 1,36 min, [M+H]⁺ 430, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-XVIII*): tiempo de retención 26,46 min, 100 % de ee.

Ejemplo 23-I:

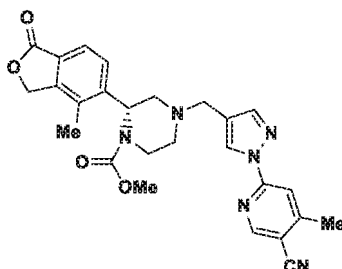
(R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo



El **Ejemplo 23-I** se preparó (0,008 g, 8,83 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 30** (0,04 g, 0,19 mmol) y el **Intermedio 2-I**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,86 - 1,95 (m, 1 H), 2,15 - 2,29 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 2,81 - 3,03 (m, 4 H), 3,75 (s, 2 H), 4,09 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 5,32 - 5,43 (m, 2 H), 7,64 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,43 min, [M+H]⁺ 430,0, pureza: 98,88 %, (*Método-B*): tiempo de retención 1,23 min, [M+H]⁺ 430,1, pureza: 98,70 %. Pureza quiral (*Método-IX*): tiempo de retención 12,83 min. 98,50 % de ee.

Ejemplo 24-I:

(R)-4-((1-(5-Ciano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de metilo



A una solución agitada del **Ejemplo 2-I** (0,03 g, 0,06 mmol) en DCM (3,00 ml) a 0 °C se le añadió TEA (0,03 ml, 0,18 mmol) seguido de cloruro de metilo (4,52 µl, 0,06 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC [XBridge C18 (19 x 150 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 20-100 % de B durante 15 minutos, Flujo: 15 ml/min, tiempo de retención 2,80 min, UV 220 nm] para obtener el **Ejemplo 24-I** (0,003 g, 9,15 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,19 (s, 1 H), 2,20 - 2,26 (m, 3 H), 2,46 (d, *J* = 4,89 Hz, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,89 - 3,05 (m, 2 H), 3,43 - 3,54 (m,

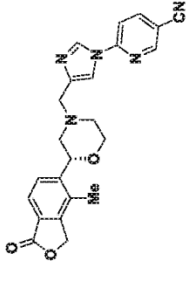
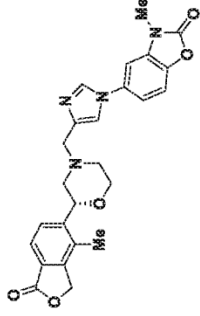
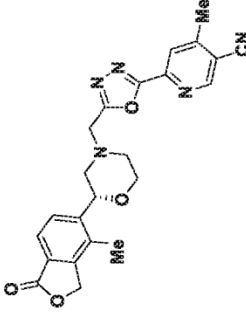
2 H), 3,57 (s, 4 H), 3,87 (d, $J = 11,98$ Hz, 1 H), 5,25 - 5,33 (m, 1 H), 5,34 - 5,43 (m, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-A*): tiempo de retención 1,26 min, $[M+H]^+$ 487,1, pureza: 98,94 %. (*Método-B*): tiempo de retención 2,02 min, $[M+H]^+$ 487,1, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-X*): tiempo de retención 25,56 min, 86,55 % de ee.

5

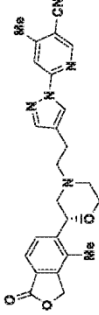
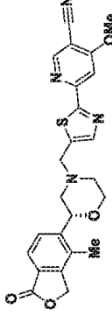
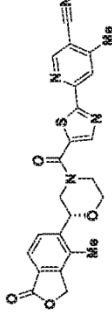
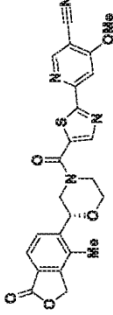
Los ejemplos de la **Tabla 1** se sintetizaron usando los procedimientos de los **Ejemplos 1 a 24-I**.

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
1-II		(S)-4-metil-6-4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-yl)nicotinonitrilo	468,1	A: 1,27, 97,90 % B: 1,89, 97,30 % XVIII: 18,26, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 2,18 - 2,29 (m, 4 H), 2,58 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,99 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 4,89 Hz, 2 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
25-I		(R)-3-metil-5-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	461,1	A: 1,16, 96,80 % B: 1,66, 98,20 % XIV: 11,59, 100 % de ee	400 MHz, DMSO-d ₆ : δ 2,29 (s, 3 H), 3,03-3,41 (m, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,96 (d, J = 12,40 Hz, 2 H), 4,23-4,32 (m, 3 H), 5,11 (d, J = 10,40 Hz, 1 H), 5,43 (d, J = 4,00 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 2,00 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H).
26-I		(R)-6-(5-metoxi-4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-yl)-4-metilnicotinonitrilo	460,1	A: 1,40, 100 % B: 2,12, 100 % XIV: 11,66, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 3,01 - 3,26 (m, 3 H), 3,83 - 3,95 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 4,10-4,31 (m, 3 H), 4,99 - 5,12 (m, 1 H), 5,42 (d, J = 3,51 Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,67 - 8,78 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,15 - 10,34 (m, 1 H).
27-I		(R)-4-metoxi-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-yl)nicotinonitrilo	446,1	A: 1,57, 100 % B: 1,19, 99,86 % V: 8,64, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,98-2,0 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,27 - 2,36 (m, 1 H), 2,79 - 2,90 (m, 1 H), 2,95 - 3,02 (m, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,96-4,03 (m, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 4,80 - 4,83 (m, 1 H), 5,39 (d, J = 4,28 Hz, 2 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

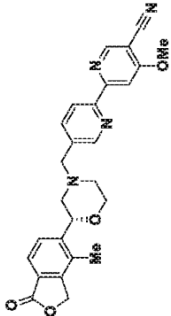
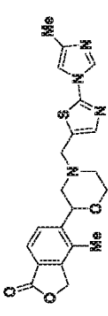
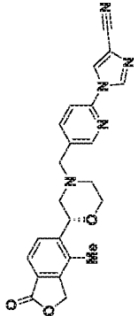
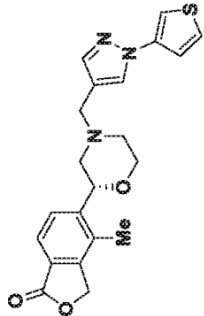
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
28-I		(R)-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo	416,1	A: 1,43, 96,32 % V: 8,62, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,93-2,03 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,26 - 2,34 (m, 1 H), 2,82 - 2,88 (m, 1 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,94 - 4,01 (m, 1 H), 4,79 - 4,84 (m, 1 H), 5,38 (d, J = 4,46 Hz, 2 H), 7,59 - 7,63 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 8,68 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 1,10 Hz, 1 H), 8,96 (d, J = 2,08 Hz, 1 H).
29-I		(R)-3-metil-5-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	461,1	A: 1,43, 98,01 % B: 1,08, 99,47 % V: 10,25, 99,38 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,95-2,03 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,84 - 2,91 (m, 1 H), 2,97 - 3,03 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,39-3,40 (m, 1 H), 3,50 - 3,53 (m, 2 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,96-4,03 (m, 1 H), 4,81 (dd, J = 10,12, 1,80 Hz, 1 H), 5,33 - 5,35 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 4 H), 8,17 (d, J = 1,22 Hz, 1 H).
30-I		(R)-4-metil-6-(5-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo	432,1	A: 1,39, 98,15 % B: 1,54, 97,20 % X: 6,62, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 - 2,33 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,96 (d, J = 10,76 Hz, 1 H), 3,11 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 3,75-3,86 (m, 1 H), 4,04 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,79 - 4,93 (m, 1 H), 5,40 (d, J = 2,93 Hz, 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
31-I		(<i>R</i>)-4-metil-6-(4-(2-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	444,1	A: 1,84, 99,37 % B: 2,04, 99,95 % XIX: 9,24, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86-2,00 (m, 1 H), 2,17 - 2,26 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,58 - 2,64 (m, 4 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 2,83 - 2,92 (m, 2 H), 2,99 (d, J = 11,25 Hz, 1H), 3,69 - 3,83 (m, 1 H), 4,00 (d, J = 11,00 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 5,29 - 5,46 (m, 2 H), 7,66 (c, J = 8,07 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,79- 8,87 (m, 1 H).
32-I		(<i>R</i>)-4-metoxi-6-(5-(2-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)etil)iazol-2-il)nicotinonitrilo	463,1	A: 1,31, 100 % B: 1,98, 99,23 % XV: 11,34, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,02 (t, J = 10,64 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 2,82 - 3,00 (m, 2 H), 3,68 - 3,88 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,02 (d, J = 13,21 Hz, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 4,84 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 5,30 - 5,45 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1H), 7,84 (s, 1 H), 7,90 - 8,01 (m, 1H), 8,87 (s, 1H).
33-I		(<i>R</i>)-4-metil-6-(5-(2-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolin-4-carbonil)iazol-2-il)nicotinonitrilo	461,2	A: 1,61, 99,48 % de A: 1,62, 100 % V: 16,99, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 2,27 (s a, 2 H), 2,32 - 2,36 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,66 - 2,70 (m, 1 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 4,11 (s a, 1 H), 4,95 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 5,41 (s a, 2 H), 7,68 - 7,76 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,03 (s, 1H).
34-I		(<i>R</i>)-4-metoxi-6-(5-(2-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolin-4-carbonil)iazol-2-il)nicotinonitrilo	477,1	A: 1,82, 96,63 % B: 1,81, 96,20 % V: 17,05, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 2,27 (s a, 2 H), 2,31 - 2,35 (m, 1 H), 2,67 (s a, 1H), 3,83 (t, J = 11,62 Hz, 1 H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,14 (s, 3 H), 4,94 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 5,40 (s a, 2 H), 7,65-7,78 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,92 (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
35-I		(R)-4-metoxi-5'-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)methyl)-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo	457,1	A: 1,27, 94,23 % B: 1,95, 95,37 % X: 10,00, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 2,27-2,36 (m, 1 H), 2,76 - 2,85 (m, 1 H), 2,89 - 2,95 (m, 1 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 3,78 (s a, 2 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,64 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 4,98 (s a, 1 H), 5,34-5,47 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 8,06 (s a, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,77 (s a, 1 H), 8,94 (s, 1 H).
36-I		(R)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1H-imidazo1-1-il)tiazol-5-il)methyl)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	411,1	A: 0,88, 96,07 % B: 1,59, 94,02 % XIV: 6,91, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,22-2,43 (m, 2H), 2,85 (d, J = 11,00 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 11,25 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 9,78 Hz, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 4,02 (d, J = 9,78 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 5,33 - 5,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 2 H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H).
37-I		(R)-1-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)methyl)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo	390,0	A: 0,92, 95,02 % B: 1,18, 95,73 % X: 2,76, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,77 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,72 - 3,86 (m, 1 H), 4,00 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 4,75 - 4,93 (m, 1 H), 5,29 - 5,46 (m, 2 H), 7,52 - 7,73 (m, 2 H), 7,88 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,31, 2,20 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,22 Hz, 1 H), 8,91 (d, J = 1,22 Hz, 1H).
38-I		(R)-4-metil-5-(4-((1-(tiofen-3il)-1H-pirazol-4-il)methyl)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	396,20	A: 0,96, 96,60 % B: 1,50, 97,10 % XVII 1:9,15, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 2,18-2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 3,50 (s a, 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 1H), 3,99 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,34 - 5,44 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,58 - 7,70 (m, 5 H), 8,29 (s, 1 H).

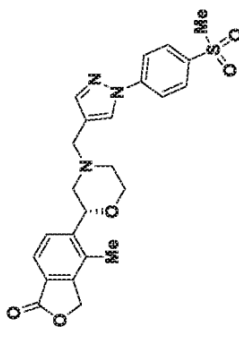
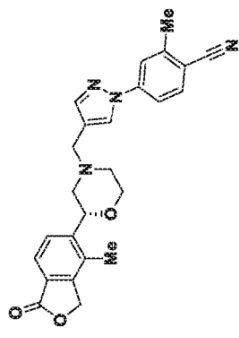
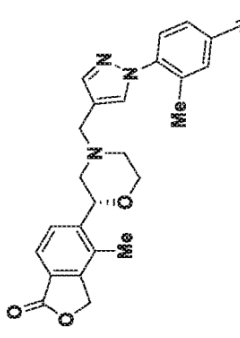
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
39-I		(R)-4-metil-5-(4-((1-(pirazin-2-il))-1H-pirazol-4-il)métil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	392.2	A: 0,77, 95,20 % B: 1,31, 95,20 % XVIII: 21,35, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 2,18-2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 11,49 Hz, 1 H), 3,50 (s a, 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 1H), 3,99 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 4,82 (dd, J = 10,03, 2,20 Hz, 1 H), 5,33-5,45 (m, 2 H), 7,57 - 7,69 (m, 2 H), 7,87 (s, 1H), 8,49 - 8,56 (m, 2 H), 8,60 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 9,20 (d, J = 1,22 Hz, 1H).
40-I		(R)-4-(4-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)métil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	415,2	A: 1,00, 96,90 % B: 1,55, 96,50 % XVIII: 11,29, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,92 (t, J = 10,76 Hz, 1 H), 2,18 - 2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,82 (d, J = 11,25 Hz, 1 H), 2,93 (d, J = 10,76 Hz, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,99 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 5,32 - 5,43 (m, 2 H), 7,58 - 7,70 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,92-8,00 (m, 2H), 8,00 - 8,06 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H).
41-I		(R)-4-metil-5-(4-((1-(6-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)métil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	406,2	A: 0,87, 99,10 % B: 1,44, 98,50 % XVIII: 20,05, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,84-1,97 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,76 - 2,85 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,72 - 3,84 (m, 1 H), 3,96 - 4,03 (m, 1H), 4,78 - 4,87 (m, 1 H), 5,39 (d, J = 4,89 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 14,92 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1H), 8,47 - 8,52 (m, 2 H), 8,99 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
42-I		(R)-5-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	416,2	A: 0,86, 93,10 % B: 1,50, 97,10 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87-2,01 (m, 1H), 2,22 - 2,29 (m, 4 H), 2,82 (s a, 1 H), 2,94 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 3,77 (dd, J = 11,55, 9,04 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 5,34 - 5,42 (m, 2 H), 7,59 - 7,74 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,71 - 8,78 (m, 1 H), 8,93 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 9,38 (d, J = 2,51 Hz, 1 H).
43-I		(R)-3-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	415,2	A: 1,02, 97,60 %, B: 1,57, 96,70 % XVIII: 11,61, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,88 (s, 1 H), 2,22 - 2,28 (m, 3 H), 2,83 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 10,54 Hz, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,77 (dd, J = 11,29, 9,29 Hz, 2 H), 4,01 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 4,82 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 5,39 (d, J = 4,52 Hz, 2 H), 7,59 - 7,78 (m, 5 H), 8,19 (dt, J = 8,03, 1,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H).
44-I		(R)-4-metil-5-(4-((1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	391,2	A: 0,54, 99,20 % B: 1,18, 98,9 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,88 - 1,96 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,82 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 2,93 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 4,00 (dd, J = 11,29, 1,76 Hz, 1 H), 4,82 (dd, J = 10,04, 2,51 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 4,52 Hz, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,85 (s, 2 H), 8,63 (s, 3 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
45-I		(R)-4-metil-5-(4-((1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-4-ii)metil)morfolin-2-ii)isobenzofuran-1(3H)-ona	468,2	A: 0,86, 99,30 % B: 1,32, 97,80 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 - 2,01 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 3H), 2,34 (dt, J = 3,76, 1,63 Hz, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,94 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 3,55 (s, 2 H), 3,77 (dd, J = 11,55, 9,04 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 4,82 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 5,34 - 5,42 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 6 H), 8,22 (s, 1 H).
46-I		(R)-2-metil-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ii)morfolino)methyl)-1H-pirazol-1-ii)benzonitrilo	429,2	A: 1,09, 98,60 % B: 1,68, 98,20 % XVIII: 13,04, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87-1,97 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 2,82 (d, J = 11,55 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,52 (s a, 2 H), 3,76 (t, J = 11,04 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 10,04 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 4,52 Hz, 2 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,51 - 8,59 (m, 3 H), 9,19 (s, 1H).
47-I		(R)-3-metil-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ii)morfolino)methyl)-1H-pirazol-1-ii)benzonitrilo	429,2	A: 1,01, 97,80 % B: 1,56, 99,10 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (t, J = 11,04 Hz, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 2,83 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,76 (td, J = 11,29, 2,51 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 11,04, 2,01 Hz, 1 H), 4,81 (dd, J = 10,04, 2,01 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 4,02 Hz, 2 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,03, 1,51 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
48-I		(R)-5-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)picolinonitrilo	416,2	A: 0,89, 94,50 % B: 1,39, 94,60 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,83 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,70 - 3,83 (m, 1 H), 4,00 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 4,82 (dd, J = 10,04, 2,01 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 7,57 - 7,71 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 8,43 (dd, J = 8,53, 2,51 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 9,28 (d, J = 2,01 Hz, 1 H).
49-I		(R)-2-metoxi-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	445,1	A: 1,32, 97,40 % B: 1,83, 97,60 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,83 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,70 - 3,83 (m, 1 H), 4,00 - 4,05 (m, 4 H), 4,82 (s a, 1 H), 5,39 (d, J = 4,02 Hz, 2 H), 7,53 - 7,70 (m, 4 H), 7,78 - 7,84 (m, 2 H), 8,78 (s, 1 H).
50-I		(R)-4-metil-5-(4-((1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	431,2	A: 0,08, 98,80 % B: 1,41, 99,30 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,82 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,77 (td, J = 11,42, 2,26 Hz, 1 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,83 (dd, J = 9,79, 2,26 Hz, 1 H), 5,34 - 5,44 (m, 2 H), 6,56 - 6,64 (m, 1 H), 7,50 - 7,73 (m, 3 H), 7,88 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,19 (dd, J = 7,53, 1,00 Hz, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
51-I		(<i>R</i>)-3-metoxi-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	445,2	A: 1,03, 98,40 % B: 1,59, 99,40 % XVIII: 12,11, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,86-1,94 (m, 1 H), 2,22 - 2,28 (m, 4 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 12,05 Hz, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,55 Hz, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,72 - 3,79 (m, 1 H), 3,98 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H), 4,00 (s a, 3 H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 10,04, 2,01 Hz, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 3,51 Hz, 2 H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,28, 1,76 Hz, 1 H), 7,60 - 7,63 (m, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,51 Hz, 1 H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H).
52-I		(<i>R</i>)-4-metil-6-(3-metil-4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	444,1	A: 1,26, 100 % B: 2,13, 98,47 % XIV: 10,49, 99,69 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,94 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,77 - 2,84 (m, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 3,75 (d, <i>J</i> = 1,71 Hz, 1 H), 3,96 - 4,03 (m, 1 H), 4,80 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 3,91 Hz, 2 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,66 - 7,70 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H).
53-I		(<i>R</i>)-4-metil-6-(3-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metyl)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	430,2.	A: 1,17, 100 % B: 2,04, 95,89 % XVIII: 11,72, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,98-2,08 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,28 - 2,36 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,75 - 2,82 (m, 1 H), 2,88 - 2,94 (m, 1 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,90-3,97 (m, 1 H), 4,00 - 4,19 (m, 2 H), 4,64 - 4,73 (m, 1 H), 5,39 (d, <i>J</i> = 6,11 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,65-7,71 (m, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 1,71 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
2-II		(S)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	429,2	E: 10,23, 99,23 % G: 11,07, 99,52 % II: 3,56100 % de ee.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79 (t, J = 10,29 Hz, 1 H), 2,03 - 2,18 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,66 - 2,67 (m, 4 H), 2,79 (t, J = 9,04 Hz, 2 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 2,94 - 3,05 (m, 1H), 3,45 - 3,59 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 1,51 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,82 (s, 1H).
54-I		(R)-5-(5-metoxi-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona	490,1	A: 1,19, 98,00 % B: 1,55, 98,47 % XVIII: 14,42, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 2,72 - 2,79 (m, 1 H), 2,95-3,04 (m, 2H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,47 - 3,50 (m, 1 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 3,89-3,96 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 4,19 - 4,25 (m, 1H), 4,72-4,77 (m, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 6,50 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H).
55-I		(R)-7-fluoro-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	478,0	A: 1,18, 98,05 % B: 1,52, 98,34 % XI: 13,14, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 2,05-2,15 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,75 - 3,01 (m, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 3,49 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 5,37 (s, 2 H), 7,57 - 7,70 (m, 4 H), 7,78 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado).

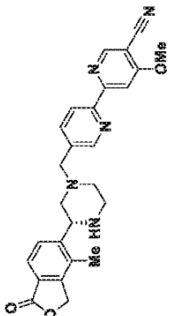
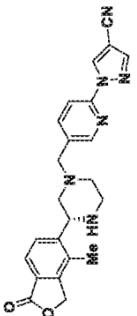
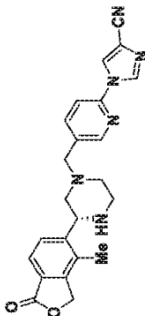
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
56-I		(R)-7-metoxi-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	490,2	A: 0,90, 92,18 % B: 1,20, 95,48 % XX: 10,23, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 2,12-2,20 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,86 - 3,04 (m, 4 H), 3,35 (s, 3 H), 3,51 (s a, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,16 (s a, 1 H), 5,38 (d, J = 2,20 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado).
57-I		(R)-3,7-dimetil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	474,1	A: 1,61, 97,04 % B: 1,49, 98,74 % XIV: 9,11, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,42 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,65 - 2,78 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,45 - 3,58 (m, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 4,77 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,38 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado).
58-I		(R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	460,0	A: 1,08, 95,95 % B: 1,38, 95,74 % V: 9,53, 92,68 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (s, 1 H), 2,17 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,87 (s a, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,06 (s a, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,52 (s a, 2 H), 4,19 (s a, 1 H), 5,38 (d, J = 2,45 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 8,68, 2,32 Hz, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 7,72 - 7,80 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
59-I		(R)-4-metoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	445,1	A: 1,15, 98,35 % B: 1,51, 98,43 % V: 8,30, 98,31 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,93 (s a, 1 H), 2,20 (s a, 1 H), 2,27 (s, 3H), 2,85 (s a, 2 H), 2,95 - 3,12 (m, 2 H), 3,56 (s a, 2H), 4,10 (s, 3 H), 4,20 (s a, 1H), 5,30 - 5,47 (m, 3 H), 7,60 (s, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,73 (s, 1H).
61-I		(R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	461,0	A: 1,07, 96,74 % B: 1,24, 98,65 % V: 8,68, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,02 (s a, 1H), 2,28 (s, 3 H), 2,33 (s, 1 H), 2,67 (s, 1 H), 2,90 (d, J = 11,74 Hz, 2H), 2,98 (s a, 1 H), 3,08 (d, J = 11,00 Hz, 1H), 3,40 (s, 3 H), 3,74 (s, 2 H), 4,19 (s a, 1H), 5,33 - 5,44 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 1,96 Hz, 1H), (Protón intercambiable no observado).
62-I		(R)-6-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo	417,0	A: 0,99, 100 % B: 1,14, 98,88 % XX: 8,88, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,04 (t, J = 10,27 Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,33 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 2,80 - 2,94 (m, 3 H), 3,00 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 10,03 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,57 (dd, J = 8,19, 2,08 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), (Protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
63-I		(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo	456,1	A: 1,23, 100 % B: 1,63, 100 % VIII: 13,51, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (s, 1H), 2,16-2,20 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,80 (t, J = 11,13 Hz, 2H), 2,87 - 3,10 (m, 2H), 3,53 - 3,76 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,12 - 4,19 (s, 1H), 5,26 - 5,43 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,31, 1,96 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), (Protón intercambiable no observado).
64-I		(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	415,1	A: 1,19, 100 % B: 1,54, 100 % IV: 14,93, 99,42 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85 (t, J = 10,39 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 10,76 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,64 - 2,84 (m, 2H), 2,86 - 3,04 (m, 2H), 3,54 - 3,68 (m, 2H), 4,08 (d, J = 10,76 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 2,20 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 1H), 8,37 - 8,48 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), (Protón intercambiable no observado).
65-I		(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo	415,2	A: 0,84, 98,26 % B: 1,08, 98,91 % IV: 15,06, 98,12 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86 (t, J = 9,90 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 10,76 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,76 (t, J = 8,07 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 10,52 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 11,00 Hz, 1H), 3,55 - 3,69 (m, 2H), 4,08 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 3,42 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,56, 1,96 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,22 Hz, 1H), (Protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
66-I		(R)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-imidazo[1,1-i]piperidin-3-yl)methyl)piperazin-2-yl)isobenzofuran-1(3H)-ona	404,2	F: 6,15, 97,63 % G: 6,93, 98,08 % V: 6,36, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,84 (t, J = 9,90 Hz, 1 H), 2,17 (s, 4 H), 2,33 (d, J = 1,71 Hz, 3 H), 2,71 - 2,81 (m, 2 H), 2,86-2,93 (m, 1 H), 2,99 (d, J = 11,25 Hz, 1 H), 3,51-3,62 (m, 2 H), 4,07 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,62 - 7,66 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,19, 2,08 Hz, 1 H), 8,33 - 8,50 (m, 2 H), (Protón intercambiable no observado).
67-I		(R)-4-metil-5-(4-((6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-3-yl)methyl)piperazin-2-yl)isobenzofuran-1(3H)-ona	405,1	A: 1,01, 100 % B: 1,25, 99,51 % V: 6,16, 96,66 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,75-1,92 (m, 1 H), 2,08-2,18 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,64-2,82 (m, 2 H), 2,91 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 2,96-3,05 (m, 1 H), 3,48-3,71 (m, 2 H), 4,08 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,19, 3,30 Hz, 2 H), 7,99 (dd, J = 8,31, 1,96 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H), (Protón intercambiable no observado).
68-I		(R)-6-(4-((4-acetil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-pirazol-1-yl)-4-metilnicotinonitrilo	471,1	A: 1,16, 100 % B: 1,77, 100 % X: 9,45, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,05 (d, J = 13,69 Hz, 3 H), 2,13-2,31 (m, 4 H), 2,40 (s a, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,91 - 3,15 (m, 2H), 3,46 - 3,66 (m, 3 H), 3,72 (s a, 1 H), 5,15 - 5,42 (m, 2 H), 5,72 (s a, 1 H), 7,68 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,81 (s a, 1 H), 7,96 (s, 1H), 8,06 - 8,51 (m, 2H), 8,78 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
69-I		(R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	507.0	A: 1.27, 100 % B: 1.85, 100 % XIX: 11.31, 87.54 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.07 (s, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.45 (dd, J = 11.37, 5.75 Hz, 1 H), 2.55 - 2.69 (m, 3 H), 2.73 - 2.84 (m, 4 H), 2.90 (d, J = 10.76 Hz, 1 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m, 3 H), 5.15 (t, J = 3.67 Hz, 1 H), 5.25 - 5.34 (m, 1 H), 5.37 - 5.47 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.76 (s, 1 H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.79 (s, 1H).
70-I		(R)-4-metil-6-(4-((4-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	443.0	F: 5.36, 95.73 % XX: 6.21, 95.67 % X: 4.82, 91.28 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.88 (s, a, 1 H), 1.94 (s, 3 H), 2.26 (s, a, 4 H), 2.30 - 2.35 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.71 (d, J = 10.54 Hz, 1 H), 2.81 - 2.97 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 5.30 - 5.43 (m, 2 H), 7.65 (s, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H).
71-I		(R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	474.0	A: 1.09, 97.66 % B: 1.32, 94.12 % IV: 6.81, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.22 (s, 3 H), 2.33-2.44 (m, 1 H), 2.94 (dd, J = 11.98, 4.40 Hz, 1H), 3.14 (s, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.47-3.63 (m, 2 H), 4.95 (s, a, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.36-5.45 (m, 1 H), 7.39 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.44-7.52 (m, 1 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.67-7.77 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H).

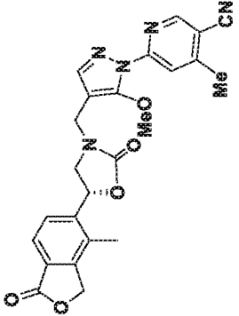
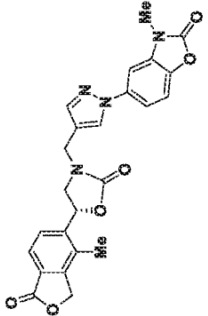
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
72-I		(R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	475,0	A: 1,21, 97,22 % B: 1,12, 100 % V: 13,58, 88 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,43 (dd, J = 11,74, 6,60 Hz, 1 H), 3,04 (dd, J = 12,10, 4,77 Hz, 1 H), 3,21 (s, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,78 (s, 2 H), 4,96 (s a, 1 H), 5,23-5,42 (m, 2 H), 7,46-7,59 (m, 3 H), 7,72 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).
73-I		(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)methyl)piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	430,1	A: 1,35, 100 % B: 1,43, 100 % XIV: 8,05, 91,59 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 3,01 (d, J = 9,78 Hz, 1 H), 3,11 - 3,25 (m, 3 H), 3,76 (s a, 2 H), 4,98 (s a, 1 H), 5,38 (c, J = 15,65 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 8,25 (s, 1H), 8,42 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H).
74-I		(R)-4-metoxi-5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)methyl)[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo	470,1	A: 1,32, 94,19 % B: 1,51, 94,93 % XVIII: 14,74, 95,27 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 2,41 - 2,45 (m, 1 H), 2,91 - 2,94 (m, 1 H), 3,16 (c, J = 16,30 Hz, 2 H), 3,57 - 3,76 (m, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 4,96 (s a, 1 H), 5,20-5,31 (m, 1 H), 5,33 - 5,43 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 8,46 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H).
75-I		(R)-6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-((6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)methyl)piperazin-2-ona	419,1	A: 1,06, 100 % B: 1,18, 100 % XIV: 7,21, 94,14 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,41 - 2,44 (m, 1 H), 2,93 - 2,96 (m, 1 H), 3,05 - 3,19 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 4,96 (s a, 1 H), 5,29 - 5,46 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 15,77, 8,19 Hz, 2 H), 7,82 (dd, J = 8,44, 2,08 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

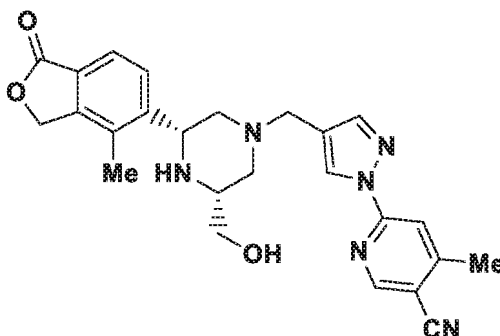
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
76-I		(R)-6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)methyl)-piperazin-2-ona	418,0	A: 0,90, 100 % B: 1,21, 100 % IV: 13,83, 94,47 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,44 (dd, J = 11,86, 6,48 Hz, 1 H), 2,93 (dd, J = 11,74, 4,40 Hz, 1 H), 3,03-3,19 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 4,95 (s, 1 H), 5,37 (c, J = 15,65 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 2 H), 7,67 - 7,76 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H).
77-I		(R)-4-metil-6-(4-((4-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)methyl)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	457,2	A: 1,15, 97,87 % B: 1,39, 99,90 % XI: 9,28, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,65 (s, 4 H), 2,67 - 2,69 (m, 1 H), 2,86 - 2,90 (m, 1 H), 3,07 - 3,12 (m, 1 H), 3,31 - 3,57 (m, 2 H), 4,97 (t, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,25 - 5,29 (m, 1 H), 5,39 - 5,43 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H).
78-I		(R)-4-metoxi-6-(4-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)methyl)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo	446,0	A: 1,45, 95,92 % B: 1,31, 95,39 % III: 18,26, 91,42 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 3,33 - 3,38 (m, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 4,10 - 4,14 (m, 2 H), 4,31 - 4,35 (m, 1 H), 5,41 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 5,94 - 6,01 (m, 1 H), 7,57 (d, J = 8,01 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
79-I		(R)-6-(5-metoxi-4-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo	460,1	A: 2,19, 100 % B: 2,19, 100 % XVII: 1,9, 18, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,23 - 3,28 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,04-4,08 (m, 1 H), 4,28 (d, J = 6,85 Hz, 2 H), 5,40 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 5,92 - 5,98 (m, 1 H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,73 - 7,78 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H).
80-I		(R)-3-metil-5-(4-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	461,1	A: 1,50, 98,39 % B: 1,48, 98,56 % V: 13,40, 97,89 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23, (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,05 - 4,12 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 19,56 Hz, 2 H), 5,40 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 5,92 - 6,01 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,69 - 7,79 (m, 3 H), 8,48 (s, 1 H).

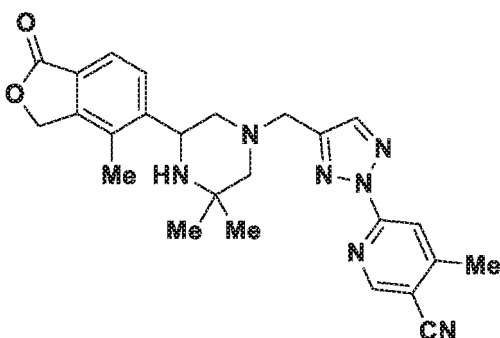
Ejemplo 81-1: 6-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



El **Ejemplo 81-1** se preparó (0,130 g, 30,10 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-1** y partiendo del **Intermedio 38-1** (0,35 g, 1,32 mmol) y el **Intermedio 6** (0,20 g, 0,94 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,73 (dt, $J = 15,90, 10,15$ Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,82 (d, $J = 10,03$ Hz, 1 H), 2,88 - 3,02 (m, 2 H), 3,37 - 3,43 (m, 2 H), 3,53 (s, 2 H),

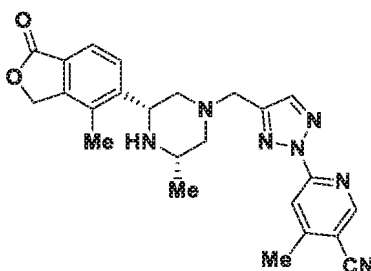
4,17 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H), 4,61 (s a, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,64 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). HPLC (*Método-U*): tiempo de retención 4,78 min, pureza: 99,33 %, (*Método-T*): tiempo de retención 4,90 min, pureza: 98,18 %, LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,66 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 459,2. Pureza quiral (*Método-XIX*): tiempo de retención 11,50 min, 100 % de ee.

Ejemplo 82-1: 6-(4-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo



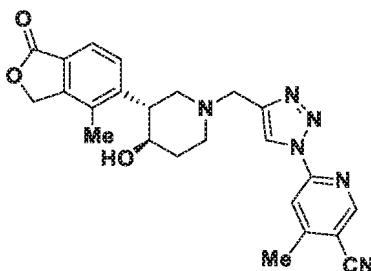
El **Ejemplo 82-1** se preparó (0,25 g, 46,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-1** y partiendo del **Intermedio 40-1** (0,30 g, 0,117 mmol) y el **Intermedio 28** (0,25 g, 0,117 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,07 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,83 (t, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 1,92 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H), 2,06 (s a, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,57 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 3,79 - 3,70 (m, 2 H), 4,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). HPLC (*Método-U*): tiempo de retención 4,84 min, pureza: 96,03 %, (*Método-T*): tiempo de retención 6,27 min, pureza: 97,15 %, LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,15 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 458,4. Pureza quiral (*Método-XV*): tiempo de retención 4,60 min, 100 % de ee. SOR: $[\alpha]^{25}_D = -30,00$ (c 0,1, DMSO).

Ejemplo 83-1: 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo



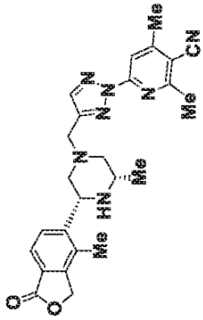
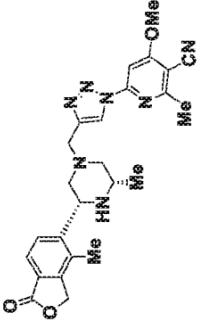
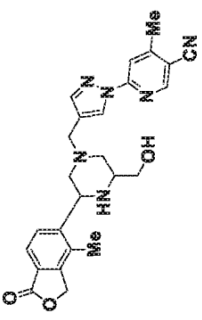
El **Ejemplo 83-1** se preparó (0,045 g, 20,41 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-1** y partiendo del **Intermedio 51-1** (0,12 g, 0,49 mmol) y el **Intermedio 28** (0,102 g, 0,49 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (d, *J* = 5,9 Hz, 3 H), 1,80 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,84 (s a, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 4,15 (s a, 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). HPLC (*Método-U*): tiempo de retención 6,50 min, pureza: 97,70 %. (*Método-T*): tiempo de retención 7,53 min, pureza: 98,10 %. LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 1,86 min, [M+H] 444,2, pureza: 99,60 %. Pureza quiral (*Método-XIV*): tiempo de retención 7,27 min, 100 % de ee.

Ejemplo 84-1: 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

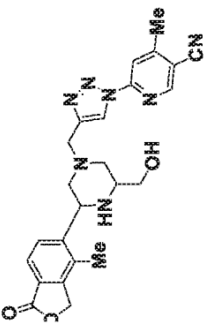
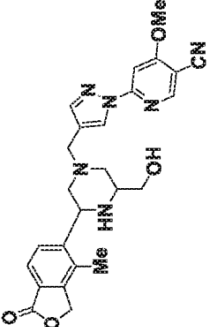
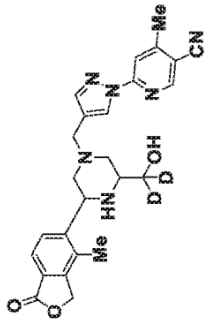


El **Ejemplo 84-1** se preparó (0,02 g, 20,68 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-1** y partiendo del **Intermedio 52-1** (0,05 g, 0,49 mmol) y el **Intermedio 30** (0,04 g, 0,49 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 1,92 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,67 - 2,60 (m, 3 H), 2,80 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 2,94 (s a, 1 H), 3,07 (s a, 1 H), 3,75 (s a, 3 H), 4,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 5,46 - 5,26 (m, 2 H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-R*): tiempo de retención 0,89 min, [M+H] 445,2, pureza: 95,00 %, (*Método-S*): tiempo de retención 1,20 min, [M+H] 445,2, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-XVIII*): tiempo de retención 14,30 min, 98,40 % de ee.

Los ejemplos de la **Tabla 2** se sintetizaron usando los procedimientos de los **Ejemplos 1-1 a 24-1 y 81-1 a 84-1**.

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
85-I		2,4-dimetil-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo	458,3	S: 1,50, 96,42 % R: 1,15, 96,95 % V: 7,33, 98,50 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 1,84 (s a, 2 H), 2,24-2,31 (m, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,69 - 2,74 (m, 3 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H), 3,00 (s a, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 4,20 (s a, 1 H), 5,31 - 5,46 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
86-I		4-metoxi-2-metil-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo	474,3	S: 1,50, 94,55 % R: 1,49, 99,47 % XVIII: 13,27, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,20 - 1,34 (m, 3 H), 2,37 (s, 4 H), 2,68 (s, 3 H), 3,18 (s, 2 H), 3,94 - 3,99 (m, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 4,78 (s a, 1 H), 5,37 - 5,56 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
87-III		6-(4-(((3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo, (Enantiómero III)	459,3	S: 1,39, 100 % R: 1,15, 100 % XXIV: 5,80, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,98 - 2,14 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,41 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,65 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 2,73 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 3 H), 3,76 (s a, 1 H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,58 (s a, 1 H), 5,29 - 5,45 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,93 - 8,05 (m, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
88-III		6-(4-((3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo, (Enantiómero III)	460,2	S: 1,28, 100 % R: 1,09, 97,86 % XIX: 7,63, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,02 - 2,17 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,45 (s a, 1 H), 2,63 - 2,69 (m, 4 H), 2,79 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 2,91 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 3,53 (s a, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,40 (s a, 1 H), 4,59 (s a, 1 H), 5,38 (d, J = 2,4 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
89-III		6-(4-((3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo, (Enantiómero III)	475,3	S: 1,34, 96,27 % R: 1,11, 97,98 % VI: 17,65, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,99-2,11 (m, 2 H), 2,21 - 2,31 (m, 3 H), 2,40 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 1 H), 2,64 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 2,73 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 2,90 - 2,96 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,75 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 4,36 - 4,43 (m, 1 H), 4,57 (s a, 1 H), 5,32 - 5,42 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H).
90-I		6-(4-((3-(hidroximetil)-d2)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo, (Enantiómero I)	461,3	S: 1,33, 100 % R: 1,05, 99,36 % XVIII: 14,17, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,73 (s a, 2 H), 1,92 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,83 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 2,88 - 3,03 (m, 2 H), 3,54 (s a, 2 H), 4,18 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,60 (s a, 1 H), 5,30 - 5,49 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
91-I		1-(5-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo	460,3	S: 1,13, 100 % R: 0,96, 100 % XV: 5,55, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,80 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 4,21 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 5,30 - 5,47 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 8,84 (s, 2 H), 9,36 (s, 1 H), (2 protones intercambiables no observados).
92-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-2,4-dimetilnicotinonitrilo	458,2	S: 1,47, 99,34 % R: 1,06, 100 % XXI: 3,85, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,54 - 1,70 (m, 1 H), 1,93 (d, <i>J</i> = 9,78 Hz, 1 H), 1,98-2,10 (m, 1 H), 2,18 (t, <i>J</i> = 10,76 Hz, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,73 (d, <i>J</i> = 10,03 Hz, 1 H), 2,92 (d, <i>J</i> = 12,23 Hz, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 1 H), 3,43 - 3,57 (m, 2 H), 3,72 (s, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 5,26 - 5,44 (m, 2 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,82 (s, 2 H), 8,49 (s, 1 H).
93-I		2-metoxi-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	459,2	S: 1,60, 95,30 % R: 1,12, 95,10 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,05 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 3 H), 1,76 (s, 2 H), 2,31 - 2,19 (m, 3 H), 2,83 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2 H), 3,00 (s, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,13 - 3,99 (m, 4 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 H), 5,49 - 5,26 (m, 2 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 7,64 - 7,66 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
94-I		5-((2R,6S)-4-((2-(4,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-methylpiperazin-2-yl)-4-methylisobenzofuran-1-(3H)-ona	433,3	S: 1,44, 100 % R: 0,77, 98,00 % XXI: 6,06 96,51 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,81 (d, J = 10,3 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,31 - 2,20 (m, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,52 - 5,30 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,77 (s, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).
95-I		4,6-dimetil-2-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)methyl)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo	458,2	S: 1,36, 100 % R: 0,96, 100 % XIX: 9,54 92,65 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,23 (d, J = 10,8 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,70 (s, 6 H), 3,09 (s, 2 H), 3,69 (s, 4 H), 4,63 (s, 1 H), 5,55 - 5,33 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
96-I		4-metil-2-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)methyl)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo	444,3	S: 1,21, 100 % B: 0,86, 100 % XVIII: 14,76 97,78 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 1,76 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 2,82 (s, 2 H), 3,01 (s, 1 H), 3,17 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 4,20 (s, 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H).

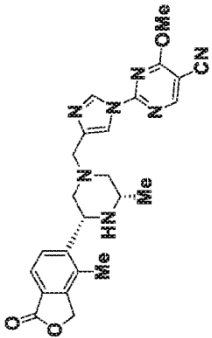
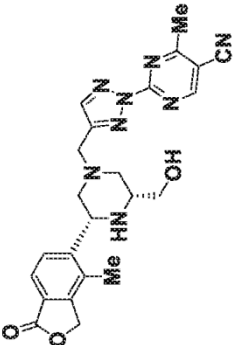
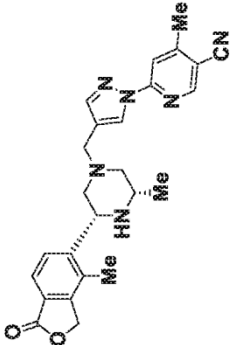
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
97-I		4-metoxi-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo	459,3	S: 1,25, 99,45 % R: 8,78, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,63 - 2,55 (m, 1 H), 2,81 - 2,70 (m, 1 H), 3,30 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 3,66 (s a, 1 H), 3,92 (s a, 3 H), 4,13 (s, 3 H), 4,79 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 5,57 - 5,35 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,88-8,75 (m, 2 H).
98-I		4-metil-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo	443,3	R: 0,85, 97,18 % S: 1,25, 98,65 % XVIII: 13,30, 95,52 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,84 (s a, 2 H), 2,32 - 2,23 (m, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,90 - 2,78 (m, 2 H), 3,00 (s a, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,18 (s a, 1 H), 5,50 - 5,26 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,63 - 8,45 (m, 1 H), 8,86 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
99-I		4-metoxi-2-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo	460,3	R: 0,92, 96,64 % S: 1,27, 98,14 % XVIII: 14,63, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,73 (td, J = 10,5, 3,8 Hz, 2 H), 1,88 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 10,5 Hz, 2 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,26 - 4,08 (m, 4 H), 5,48 - 5,28 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
100-I		4-metil-2-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-carbonitrilo	445,2	S: 1,14, 94,5 % R: 8,87, 97,32 % XI: 16,27, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,87 - 1,69 (m, 2 H), 2,30 - 2,21 (m, 3 H), 2,78 - 2,70 (m, 3 H), 2,82 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 4,18 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,45 - 5,27 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
101-I		2-metoxi-4-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo	458,2	S: 1,28, 95,64 % R: 0,88, 100 % XI: 5,88, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,10-0,93 (m, 4 H), 1,83 - 1,68 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,84 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,00 - 2,91 (m, 1 H), 3,46 (s, 2 H), 4,08 - 3,95 (m, 3 H), 4,15 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,41 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,92 - 7,75 (m, 3 H), 8,40 (s, 1 H).
102-I		4-metil-5-((2R,6S)-6-metil-4-((1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	418,2	S: 1,21, 100 % R: 0,63, 100 % XI: 4,31, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,34 - 1,23 (m, 3 H), 2,44 - 2,34 (m, 3 H), 2,59 (s a, 1 H), 2,69 - 2,63 (m, 3 H), 3,17 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,67 (s a, 1 H), 3,80 (s a, 2 H), 4,77 (d, J = 10,8 Hz, 2 H), 5,46 (c, J = 15,5 Hz, 2 H), 7,90 - 7,76 (m, 2 H), 8,05 - 7,91 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
103-I		4-metoxi-2-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo	460,2	S: 1,28, 97,98 %. R: 0,90, 97,82 %. XVIII: 18,68, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,88 - 1,74 (m, 2 H), 1,92 (s, 1 H), 2,31 - 2,24 (m, 3 H), 2,85 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,56 - 3,48 (m, 2 H), 4,24 - 4,07 (m, 4 H), 5,47 - 5,30 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 - 7,74 (m, 2 H), 8,62 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H).
104-I		2-(4-(((3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilpirimidin-5-carbonitrilo	461,2	S: 0,95, 96,95 %. R: 0,82, 100 %.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,94 - 1,72 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,79 - 2,70 (m, 4 H), 3,05 - 2,80 (m, 4 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,64 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,48 - 5,32 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).
105-I		4-metil-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	443,3	R: 1,01, 100 % S: 1,48, 100 % XXV: 6,28, 97,70 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,72 (s a, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,79 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,16 (s a, 1 H), 5,44 - 5,27 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

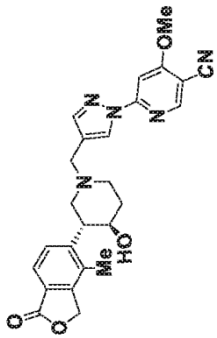
(continuación)

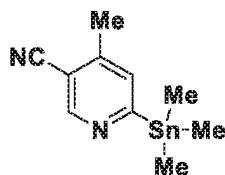
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
106-I		4-metil-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo	444,3	R: 0,99, 100 % S: 1,29, 98,10 % XII: 19,17, 98,2 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 1,80 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,84 (s a, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 4,15 (s a, 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
107-I		4-metoxi-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo	460,3	R: 1,02, 95,00 % S: 1,30, 94,00 % XVIII: 16,50, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 1,83 (s a, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,77 (s a, 2 H), 4,23 - 4,07 (m, 4 H), 5,50 - 5,28 (m, 2 H), 7,72 - 7,49 (m, 2 H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
108-I		3-metil-1-(5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	444,1	R: 1,01, 99,20 % S: 1,33, 99,00 % XII: 8,83, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,91 - 1,67 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,79 (t, J = 9,3 Hz, 2 H), 2,99 (s a, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 4,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,50 - 5,24 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 9,35 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

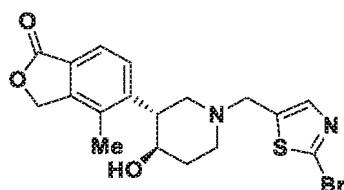
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
109-I		5-(4-(((3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona	491,2	R: 1,26, 100 % S: 1,05, 95,00 % XXVI: 3,72, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,93 - 1,74 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,74 (s, 2 H), 3,03 - 2,80 (m, 2 H), 3,37 (s a, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,80 - 3,68 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,65 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,46-5,33 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
110-I		6-(4-(((3R,4R)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo	444,2	C: 6,01, 99,30 % G: 6,78, 99,30 % X: 6,97 99 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,62 (d, J = 12,47 Hz, 1 H), 1,93 (d, J = 10,76 Hz, 1 H), 2,04 (t, J = 11,25 Hz, 1 H), 2,14 - 2,20 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,74 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 2,93 (d, J = 10,03 Hz, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 1 H), 3,49 - 3,56 (m, 2 H), 3,71 (s a, 1 H), 4,59 (s a, 1 H), 5,37 (d, J = 7,34 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,85 (d, J = 1,71 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 0,73 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,83 (d, J = 1,96 Hz, 1 H).
111-I		6-(4-(((3R,4R)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoxinicotinonitrilo	461,1	R: 0,90, 95,30 % S: 1,20, 94,00 % XVIII: 16,31, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70-1,54 (m, 1 H), 1,93 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 2,16 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 2,35 - 2,21 (m, 4 H), 2,75 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,93 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 3,16-3,03 (m, 1 H), 3,88-3,59 (m, 3 H), 4,12 (s, 3 H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 5,50 - 5,22 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H).

(continuación)

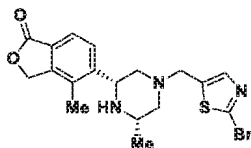
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
112-I		6-((4-(((3R,4R)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo	460,2	R: 0,94, 100 % S: 1,30, 100 % XVIII: 12,2, 99,1 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63 (s a, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 2,05 (s a, 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,75 (s a, 1 H), 2,92 (s a, 1 H), 3,07 (s a, 1 H), 3,53 (s a, 2 H), 3,72 (s a, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 4,57 (s a, 1 H), 5,45 - 5,26 (m, 2 H), 7,54 (s a, 1 H), 7,72 - 7,57 (m, 2 H), 7,87 (s a, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 8,74 (s, 1 H).

Intermedio 53: 4-metil-6-(trimetilestanil)nicotinonitrilo

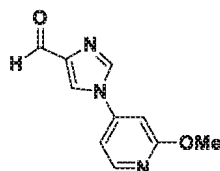
5 El **Intermedio 53** se preparó (1,80 g, en bruto) en forma de un jarabe de color negro, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23A** y partiendo de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (1,00 g, 5,08 mmol). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,40 min, [M+H] 283,1. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

10 **Intermedio 54-I: 5-((3R,4R)-1-((2-bromotiazol-5-il)metil)-4-hidroxipiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona**

15 El **Intermedio 54-I** se preparó (0,30 g, 21,77 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23-I** y partiendo del **Intermedio 52-I** (0,36 g, 1,30 mmol) y el **Intermedio 25B** (0,25 g, 1,30 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 - 1,58 (m, 1 H), 1,89 - 1,90 (m, 1 H), 2,10 (s a, 1 H), 2,20 - 2,22 (m, 4 H), 2,80 (s a, 1 H), 2,90 (s a, 1 H), 3,10 (s a, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 3 H), 4,62 (s a, 1 H), 5,25 - 5,27 (m, 2 H), 7,50 - 7,52 (m, 2 H), 7,70 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,01 min, [M+H] 423,2.

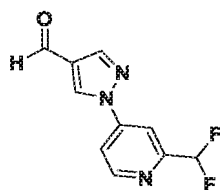
20 **Intermedio 55-I: 5-((2R,6S)-4-((2-bromodiazol-5-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona**

25 El **Intermedio 55-I** se preparó (0,40 g, 60,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23-I** y partiendo del **Intermedio 51-I** (0,38 g, 1,56 mmol) y el **Intermedio 25B** (0,30 g, 1,56 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (s, 3 H), 1,80 (s a, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,80 (s a, 2 H), 2,84 (s a, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 4,16 (s a, 1 H), 5,37 (s a, 2 H), 7,79 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,91 - 7,92 (m, 2 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,10 min, [M+H] 422,2.

30 **Intermedio 56: 1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazol-4-carbaldehído**

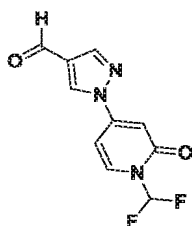
35 El **Intermedio 56** se preparó (0,20 g, 19,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 11** y partiendo de 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,51 g, 5,32 mmol) y 4-bromo-2-metoxipiridina (1,00 g, 5,32 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,92 (s, 3 H), 7,36 (d, *J* = 1,60 Hz, 1 H), 7,48 - 7,50 (m, 1 H), 8,31 (d, *J* = 6,00 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J* = 1,20 Hz, 1 H), 8,71 (d, *J* = 6,00 Hz, 1 H), 9,82 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,08 min, [M+H] 204,2.

40 **Intermedio 57: 1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

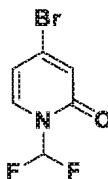


El **Intermedio 57** se preparó (0,12 g, 55,90 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 11** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,11 g, 1,15 mmol) y (4-bromo-2-(difluorometil)piridina (0,20 g, 0,96 mmol). LCMS (*Método-S*): tiempo de retención 0,49 min, [M+H]⁺ 224,3. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 58: 1-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



Intermedio 58A: 4-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona

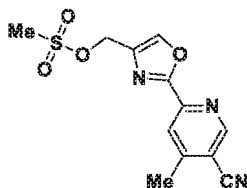


A una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (1,25 g, 6,72 mmol) en ACN (100 ml) se le añadió NaHCO₃ (8,73 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (5,38 ml, 52,00 mmol) en MeCN (15 ml) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se basificó con NaHCO₃ ac. al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 58A** (3,00 g, 25,80 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm 6,6 (dd, *J* = 1,20, 3,20 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 3,20 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J* = 5,60 Hz, 1 H), 7,8 (d, *J* = 3,20 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,64 min [M+H]⁺ 224,2.

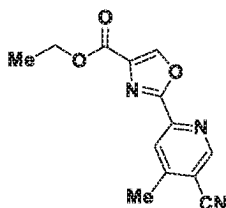
Intermedio 58:

El **Intermedio 58** se preparó (0,10 g, 50,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,09 g, 0,89 mmol) y el **Intermedio 58A** (0,20 g, 0,90 mmol). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,73 min. [M+H]⁺ 240,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 59: metanosulfonato de (2-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)oxazol-4-il)metilo

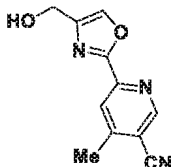


Intermedio 59A: 2-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)oxazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (1,34 g, 7,09 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron oxazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 7,09 mmol), Cs_2O_3 (4,62 g, 14,17 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,21 g, 0,80 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,16 g, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos y después se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 30 %/*n*-hexano) para obtener el **Intermedio 59A** (0,25 g, 13,71 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 4,34 (c, $J = 7,00$ Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,99 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 258,2.

Intermedio 59B: 6-(4-(hidroximetil)oxazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo

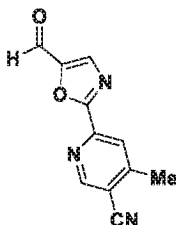


A una solución del **Intermedio 59A** (0,13 g, 0,51 mmol) en THF (10 ml) se le añadió DIBAL-H (2,10 ml, 2,53 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl (2 ml), agua (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 59B** (0,06 g, 55,20 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 4,49 (s a, 2 H), 5,32 (s a, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,93 min $[\text{M}+\text{H}]$ 216,2.

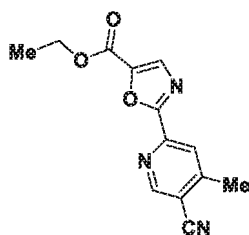
Intermedio 59:

A una solución del **Intermedio 59B** (0,04 g, 0,19 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron TEA (0,08 ml, 0,56 mmol) y cloruro de mesilo (0,02 ml, 0,24 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 60-70 %/*n*-hexano) para obtener el **Intermedio 59** (0,04 g, 73,40 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 5,75 (s, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,65 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 294,0.

Intermedio 60: 6-(5-formiloxazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo

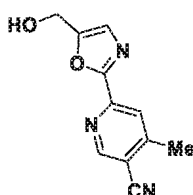


Intermedio 60A: 2-(5-Ciano-4-metilpiridin-2-il)oxazol-5-carboxilato de etilo



El **Intermedio 60A** se preparó (0,50 g, 34,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59A** y partiendo del oxazol-5-carboxilato de etilo (0,80 g, 5,67 mmol) y 6-bromo-4-metil-nicotinonitrilo (1,11 g, 5,67 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 (t, *J* = 7,00 Hz, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 4,34 (c, *J* = 7,00 Hz, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,26 min, [M+H]⁺ 258,2.

Intermedio 60B: 6-(5-(hidroximetil)oxazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo.

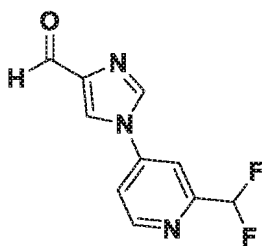


A una solución del **Intermedio 60A** (0,10 g, 0,34 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió NaBH₄ (0,05 g, 1,17 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-4 g, EtOAc al 60-70 %/*n*-Hexano) para obtener el **Intermedio 60B** (0,04 g, 47,80 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 5,65 (t, *J* = 5,60 Hz, 1 H), 5,85 - 5,99 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,70 min, [M+H]⁺ 216,2.

Intermedio 60:

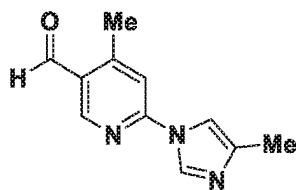
El **Intermedio 60** se preparó (0,06 g, 87,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 60B** (0,07 g, 0,32 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,18 g, 0,43 mmol). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,60 min, [M+H]⁺ 214,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 61: 1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carbaldehído:



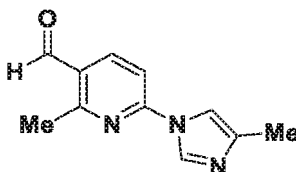
El **Intermedio 61** se preparó (0,03 g, 13,98 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 4-bromo-2-(difluorometil)piridina (0,20 g, 0,96 mmol) y 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,09 g, 0,96 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,00 (t, *J* = 7,20 Hz, 1 H), 7,94 - 7,91 (m, 1 H), 8,44 - 8,41 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 8,80 (d, *J* = 1,60 Hz, 1 H), 9,16 (d, *J* = 3,20 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,66 min [M+H]⁺ 224,0.

Intermedio 62: 4-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinaldehído



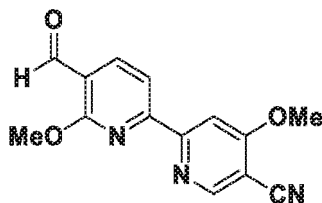
El **Intermedio 62** se preparó (0,21 g, 54,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 4-metil-1H-imidazol (0,24 g, 2,89 mmol) y 6-cloro-4-metilnicotinaldehído (0,30 g, 1,93 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,19 (d, *J* = 0,98 Hz, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 7,75 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,53 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,20 min, [M+H]⁺ 202,2.

Intermedio 63: 2-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinaldehído

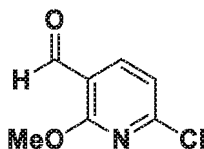


El **Intermedio 63** se preparó (0,25 g, 64,40 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 4-metil-1H-imidazol (0,24 g, 2,89 mmol) y 6-cloro-2-metilnicotinaldehído (0,30 g, 1,93 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,19 (d, *J* = 0,98 Hz, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 7,75 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,53 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,20 min, [M+H]⁺ 202,2.

Intermedio 64: 5'-formil-4,6'-dimetoxi-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo



Intermedio 64A: 6-cloro-2-metoxinicotinaldehído

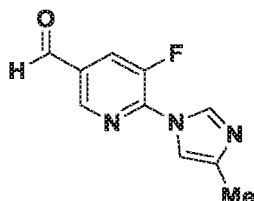


Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento EP1405859 A1, 2004).

Intermedio 64:

El **Intermedio 64** se preparó (0,15 g, 39,10 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23B** y partiendo del **Intermedio 23A** (0,62 g, 2,09 mmol) y el **Intermedio 64A** (0,30 g, 1,75 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,14 - 4,24 (m, 6 H), 8,15 - 8,22 (m, 2 H), 8,28 - 8,36 (m, 1 H), 8,95 - 9,01 (m, 1 H), 10,27 - 10,35 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,603 min, [M+H]⁺ 270,1.

Intermedio 65: 5-fluoro-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinaldehído

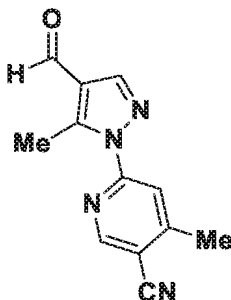


El **Intermedio 65** se preparó (0,18 g, 59,70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo

de síntesis similar al del **Intermedio 11** y partiendo de 4-metil-1H-imidazol (0,18 g, 2,20 mmol) y 6-bromo-5-fluoronicotinaldehído (0,30 g, 1,47 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 - 2,24 (m, 3 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 8,31 - 8,44 (m, 2 H), 8,87 - 8,92 (m, 1 H), 10,04 - 10,13 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,16 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 206,0.

5

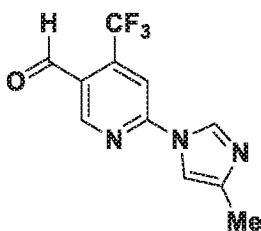
Intermedio 66: 6-(4-formil-5-metil-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



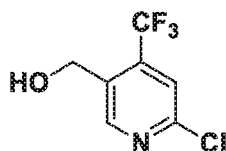
10 El **Intermedio 66** se preparó (0,09 g, 14,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,40 g, 3,63 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,54 g, 2,72 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 7,97 - 8,07 (m, 1 H), 8,38 - 8,46 (m, 1 H), 8,75 - 8,83 (m, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,14 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 227,0.

15

Intermedio 67: 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-(trifluorometil)nicotinaldehído



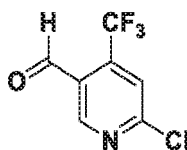
20 **Intermedio 67A: (6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol**



25 A una solución agitada de 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinato (2,00 g, 8,35 mmol) en tolueno (25 ml) a -78 °C se le añadió DIBAL-H 1 M en tolueno (12,52 ml, 12,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con NH_4Cl saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el Intermedio 67A (2,20 g, 87,00 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,70 (s, 2 H), 5,65 - 5,77 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

30

Intermedio 67B: 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinaldehído

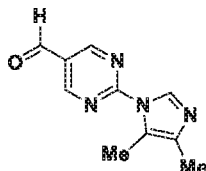


35 El **Intermedio 67B** se preparó (0,97 g, 75,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 67A** (1,30 g, 6,14 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (2,61 g, 6,14 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 10,24 (c, $J = 1,71$ Hz, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

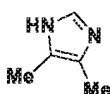
40 **Intermedio 67:**

El **Intermedio 67** se preparó (0,23 g, 47,20 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo del **Intermedio 67B** (0,30 g, 1,43 mmol) y 4-metil-1H-imidazol (0,17 g, 2,15 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,72 - 3,76 (m, 3 H), 6,88 - 6,95 (m, 2 H), 7,10 - 7,17 (m, 2 H), 7,77 - 7,81 (m, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,05 min, [M+H]⁺ 256,4.

Intermedio 68: 2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbaldehído



Intermedio 68A: 4,5-dimetil-1H-imidazol

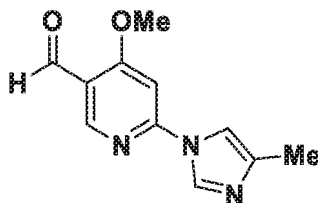


Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (Angewandte Chemie, 5322 -5326, 49, 2010).

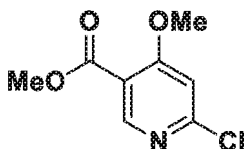
Intermedio 68:

A una solución de 2-bromopirimidin-5-carbaldehído (0,20 g, 1,07 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (443 mg, 3,21 mmol) seguido del **Intermedio 68A** (0,16 g, 1,60 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 68** (0,19 g, 86,00 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,13 (d, *J* = 0,49 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 8,47 (s, 1 H), 9,27 (s, 2 H), 10,11 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 69: 4-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinaldehído

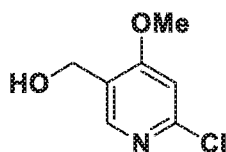


Intermedio 69A: 6-cloro-4-metoxinicotinato de metilo



Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento US2015/166505 A1, 2015).

Intermedio 69B: (6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)metanol

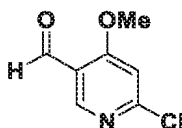


A una solución en agitación del **Intermedio 69A** (2,20 g, 10,91 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió DIBAL-H 1 M en heptano (16,37 ml, 16,37 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con NH₄Cl saturado (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se

evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 20 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 69B** (1,20 g, 63,30 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 4,46 (dd, $J = 5,52$, 1,00 Hz, 2 H), 5,19 (t, $J = 5,77$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,69 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 174,4.

5

Intermedio 69C: 6-cloro-4-metoxinicotinaldehído



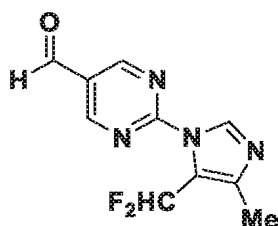
10 El **Intermedio 69C** se preparó (0,75 g, 63,20 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 69B** (1,20 g, 6,91 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (2,93 g, 6,91 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,02 (s, 3 H), 7,45 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,06 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 172,2.

15 **Intermedio 69:**

El **Intermedio 69** se preparó (0,12 g, 37,80 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 68** y partiendo del **Intermedio 69C** (0,25 g, 1,46 mmol) y 4-metil-1H-imidazol (0,24 g, 2,91 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,19 (s, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 7,49 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,56 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,89 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 218,3.

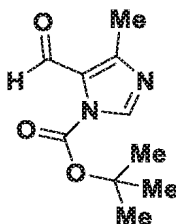
20

Intermedio 70: 2-(5-(difluorometil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbaldehído



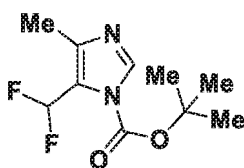
25

Intermedio 70A: 5-formil-4-metil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



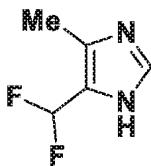
30 El **Intermedio 70A** se preparó (2,80 g, 73,30 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 18B-II** y partiendo de 4-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (2,00 g, 18,16 mmol) y BOC_2O (5,06 ml, 21,80 mmol). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,07 min, $[\text{M}-56]$ 155,9. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

35 **Intermedio 70B: 5-(difluorometil)-4-metil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



40 El **Intermedio 70B** se preparó (0,85 g, 51,30 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4B** y partiendo del **Intermedio 70A** (1,50 g, 7,14 mmol) y DAST (1,89 ml, 14,27 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,58 (s, 9 H), 2,44 (t, $J = 2,26$ Hz, 3 H), 6,82 - 7,18 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H). El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 70C: 5-(difluorometil)-4-metil-1H-imidazol

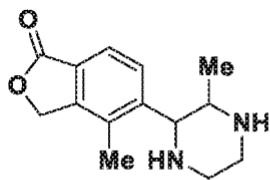


El **Intermedio 70C** se preparó (0,48 g, 99,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4C** y partiendo del **Intermedio 70B** (0,85 g, 3,66 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,38 (t, J = 2,08 Hz, 3 H), 7,06 - 7,52 (m, 1 H), 9,02 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,58 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 133,4.

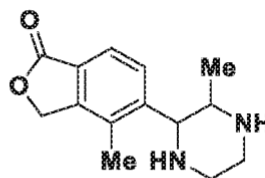
Intermedio 70:

El **Intermedio 70** se preparó (0,10 g, 20,90 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 68** y partiendo del **Intermedio 70C** (0,28 g, 1,68 mmol) y 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,20 g, 1,40 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,69 (t, J = 2,32 Hz, 3 H), 6,92 - 7,26 (m, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,34 (s, 2 H), 10,15 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,50 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 239,0.

Intermedio 71-1 y 71-11: 4-metil-5-(3-metilpiperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

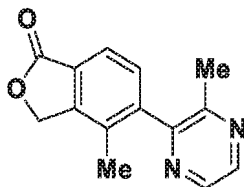


Enantiómero-I (71-I)



Enantiómero-II (71-II)

Intermedio 71A: 4-metil-5-(3-metilpirazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

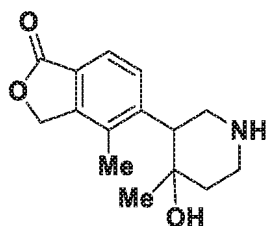


El **Intermedio 71A** se preparó (3,00 g, 65,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 2B** (5,00 g, 18,24 mmol) y 2-cloro-3-metilpirazina (2,81 g, 21,89 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,03 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 5,49 (s, 2 H), 7,51 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 8,56 - 8,64 (m, 2 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,77 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 241,4.

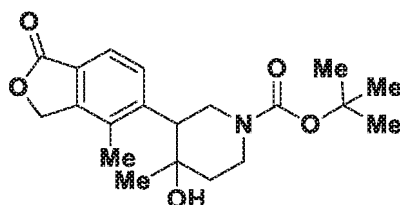
Intermedio 71-1 y 71-11:

El **Intermedio 71-1 y 71-11** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-1 y 2-II** y partiendo del **Intermedio 71A** (10,00 g, 41,6 mmol). El racemato se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm), 5 micrómetros; NH_4OH al 0,2 % en MeOH + ACN (1:1), Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 27 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 3,37 min), designado como **Intermedio 71-1**, se obtuvo (0,65 g, 21,13 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,7 (d, J = 6,02 Hz, 3 H), 2,14 - 2,22 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,74 - 2,84 (m, 3 H), 4,02 (dd, J = 10,04, 2,51 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,77 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 241,4. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 4,79 min), designado como **Intermedio 71-11**, se obtuvo (1,20 g, 39,00 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,77 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 241,4. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,70 (d, J = 6,02 Hz, 3 H), 2,14 - 2,22 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,74 - 2,84 (m, 3 H), 4,02 (dd, J = 10,04, 2,51 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados).

Intermedio 72: 5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



Intermedio 72A: 4-hidroxi-4-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

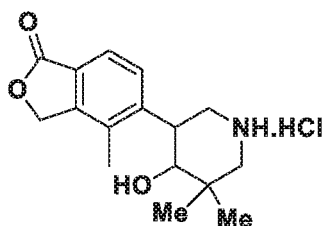


A una solución en agitación del **Intermedio 4A** (1,80 g, 5,21 mmol) en THF (20 ml) se le añadió cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (5,21 ml, 15,63 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 20-40 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 72A** (1,00 g, 53,10 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,59 (s a, 2 H), 1,89 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 1 H), 3,79 - 3,94 (m, 1 H), 4,61 - 4,72 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,82 - 7,93 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,22 min, [M+H] 362,2.

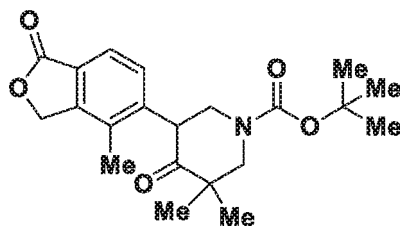
Intermedio 72:

El **Intermedio 72** se preparó (0,90 g, 87,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 19-I** y partiendo del **Intermedio 72A** (1,00 g, 2,77 mmol) y TFA (4 ml, 51,9 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (s, 3 H), 1,71 - 1,84 (m, 1 H), 1,87 - 1,96 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,96 - 3,02 (m, 1 H), 3,26 (s a, 2 H), 3,37 (s a, 2 H), 5,41 (d, *J* = 5,02 Hz, 2 H), 7,66 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-O*) tiempo de retención 0,52 min, [M+H] 262,2.

Intermedio 73-I: clorhidrato de 5-(4-hidroxi-5,5-dimetilpiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (Diastereómero I:Enantiómero I)



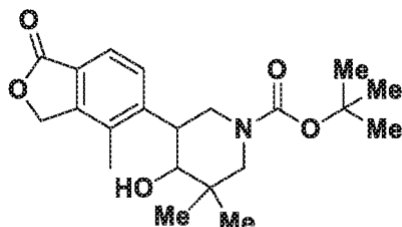
Intermedio 73A: 3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



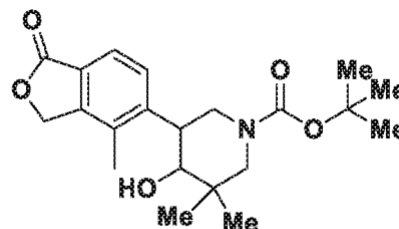
El **Intermedio 73A** se preparó (2,30 g, 28,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de

síntesis similar al del **Intermedio 4A** y partiendo del **Intermedio 2A** (5,00 g, 22,02 mmol) y 3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,01 g, 44,0 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 - 1,07 (m, 3 H), 1,21 - 1,26 (m, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,11 - 2,18 (m, 4 H), 4,34 - 4,44 (m, 1 H), 5,35 - 5,44 (m, 2 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,29 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 374,6.

Intermedio 73B-I y 73B-II: 4-hidroxi-3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Enantiómero-I (73B-I)



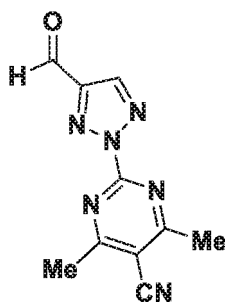
Enantiómero-II (73B-II)

A una solución en agitación del **Intermedio 73A** (3,50 g, 9,37 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió LiBH_4 2 M en THF (4,69 ml, 9,37 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Sunfire C18 (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; Acetato de amonio 10 mM en agua, Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: B al 30-100 % durante 16 min, Flujo: 25 ml/min de UV: 250 nm] para obtener el diastereómero I y II. El diastereómero I se separó en dos enantiómeros individuales por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm), 5 micrómetros; NH_4OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 240 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 4,17 min), designado como **Intermedio 73B-I**, se obtuvo (0,75 g, 21,31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,82 - 0,98 (m, 6 H), 1,41 (s, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,61 - 2,85 (m, 2 H), 3,01 - 3,14 (m, 1 H), 3,54 - 3,69 (m, 1 H), 3,79 - 3,99 (m, 1 H), 4,53 - 4,67 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,69 min, $[\text{M}-55]$ 320,2. Pureza quiral (*Método-XXXII*): tiempo de retención 4,3 min, 100 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 7,81 min), designado como **Intermedio 73B-II**, se obtuvo (0,80 g, 22,73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,82 - 0,98 (m, 6 H), 1,41 (s, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,61 - 2,85 (m, 2 H), 3,01 - 3,14 (m, 1 H), 3,54 - 3,69 (m, 1 H), 3,79 - 3,99 (m, 1 H), 4,53 - 4,67 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,47 min, $[\text{M}-55]$ 320,2. Pureza quiral (*Método-XXXII*): tiempo de retención 8,43 min, 99,50 % de ee.

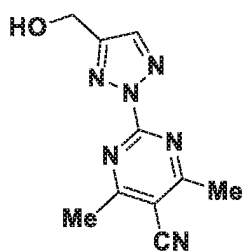
Intermedio 73-I:

El **Intermedio 73-I** se preparó (0,60 g, 96,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 52-I** y partiendo del **Intermedio 73B-I** (0,75 g, 1,20 mmol) y HCl 4 N en dioxano (6 ml, 24,00 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,00 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 2,31 (s, 4 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,07 - 3,17 (m, 3 H), 3,42 - 3,49 (m, 1 H), 3,70 - 3,80 (m, 1 H), 4,81 - 4,91 (m, 1 H), 5,36 - 5,45 (m, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,53 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 276,2.

Intermedio 74: 2-(4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carbonitrilo



Intermedio 74A: 2-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carbonitrilo

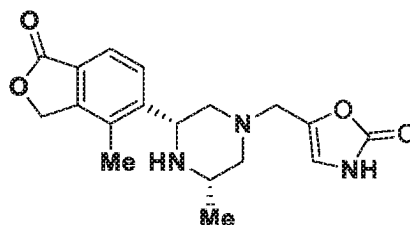


El Intermedio 74A se preparó (0,80 g, 9,84 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 42** y partiendo del **Intermedio 28A** (3,50 g, 35,30 mmol) y el **Intermedio 42C** (7,49 g, 35,30 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,68 - 2,76 (m, 6 H), 4,69 (s, 2 H), 8,21 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

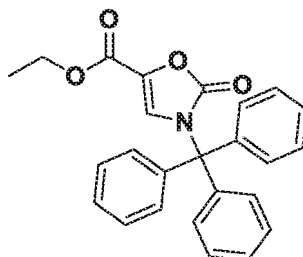
Intermedio 74:

El **Intermedio 74** se preparó (0,81 g, 86,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 74A** (0,95 g, 4,13 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,79 (s, 6 H), 8,79 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,706 min, [M+H] 229,0.

Intermedio 75: 5-(((3*S*,5*R*)-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)oxazol-2(3H)-ona

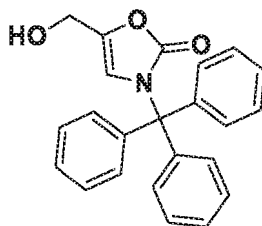


Intermedio 75A: 2-oxo-3-tritil-2,3-dihidrooxazol-5-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxilato de etilo (1,50 g, 9,55 mmol, disponible en el mercado) en DCM (20 ml) se le añadió TEA (3,99 ml, 28,6 mmol) seguido de cloruro de tritilo (2,66 g, 9,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 10-20 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 75A** (3,20 g, 84,00 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (t, *J* = 7,10 Hz, 3 H), 4,22 (c, *J* = 7,10 Hz, 2 H), 7,22 - 7,42 (m, 15 H), 7,50 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

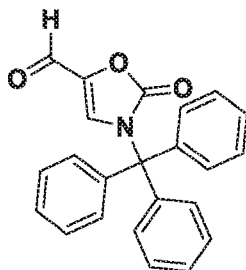
Intermedio 75B: 5-(hidroximetil)-3-tritiloxazol-2(3H)-ona



El **Intermedio 75B** se preparó (1,70 g, 59,40 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de

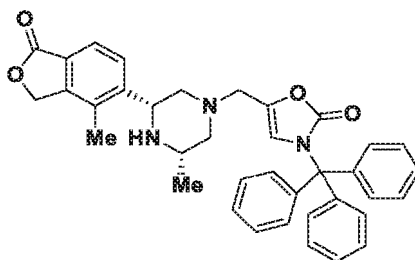
síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 75A** (3,20 g, 8,01 mmol). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,15 (d, $J = 4,79$ Hz, 2 H), 5,24 (t, $J = 5,04$ Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 7,18 - 7,44 (m, 15 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

5 **Intermedio 75C: 2-oxo-3-tritil-2,3-dihidrooxazol-5-carbaldehído**



10 El **Intermedio 75C** se preparó (1,00 g, 59,20 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 75B** (1,7 g, 4,76 mmol). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,18 - 7,44 (m, 15 H), 8,167 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

15 **Intermedio 75D: 5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-3-tritiloxazol-2(3H)-ona**

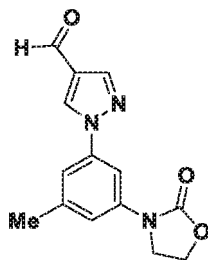


20 El **Intermedio 75D** se preparó (0,52 g, 63,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4** y partiendo del **Intermedio 75C** (0,50 g, 1,41 mmol) y el **Intermedio 51-I** (0,45 g, 1,83 mmol). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,95 - 1,04 (m, 3 H), 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 2,24 (s, 4 H), 2,61 - 2,74 (m, 3 H), 2,83 - 2,95 (m, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,63 - 6,71 (m, 1 H), 7,13 - 7,38 (m, 15 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,74 - 7,82 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 3,12, $[\text{M}+\text{H}]$ 586,6.

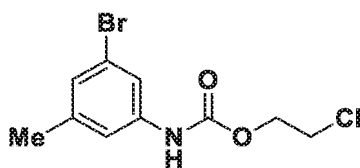
25 **Intermedio 75:**

A una solución del **Intermedio 75D** (0,52 g, 0,89 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se diluyó con éter dietílico (100 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener (0,32 g, 64,25 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 (d, $J = 6,53$ Hz, 3 H), 2,37 (s, 5 H), 3,02 - 3,14 (m, 2 H), 3,53 (d, $J = 4,52$ Hz, 2 H), 3,61 - 3,74 (m, 1 H), 4,74 - 4,83 (m, 1 H), 5,47 (d, $J = 10,54$ Hz, 2 H), 6,88 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 10,49 - 10,56 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,57 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 344,4.

35 **Intermedio 76: 1-(3-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

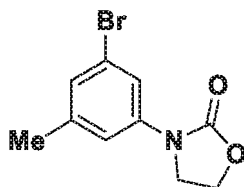


Intermedio 76A: (3-bromo-5-metilfenil)carbamato de 2-cloroetilo



A una solución en agitación de 3-bromo-5-metilnilina (5,00 g, 26,9 mmol) en THF (100 ml) se le añadió K_2CO_3 (11,14 g, 81 mmol) seguido de cloroformiato de 2-cloroetilo (4,16 ml, 40,3 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución al 5 % de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 76A** (7,00 g, 89,00 %) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 3,81 - 3,95 (m, 2 H), 4,32 - 4,42 (m, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,99 min, $[M+H]$ 291,0.

Intermedio 76B: 3-(3-bromo-5-metilfenil)oxazolidin-2-ona

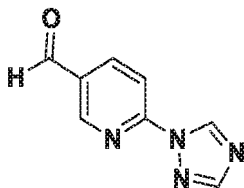


A una solución del **Intermedio 76A** (7,00 g, 23,93 mmol) en THF (80 ml) se le añadió NaH (2,39 g, 59,80 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisepp-40 g, EtOAc al 50 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 76B** (4,20 g, 68,50 %) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 4,41 - 4,49 (m, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,69 (t, J = 1,76 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,37 min, $[M+H]$ 257,4.

Intermedio 76:

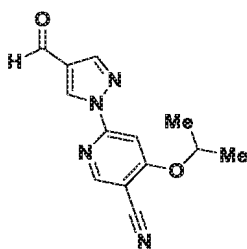
El **Intermedio 76** se preparó (0,06 g, 7,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 76B** (0,96 g, 3,75 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,30 g, 3,12 mmol). 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,25 - 2,43 (m, 3 H), 3,99 - 4,19 (m, 2 H), 4,31 - 4,53 (m, 2 H), 6,47 - 6,62 (m, 1 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 7,41 - 7,58 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,05 min, $[M+H]$ 272,3.

Intermedio 77: 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinaldehído



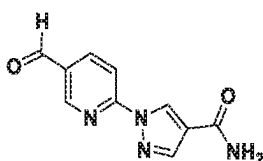
El **Intermedio 77** se preparó (0,3 g, 49,30 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-bromonicotinaldehído (0,50 g, 2,69 mmol) y 4H-1,2,4-triazol (0,204 g, 2,96 mmol). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,07 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,41 (s a, 1 H), 8,51 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 9,07 (s a, 1 H), 9,52 (s a, 1 H), 10,15 (s a, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,62 min, $[M+H]$ 175,2.

Intermedio 78: 6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-isopropoxinicotinonitrilo

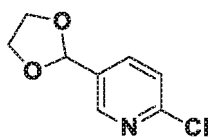


El **Intermedio 78** se preparó (0,45 g, 54,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-cloro-4-isopropoxinicotinonitrilo (0,61 g, 3,12 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,30 g, 3,12 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (d, *J* = 6,05 Hz, 6 H), 5,09 - 5,16 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 9,37 (d, *J* = 0,55 Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 2,36 min, [M+H] 257,2.

Intermedio 79: 1-(5-formilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

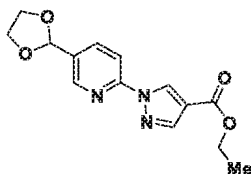


Intermedio 79A: 2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (Intermedio I)



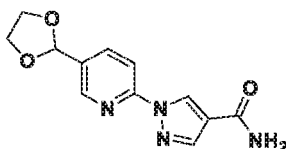
A una solución agitada de 6-cloronicotinaldehído (5,00 g, 35,30 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadieron etano-1,2-diol (2,63 g, 42,4 mmol) y p-TsOH (0,67 g, 3,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 79A** (5,50 g, 77,00 %) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,95 - 4,00 (m, 4 H), 5,85 (s, 1H), 7,56 (m, *J* = 8,25, 0,43 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 8,25, 2,45 Hz, 1 H), 8,48 (dd, *J* = 1,83, 0,49 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,85 min, [M+H] 188,3.

Intermedio 79B: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



El **Intermedio 79B** se preparó (0,80 g, 27,40 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 79A** (1,50 g, 8,08 mmol) y 1H-pirazol-4-carboxilato (1,25 g, 8,89 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (t, *J* = 7,09 Hz, 3 H), 3,98 - 4,02 (m, 2 H), 4,08 - 4,13 (m, 2 H), 4,28 (c, *J* = 7,09 Hz, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 8,44, 0,60 Hz, 1 H), 8,08 - 8,11 (m, 1 H), 8,23 (d, *J* = 0,69 Hz, 1 H), 8,58 (d, *J* = 2,13 Hz, 1 H), 9,00 (d, *J* = 0,69 Hz, 1 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 2,39 min, [M+H] 290,1.

Intermedio 79C: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

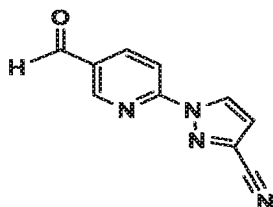


A una solución agitada del **Intermedio 79B** (0,35 g, 1,21 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió hidróxido de amonio (10 ml, 257 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 79C** (0,20 g, 55,30 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,98 - 4,03 (m, 2 H), 4,09 - 4,13 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 7,24 (s a, 1 H), 7,84 (s a, 1 H), 7,98 - 8,01 (m, 1 H), 8,09 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 0,55 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 9,15 (d, *J* = 0,61 Hz, 1 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 0,60 min, [M+H] 261,1.

10 Intermedio 79:

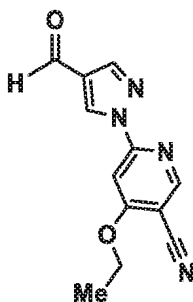
A una solución agitada del **Intermedio 79C** (0,20 g, 0,77 mmol) en una mezcla de tolueno (3 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió p-TsOH (0,22 g, 1,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con agua (30 ml) y el precipitado sólido obtenido se aisló por filtración por succión y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 79** (0,120 g, 62,80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,30 (s a, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 8,13 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 0,69 Hz, 1 H), 8,46 (dd, *J* = 8,53, 2,20 Hz, 1 H), 9,05 (dd, *J* = 2,13, 0,69 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J* = 0,69 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 0,60 min, [M+H] 216,1.

20 Intermedio 80: 1-(5-formilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

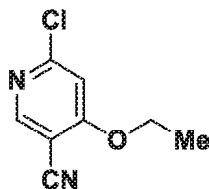


El **Intermedio 80** se preparó (0,45 g, 84,00 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,02 g, 2,96 mmol) y 6-bromonicotinaldehído (0,05 g, 2,69 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,53 (d, *J* = 2,40 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 8,49 - 8,52 (m, 1 H), 8,99 (d, *J* = 2,40 Hz, 1 H), 9,07 (d, *J* = 1,20 Hz, 1 H), 10,15 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,95 min, [M+H] 199,0.

30 Intermedio 81: 4-etoxi-6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo



35 Intermedio 81A: 6-cloro-4-etoxinicotinonitrilo



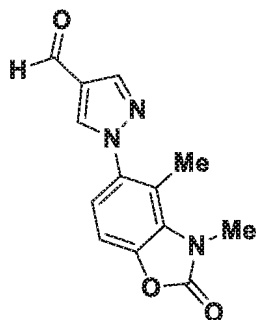
Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento PCT 2016091042, 2016).

40 Intermedio 81:

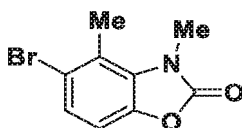
El **Intermedio 81** se preparó (0,30 g, 41,70 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 81A** (0,30 g, 1,66 mmol) y 1H-pirazol-4-carboxilato (0,20 g, 1,66 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (d, *J* = 7,20 Hz, 3 H), 4,40 (c, *J* = 7,20 Hz, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 9,36

(s, 1 H), 9,98 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,12 min, [M+H] 243,2.

Intermedio 82: 1-(3,4-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



Intermedio 82A: 5-bromo-3,4-dimetilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

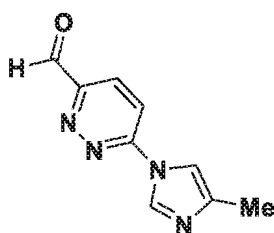


Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento PCT2017/001991,2017).

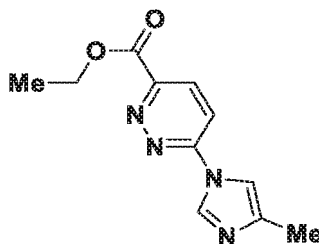
Intermedio 82:

A una solución agitada de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,25 g, 2,60 mmol) y el **Intermedio 82A** (0,69 g, 2,86 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,90 g, 6,50 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió yoduro de cobre (I) (0,25 g, 1,30 mmol) seguido de N,N-dimetilglicina (0,13 g, 1,30 mmol) y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 20-40 %/n-hexano) para obtener (0,35 g, 40,80 %) en forma de un sólido de color pardo, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 7,42 (d, *J* = 1,89 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 1,89 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H). LCMS: (*Método-I*) tiempo de retención: 0,84 min, [M+1]: 258,4.

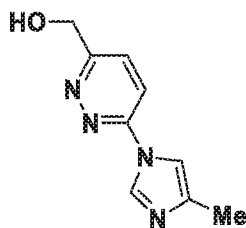
Intermedio 83: 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridazin-3-carbaldehído



Intermedio 83A: 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridazin-3-carboxilato de etilo



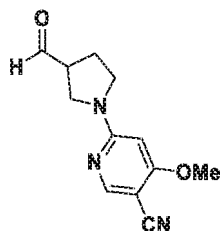
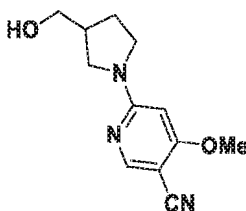
El **Intermedio 83A** se preparó (0,18 g, 72,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 4-metil-1H-imidazol (0,11 g, 1,34 mmol) y 6-cloropiridazin-3-carboxilato de etilo (0,20 g, 1,07 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (t, *J* = 7,12 Hz, 3 H), 2,22 (d, *J* = 0,94 Hz, 3 H), 4,41 - 4,47 (m, 2 H), 7,86 (t, *J* = 1,19 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 9,20 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 8,64 (d, *J* = 1,32 Hz, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 83B: (6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridazin-3-il)metanol

A una solución del **Intermedio 83A** (0,10 g, 0,43 mmol) en THF (5 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,17 g, 0,43 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota MeOH (0,2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, se concentró a sequedad, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 83B** (0,05 g, 61,00 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 4,77 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H), 5,69 (t, *J* = 5,95 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 9,07 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 9,11 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 83:

El **Intermedio 83** se preparó (0,04 g, 85,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 83B** (0,04 g, 0,21 mmol). LCMS: El compuesto no se ionizó bien. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

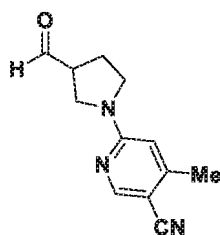
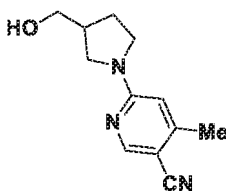
Intermedio 84: 6-(3-formilpirrolidin-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo**Intermedio 84A: 6-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo**

El **Intermedio 84A** se preparó (0,30 g, 68,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-bromo-4-metoxinicotinonitrilo (0,40 g, 1,88 mmol) y pirrolidin-3-ilmetanol (0,19 g, 1,88 mmol). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,26 min, [M+H] 234,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,90-1,92 (m, 1 H), 2,01-2,10 (m, 1 H), 2,32 - 2,35 (m, 1 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 2,52 - 2,54 (m, 3 H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 3,92 (s, 3 H), 4,73 - 4,78 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

Intermedio 84:

El **Intermedio 84** se preparó (0,05 g, en bruto) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 84A** (0,05 g, 0,214 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,09 g, 0,214 mmol). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,47 min, [M+H] 232,1. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 85: 6-(3-formilpirrolidin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

**Intermedio 85A: 6-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo**

5

El **Intermedio 85A** se preparó (0,30 g, 25,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,40 g, 2,03 mmol) y pirrolidin-3-ilmetanol (0,20 g, 2,03 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 1,97 - 2,07 (m, 1H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 2,55 - 2,58 (m, 1 H), 2,66 - 2,69 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 3,17 - 3,26 (m, 2 H), 3,38 (s, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 2 H), 4,74 (t, J = 4,98 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 7,95 - 7,97 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,30 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 218,2.

10

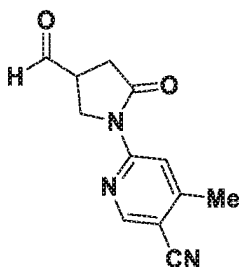
Intermedio 85:

El **Intermedio 85** se preparó (0,50 g, 68,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 85A** (0,05 g, 0,230 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,10 g, 0,230 mmol). LCMS: El compuesto no se ionizó bien. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

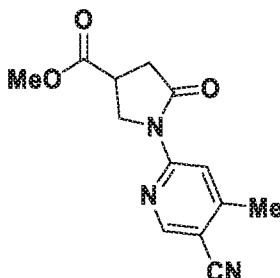
15

Intermedio 86: 6-(4-formil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

20

**Intermedio 86A: 1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo**

25

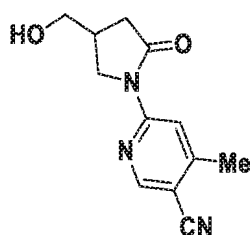


El **Intermedio 86A** se preparó (0,50 g, 76,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,50 g, 2,54 mmol) y 5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,36 g, 2,54 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,45-2,55 (m, 4 H), 2,82 - 3,00 (m, 2 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 3,65-3,72 (m, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,03 min, $[\text{M}+1]$ 260,1.

30

Intermedio 86B: 6-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

35

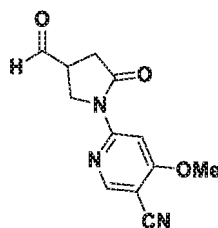


El **Intermedio 86B** se preparó (0,10 g, 22,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 86A** (0,50 g, 1,93 mmol) y NaBH₄ (0,18 g, 4,82 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,30 - 2,35 (m, 3 H), 2,70 - 2,80 (m, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 3 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 4,00 - 4,10 (m, 1 H), 4,80 - 4,90 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,75 min, [M+H] 232,1.

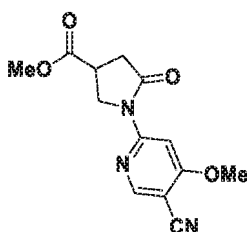
Intermedio 86:

El **Intermedio 86** se preparó (0,08 g, 68,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 86B** (0,08 g, 0,346 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,15 g, 0,346 mmol). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,72 min, [M+H] 230,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 87: 6-(4-formil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo

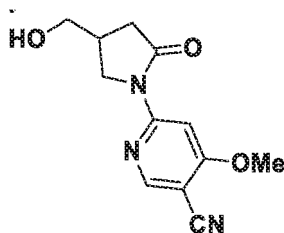


Intermedio 87A: 1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Intermedio 87A** se preparó (0,50 g, 59,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 6-bromo-4-metoxinicotinonitrilo (0,50 g, 2,35 mmol) y 5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,34 g, 2,35 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,82 - 3,00 (m, 2 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 3,70 (m, 2 H), 3,90 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 4,22 - 4,35 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,01 min, [M+H] 276,9.

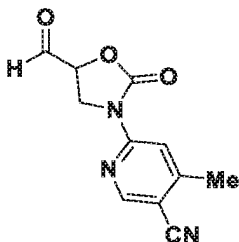
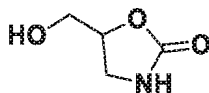
Intermedio 87B: 6-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo



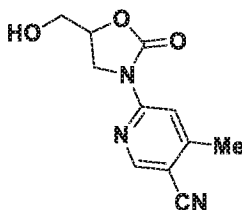
El **Intermedio 87B** se preparó (0,20 g, 44,50 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 87A** (0,50 g, 1,82 mmol) y NaBH₄ (0,17 g, 4,54 mmol). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,73 min, [M+H] 248,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 87:

El **Intermedio 87** se preparó (0,15 g, 68,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 87B** (0,18 g, 0,73 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,31 g, 0,73 mmol). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,71 min, [M+H] 246,1. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 88: 6-(5-formil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metilnicotinonitrilo**Intermedio 88A: 5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona**

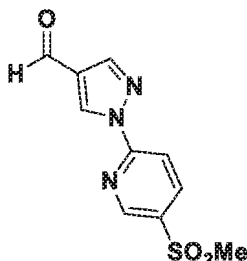
Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento US2014/206677 A1, 2014). **Intermedio 88B: 6-(5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metilnicotinonitrilo**



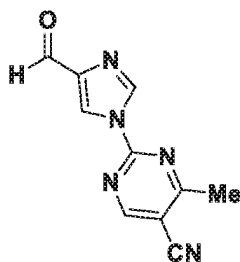
El **Intermedio 88B** se preparó (0,35 g, 35,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo del **Intermedio 88A** (0,50 g, 4,27 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,72 g, 4,27 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,45 (s, 3 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 3,66 - 3,73 (m, 1 H), 3,99 (dd, *J* = 10,38, 5,93 Hz, 1 H), 4,15 - 4,23 (m, 1 H), 4,72 - 4,79 (m, 1 H), 5,22 (t, *J* = 5,21 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,82 min, [M+1] 234,2.

Intermedio 88:

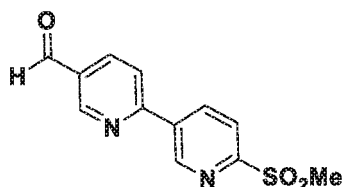
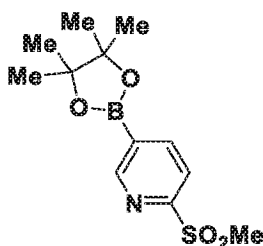
El **Intermedio 88** se preparó (0,16 g, 64,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 88B** (0,25 g, 1,07 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,57 g, 1,34 mmol). LCMS: El compuesto no se ionizó bien. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 89: 1-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

El **Intermedio 89** se preparó (0,40 g, 75,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina (0,50 g, 2,12 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,20 g, 2,12 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,43 - 3,90 (s, 3 H), 8,20 - 8,22 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,54 - 8,57 (m, 1 H), 9,00 - 9,04 (m, 1 H), 10,00 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,76 min, [M+H] 252,1.

Intermedio 90: 2-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-4-metilpirimidin-5-carbonitrilo

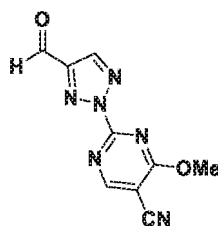
El **Intermedio 90** se preparó (0,05 g, 9,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo del **Intermedio 43C** (0,62 g, 3,12 mmol) y 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,25 g, 2,60 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,70 (s, 3 H), 8,80 (s, 2 H), 9,30 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,76 min, [M+H] 214,4.

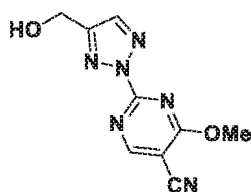
Intermedio 91: 6'-(metilsulfonil)-[2,3'-bipiridin]-5-carbaldehído**Intermedio 91A: 2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

El **Intermedio 91A** se preparó (0,05 g, en bruto) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2B** y partiendo de 5-bromo-2-(metilsulfonil)piridina (0,05 g, 0,21 mmol) y bispinacolatodiboro (0,07 g, 0,26). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,94 min, [M+H] 284,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 91:

El **Intermedio 91** se preparó (0,30 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 91A** (0,50 g, 1,77 mmol) y 6-bromonicotinaldehído (0,33 g, 1,77 mmol). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,94 min, [M+H] 263,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 92: 2-(4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo**Intermedio 92A: 2-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo**

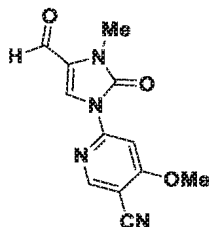


El **Intermedio 92A** se preparó (0,90 g, 65,70 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 42** y partiendo del **Intermedio 45A** (1,00 g, 5,90 mmol) y el **Intermedio 28A** (0,88 g, 8,85 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,18 (s, 3 H), 4,69 (d, *J* = 5,84 Hz, 2 H), 5,59 (t, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,60 min, [M+H] 233,2.

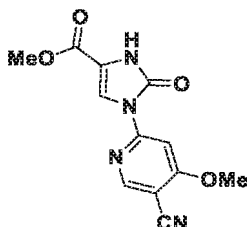
Intermedio 92:

El **Intermedio 92** se preparó (0,02 g, en bruto) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 92A** (0,03 g, 5,90 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,06 g, 0,129 mmol). LCMS: El compuesto no se ionizó bien. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 93: 6-(4-formil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo

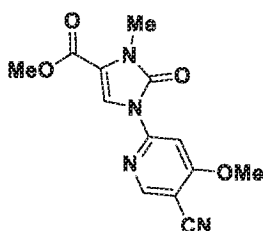


Intermedio 93A: 1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

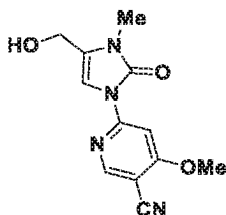


El **Intermedio 93A** se preparó (4,20 g, 70,70 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo (4,27 g, 25,3 mmol) y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (3,00 g, 21,11 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,79 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 7,9 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,81 min, [M+1] 275.

Intermedio 93B: 1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo



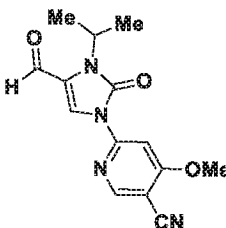
A una solución agitada del **Intermedio 93A** (2,00 g, 7,29 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (4,75 g, 14,59 mmol) seguido de yodometano (0,91 ml, 14,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La DMF se evaporó a presión reducida y la mezcla se diluyó con agua (50 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (50 ml) y éter dietílico (50 ml) y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 93B** (1,70 g, 81,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,44 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 8,02 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,34 min, [M+1] 289,2.

Intermedio 93C: 6-(4-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metoxipiridinonitrilo

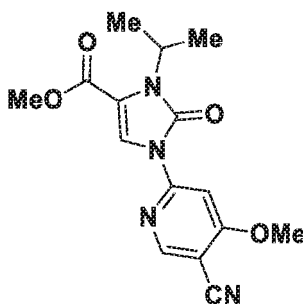
El **Intermedio 93C** se preparó (0,85 g, 92,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 93B** (1,00 g, 3,47 mmol) y NaBH₄ (0,26 g, 6,94 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,24 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,36 (s a, 2 H), 5,25 (s a, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,24 min, [M+1] 261.

Intermedio 93:

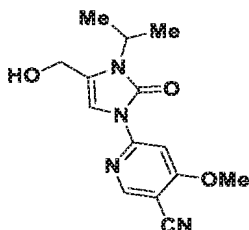
El **Intermedio 93** se preparó (0,100 g, 50,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 93C** (0,20 g, 0,76 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,39 g, 0,92 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,46 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 8,25 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,91 min, [M+1] 259.

Intermedio 94: 6-(4-formil-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metoxipiridinonitrilo

Intermedio 94A: 1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo



El **Intermedio 94A** se preparó (0,48 g, 41,00 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 93B** y partiendo del **Intermedio 93A** (1,00 g, 3,65 mmol) y 2-yodopropano (1,24 g, 7,29 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (d, *J* = 8,00 Hz, 6 H), 3,8 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 5,0 (t, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,70 min, [M+1] 317,2.

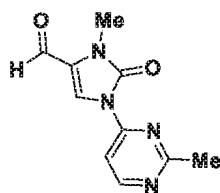
Intermedio 94B: 6-(4-(hidroximetil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metoxipiridinonitrilo

El **Intermedio 94B** se preparó (0,35 g, 96,00 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 94A** (0,40 g, 1,26 mmol) y NaBH₄ (0,10 g, 2,53 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (d, *J* = 8,00 Hz, 6 H), 4,01 (s, 3 H), 4,26 - 4,35 (m, 3 H), 5,25 (s a, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,9 min, [M+1] 289,2.

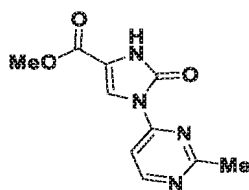
Intermedio 94:

El **Intermedio 94** se preparó (0,25 g, 49,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 94B** (0,38 g, 1,32 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,67 g, 1,58 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (d, *J* = 8,00 Hz, 6 H), 4,01 (s, 3 H), 5,0 (t, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,3 min, [M+1] 287,2.

Intermedio 95: 3-metil-1-(2-metilpirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carbaldehído

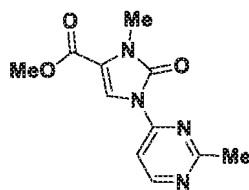


Intermedio 95A: 1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo



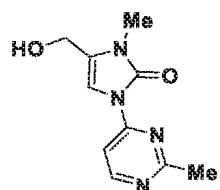
A una solución de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (1,50 g, 10,55 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió 4-cloro-2-metilpiridina (1,63 g, 12,67 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (6,88 g, 21,11 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida y se diluyó con agua (50 ml). El precipitado sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el **Intermedio 95A** (1,20 g, 36,40 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,67 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 7,85 (s, 1 H), 8,3 (d, 6,0 Hz, 1 H), 8,6 (d, 6,0 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,06 min, [M+1] 235,2.

Intermedio 95B: 3-metil-1-(2-metilpirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo



El **Intermedio 95B** se preparó (0,50 g, 47,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 93B** y partiendo del **Intermedio 95A** (1,00 g, 4,27 mmol) y 2-yodometano (0,5 ml, 8,54 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,63 (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 8,04 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 6,00 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J* = 6,00 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,54 min, [M+1] 249,2.

Intermedio 95C: 4-(hidroximetil)-3-metil-1-(2-metilpirimidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



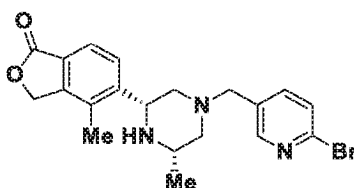
El **Intermedio 95C** se preparó (0,20 g, 45,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo

de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 95B** (0,50 g, 2,014 mmol) y NaBH₄ (0,15 g, 4,03 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 4,36 (d, 5,2 Hz, 2 H), 5,24 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 6,00 Hz, 1 H), 8,65 (d, *J* = 6,00 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,55 min, [M+1] 221,5.

Intermedio 95:

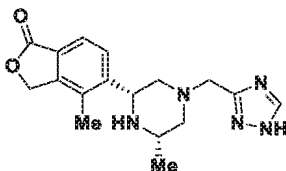
El **Intermedio 95** se preparó (0,13 g, 64,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 95C** (0,20 g, 0,91 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,46 g, 1,09 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 8,2 (d, 6,0 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,81 (d, 6,0 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,08 min, [M+1] 219,2.

Intermedio 96-I: 5-((2*R*,6*S*)-4-((6-bromopiridin-3-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona

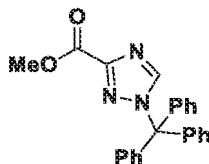


A una solución agitada de 6-bromonicotinaldehído (0,300 g, 1,61 mmol) en THF (20 ml) se le añadió el **Intermedio 51-I** (0,44 g, 1,77 mmol) y la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,68 g, 3,23 mmol) y la agitación se continuó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 65-70 %/*n*-Hexano) para proporcionar el **Intermedio 96-1** (0,32 g, 47,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (d, *J* = 6,02 Hz, 3 H), 1,70 - 1,79 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,72 (t, *J* = 8,78 Hz, 2 H), 2,96 (td, *J* = 6,53, 3,01 Hz, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,15 (dd, *J* = 10,04, 2,51 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,95 min, [M+H] 417.

Intermedio 97: 5-((2*R*,6*S*)-4-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona

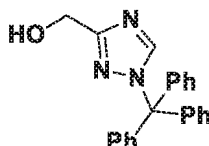


Intermedio 97A: 1-Tritil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo



El **Intermedio 97A** se preparó (8,00 g, 45,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 75A** y partiendo de 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato (5,00 g, 39,30 mmol) y cloruro de tritilo (13,16 g, 47,20 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,83 (s, 3 H), 7,05 - 7,09 (m, 5 H), 7,40 - 7,42 (m, 10 H), 8,38 (s, 1 H), LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

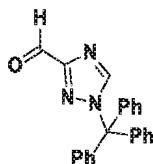
Intermedio 97B: (1-tritil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol



El **Intermedio 97B** se preparó (1,00 g, 50,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de

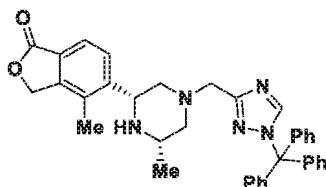
síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 97A** (2,00 g, 5,41 mmol) y NaBH₄ (0,60 g, 16,24 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,45 (d, *J* = 6,02 Hz, 2 H), 5,30 (t, *J* = 6,02 Hz, 1 H), 7,05 - 7,09 (m, 5 H), 7,37 - 7,42 (m, 10 H), 8,04 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

5 **Intermedio 97C: 1-tritil-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído**



10 El **Intermedio 97C** se preparó (0,75 g, 90,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 97B** (0,80 g, 2,34 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (2,00 g, 4,70 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,05 - 7,09 (m, 5 H), 7,40 - 7,42 (m, 10 H), 8,38 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

15 **Intermedio 97D: 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-tritil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona**

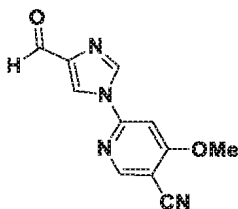


20 El **Intermedio 97D** se preparó (0,90 g, 71,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 96-I** y partiendo del **Intermedio 97C** (0,75 g, 2,21 mmol) y el **Intermedio 51-I** (0,60 g, 2,43 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,28 Hz, 3 H), 1,69 - 1,86 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,68 - 2,78 (m, 2 H), 2,90 (s a, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 4,10 (d, *J* = 7,10 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,01 - 7,07 (m, 6 H), 7,31 - 7,38 (m, 9 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,75 - 7,79 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 4,045 min, [M+H] 570,4.

25 **Intermedio 97:**

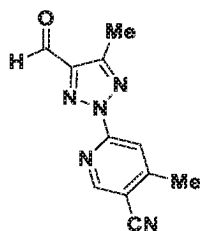
30 El **Intermedio 97** se preparó (0,18 g, 28,20 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4C** y partiendo del **Intermedio 97D** (1,00 g, 1,75 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,88 ml, 3,51 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,28 Hz, 3 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,76 (d, *J* = 10,24 Hz, 2 H), 2,94 (s a, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 4,14 (d, *J* = 9,25 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,26 Hz, 1 H), 8,12 (s a, 1 H), 13,9 (s a, 1 H). (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,63 min, [M+H] 328,2.

35 **Intermedio 98: 6-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo**

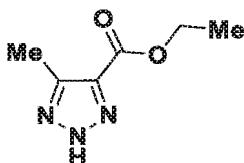


40 El **Intermedio 98** se preparó (0,30 g, 25,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,50 g, 5,20 mmol) y 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo (1,05 g, 6,24 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,13 (s, 3 H), 7,81 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 8,95 (d, *J* = 1,19 Hz, 1 H), 9,87 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,75 min, [M+H] 229,1.

45 **Intermedio 99: 6-(4-formil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo**



Intermedio 99A: 5-Metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

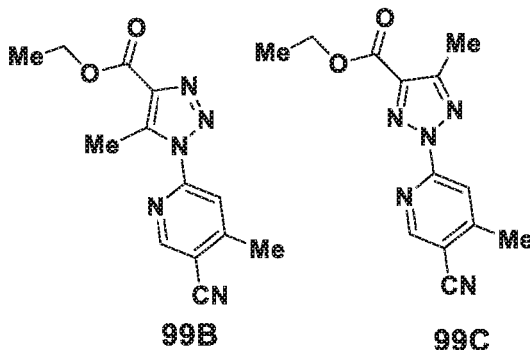


5

El **Intermedio 99A** se preparó (5,20 g, 35,70 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 28A** y partiendo del but-2-inoato de etilo (10,00 g, 89,00 mmol) y azidotrimetilsilano (17,76 ml, 134,00 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 (t, $J = 7,09$ Hz, 3 H), 2,51 (s a, 3 H), 4,30 (c, $J = 6,93$ Hz, 2 H), 15,36 (s a, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,68 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 156,2.

10

Intermedio 99B: 1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo e Intermedio 99C: 2-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo



15

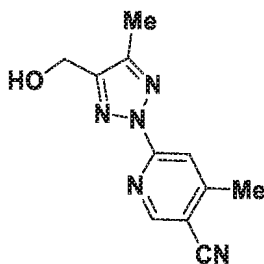
El **Intermedio 99B y 99C** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 99A** (5,00 g, 32,20 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (7,62 g, 38,70 mmol). Los regioisómeros se separaron en isómeros individuales por HPLC [rasgo YMC (250 x 20 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: NaHCO_3 10 mM; Disolvente B: Acetonitrilo:MeOH (1:1), Gradiente: 50-100 % de B durante 15 minutos, Flujo: 20 ml/min, UV: 254]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 10,42 min), designado como **Intermedio 99B**, se obtuvo (0,50 g, 5,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 - 1,38 (m, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 4,39 (c, $J = 7,03$ Hz, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,37 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 272,0. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 11,65 min), designado como **Intermedio 99C**, se obtuvo (3,10 g, 28,40 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 - 1,38 (m, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 4,39 (c, $J = 7,03$ Hz, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,45 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 272,0.

20

25

Intermedio 99D: 6-(4-(hidroximetil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo

30



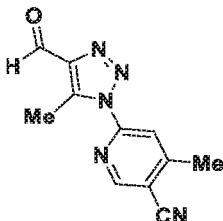
El **Intermedio 99D** se preparó (0,25 g, 48,80 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 99C** (0,60 g, 2,21 mmol) y NaBH_4 (0,17 g,

4,43 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 4,62 (d, $J = 5,52$ Hz, 2 H), 5,39 (t, $J = 5,77$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,16 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 230,0.

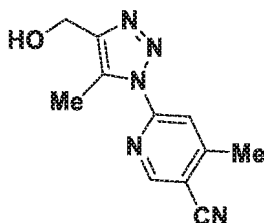
Intermedio 99:

El **Intermedio 99** se preparó (0,25 g, 48,80 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 99D** (0,20 g, 0,87 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,74 g, 1,75 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 8,24 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,95 min, $[\text{M}-\text{H}]$ 226,1.

Intermedio 100: 6-(4-formil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



Intermedio 100A: 6-(4-(hidroximetil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

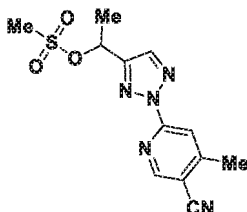


El **Intermedio 100A** se preparó (0,28 g, 71,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 99B** (0,40 g, 1,47 mmol) y NaBH_4 (0,11 g, 2,95 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 4,55 (d, $J = 5,52$ Hz, 2 H), 5,19 (t, $J = 5,77$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,0 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,22 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 230,2.

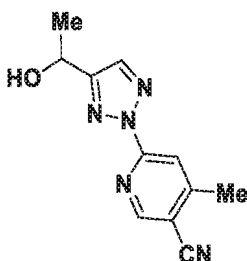
Intermedio 100:

El **Intermedio 100** se preparó (0,20 g, 56,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 100A** (0,25 g, 1,09 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,70 g, 1,64 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 8,24 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 10,28 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,97 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 228,2.

Intermedio 101: metanosulfonato de 1-(2-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)etilo



Intermedio 101A: 6-(4-(1-hidroxietil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo

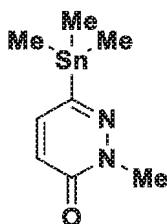


El **Intermedio 101A** se preparó (0,74 g, 80,00 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 72A** y partiendo del **Intermedio 28** (0,80 g, 3,75 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (d, *J* = 6,53 Hz, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 4,93 - 5,00 (m, 1 H), 5,58 (d, *J* = 5,02 Hz, 1 H), 8,10 - 8,11 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,05 min, [M+H] 230,0.

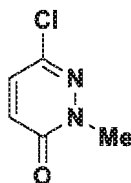
Intermedio 101:

El **Intermedio 101A** se preparó (0,20 g, 56,70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59** y partiendo del **Intermedio 101A** (0,25 g, 1,09 mmol) y cloruro de mesilo (0,102 ml, 1,31 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (d, *J* = 6,80 Hz, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 6,03 (c, *J* = 6,80 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,56 min, [M+H] 308,2.

Intermedio 102: 2-metil-6-(trimetilestanil)piridazin-3(2H)-ona



Intermedio 102A: 6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

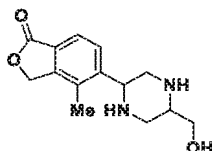


A una solución en agitación de 6-cloropiridazin-3(2H)-ona (0,35 g, 2,68 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,93 g, 6,70 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,20 ml, 3,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 102A** (0,25 g, 56,10 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,75 (s, 3 H), 6,92 (d, *J* = 9,76 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 9,76 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,66 min, [M+1] 145,2.

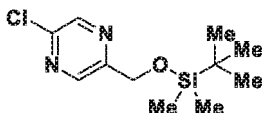
Intermedio 102:

El **Intermedio 102** se preparó (0,15 g, en bruto) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23A** y partiendo del **Intermedio 102A** (0,10 g, 0,69 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildiestanano (0,16 ml, 0,76 mmol). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,30 min, [M+1] 275,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 103: 5-(5-(hidroximetil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (Diastereómero I)



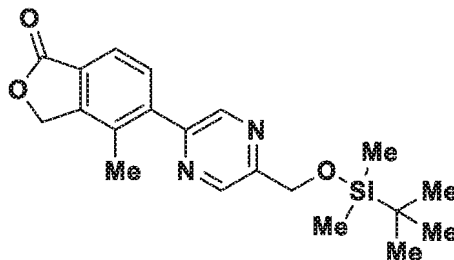
Intermedio 103A: 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-cloropirazina



A una solución agitada de (5-cloropirazin-2-il)metanol (0,50 g, 3,46 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió imidazol

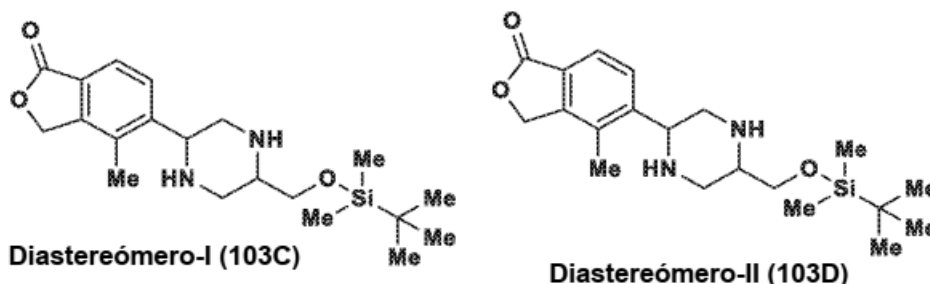
(0,94 g, 13,84 mmol) seguido de TBDMS-Cl (1,04 g, 6,92 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Rediseq-24 g, EtOAc al 5-10 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 103A** (0,85 g, 89,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,11 (s, 6 H), 0,91 (s, 9 H), 4,84 (s, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,75 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 3,69 min, [M+H]⁺ 259.

Intermedio 103B: 5-(5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)pirazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



El **Intermedio 103B** (1,80 g, 44,0 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 103A** (2,83 g, 10,94 mmol) y el **Intermedio 2B** (3,00 g, 10,94 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,15 (s, 6 H), 0,94 (s, 9 H), 2,33 (s, 3 H), 4,93 (s, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 7,71 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,8 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,84 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 3,78 min, [M+H]⁺ 371,2.

Intermedio 103C y 103D: 5-(5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

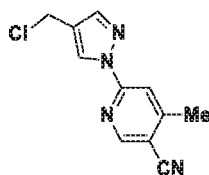


El **Intermedio 103C y 103D** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-I y 2-II** y partiendo del **Intermedio 103B** (2,30 g, 6,21 mmol). Los dos diastereómeros se separaron por cromatografía en columna (Rediseq-40 g, EtOAc al 5-10 %/n-hexano). El primer compuesto eluido designado como **Intermedio 103C**, se obtuvo (0,35 g, 30,40 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,06 (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 2,29 (s, 3 H), 2,43 (s, 2 H), 2,73 - 2,75 (m, 1 H), 2,90 - 2,92 (m, 1 H), 3,02 - 3,07 (m, 1 H), 3,43 - 3,54 (m, 2 H), 3,88 - 3,93 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*) tiempo de retención 2,34 min, [M+H]⁺ 377,3. El segundo compuesto eluido designado como **Intermedio 103D**, se obtuvo (0,08 g, 7,00 %) en forma de un jarabe incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,08 (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 2,26 (s, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,85 - 2,98 (m, 2 H), 3,78 (dd, *J* = 9,54, 7,03 Hz, 1 H), 3,90 - 3,99 (m, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*) tiempo de retención 2,61 min, [M+H]⁺ 377,3.

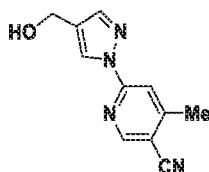
Intermedio 103:

A una solución agitada del **Intermedio 103C** (0,15 g, 0,40 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl 1,4 M en dioxano (0,011 ml, 0,362 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml). El sólido obtenido se disolvió de nuevo en ACN (3 ml), se añadió K₂CO₃ (0,30 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 103** (0,08 g, 79,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,18 - 2,23 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,86 - 2,92 (m, 1 H), 2,99 - 3,04 (m, 1 H), 3,27 - 3,31 (m, 3 H), 3,89 - 3,93 (m, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H). (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,55 min, [M+H]⁺ 263,2.

Intermedio 104: 6-(4-(clorometil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



Intermedio 104A: **6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo**



5

El **Intermedio 104A** se preparó (0,30 g, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 6** (0,50 g, 2,36 mmol) y NaBH₄ (0,09 g, 2,36 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,6 (s, 3 H), 4,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 5,1 (t, *J* = 5,60 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,33 min, [M+H] 215,2.

10

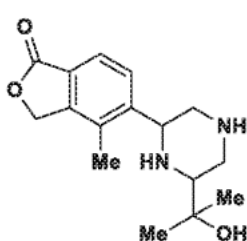
Intermedio 104:

El **Intermedio 104** se preparó (0,02 g, 69,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59** y partiendo del **Intermedio 104A** (0,20 g, 0,93 mmol) y cloruro de mesilo (0,087 ml, 1,120 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,6 (s, 3 H), 4,8 (s, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,24 min, [M+ 2] 234,9.

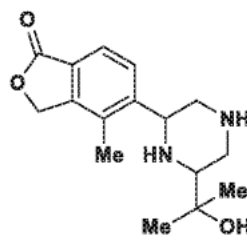
15

Intermedio 105-I y 105-II: 5-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

20



Enantiómero-I:(105-I)



Enantiómero-II:(105-II)

Intermedio 105A: 2-(6-cloropirazin-2-il)propan-2-ol



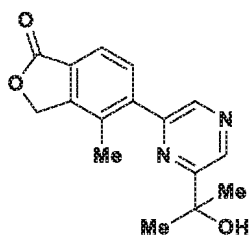
25

A una solución en agitación de 6-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (2,50 g, 14,49 mmol) en THF (50 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (12,07 ml, 36,2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 0-40 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 105A** (0,70 g, 28,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 6 H), 5,58 (s a, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

30

35

Intermedio 105B: 5-(6-(2-hidroxipropan-2-il)pirazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

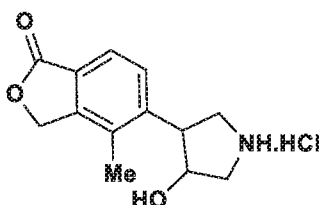


El **Intermedio 105B** se preparó (0,65 g, 78,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 105A** (0,50 g, 2,92 mmol) y el **Intermedio 2B** (0,80 g, 2,92 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 (s, 6 H), 2,27 - 2,37 (m, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,79 - 7,85 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,82 min, [M+H] 285,1.

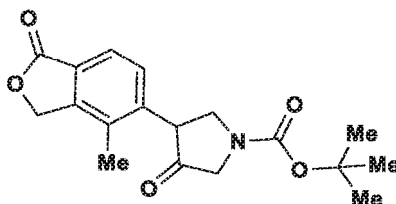
Intermedio 105-I y 105-II:

El **Intermedio 105-I y 105-II** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-I y 2-II** y partiendo del **Intermedio 105B** (0,65 g, 2,28 mmol). El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa [Lux-cellulose C5 (250 x 30 mm) 5 micrómetros; Disolvente: DEA al 0,1 % + ACN : IPA (90:10), Gradiente: 100 % durante 17 min, Flujo: 30 ml/min, UV: 254] para obtener racematos puros. La mezcla racémica se separó en dos enantiómeros individuales por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Chiralpak ADH (250 x 21 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 60,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 5,16 min), designado como **Intermedio 105-I**, se obtuvo (0,04 g, 5,27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, *J* = 3,01 Hz, 6 H), 2,23 - 2,34 (m, 6 H), 2,55 - 2,72 (m, 2 H), 2,84 (t, *J* = 9,79 Hz, 2 H), 4,03 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,68 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,62 min, [M+H] 291,2. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 3,89 min, 100 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 6,50 min), designado como **Intermedio 105-II**, se obtuvo (0,04 g, 5,27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, *J* = 3,01 Hz, 6 H), 2,20 - 2,36 (m, 6 H), 2,57 - 2,70 (m, 2 H), 2,84 (t, *J* = 8,53 Hz, 2 H), 4,03 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,68 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,613 min, [M+H] 291,2. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 4,94 min, 100 % de ee.

Intermedio 106: clorhidrato de 5-(4-hidroxipirrolidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (Diastereómero I)

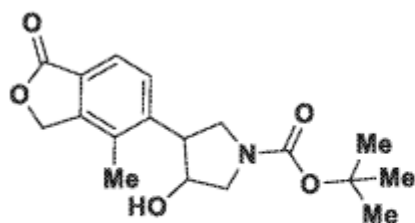
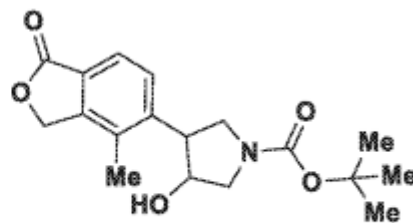


Intermedio 106A: 3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El **Intermedio 106A** se preparó (0,80 g, 10,96 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4A** y partiendo del **Intermedio 2A** (5,00 g, 22,02 mmol) y 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,93 g, 37,4 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 - 1,59 (m, 9 H), 2,15 - 2,30 (m, 3 H), 3,62 (dd, *J* = 10,79, 8,78 Hz, 1 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 3,94 - 4,09 (m, 1 H), 4,22 - 4,33 (m, 1 H), 4,37 - 4,48 (m, 1 H), 5,32 - 5,41 (m, 2 H), 7,38 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,11 min, [M-H] 330,3.

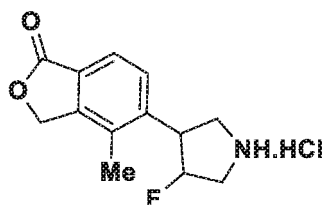
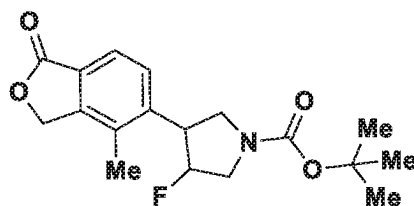
Intermedio 106B y 106C: 3-hidroxi-4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

**Diastereómero-I:(106B)****Diastereómero-I:(106C)**

El **Intermedio 106B y 106C** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 106A** (0,80 g, 2,41 mmol) y NaBH_4 (0,18 g, 4,83 mmol). Los dos diastereómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Chiralpak AD-H (250 x 21 mm) 5 micrómetros; NH_4OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 70,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 240 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 4,08 min), designado como **Intermedio 106B**, se obtuvo (0,29 g, 36,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN: Mezcla diastereomérica mostrada. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,96 min y 2,02 min, [(M-100)+H] 334,1. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 2,44 min, 100 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 7,31 min), designado como **Intermedio 106C**, se obtuvo (0,30 g, 37,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN: Mezcla diastereomérica mostrada. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,95 min y 2,02 min, [(M-100)+H] 334,1. Pureza quiral (*Método-XII*): tiempo de retención 4,55 min, 100 % de ee.

Intermedio 106:

El **Intermedio 106** se preparó (0,20 g, 99,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 52-I** y partiendo del **Intermedio 106B** (0,25 g, 0,75 mmol). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,46 min, [M+H] 234,1. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 107: clorhidrato de 5-(4-fluoropirrolidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona**Intermedio 107A: 3-fluoro-4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

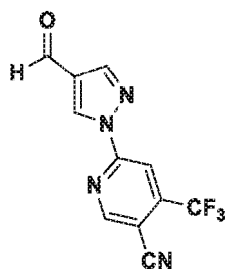
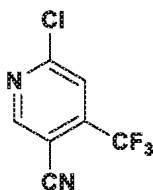
El **Intermedio 107** se preparó (0,22 g, en bruto) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4B** y partiendo del **Intermedio 106A** (0,35 g, 1,05 mmol) y DAST (0,69 ml, 5,25 mmol). LCMS: El compuesto no se ionizó bien. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 107:

El **Intermedio 107** se preparó (0,18 g, 99,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 52-I** y partiendo del **Intermedio 108A** (0,25 g, 0,75 mmol).

LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,47 min y 0,57 min, [M+H] 216,5. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

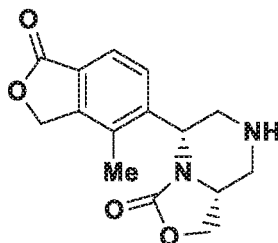
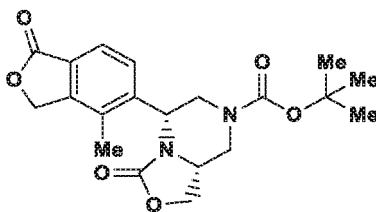
Intermedio 108: 6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo

**Intermedio 108A: 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo**

Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (documento WO2006/68618 A1, 2006).

Intermedio 108:

El **Intermedio 108** se preparó (0,40 g, 48,10 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 107A** (0,77 g, 3,75 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,30 g, 3,12 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,35 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

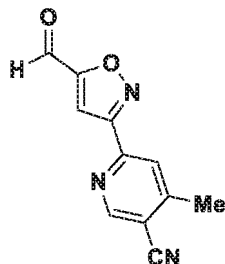
Intermedio 109-I: (5R,8aR)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)hexahidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3-ona**Intermedio 109A-I: (5R,8aR)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-3-oxotetrahidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7(1H)-carboxilato de terc-butilo**

A una solución en agitación del **Intermedio 38D-I** (0,75 g, 2,07 mmol) en THF (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,86 g, 6,21 mmol) seguido de trifosgeno (0,61 g, 2,07 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisepp-12 g, EtOAc al 50 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 109A-I** (0,700 g, 87,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 - 1,23 (m, 9 H), 2,32 (s, 3 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,49 (dd, *J* = 12,00, 4,00 Hz, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 3 H), 4,44 - 4,50 (m, 1 H), 4,78 - 4,80 (m, 1 H), 5,15 (d, *J* = 5,00 Hz, 1 H), 5,35 - 5,41 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 6,50 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 6,50 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,34 min, [M+H]⁺ 389,2.

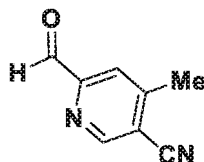
Intermedio 109-I:

El **Intermedio 109-I** se preparó (0,40 g, 77,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4C** y partiendo del **Intermedio 109A-I** (0,70 g, 1,80 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,29 - 2,38 (m, 3 H), 3,00 - 3,23 (m, 2 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 3,60 (s a, 2 H), 3,90 - 4,07 (m, 1 H), 4,25 - 4,37 (m, 1 H), 4,43 - 4,54 (m, 1 H), 5,10 (dd, *J* = 11,55, 3,51 Hz, 1 H), 5,35 - 5,52 (m, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,5 min, [M+H] 289,2.

Intermedio 110: 6-(5-formilisoxazol-3-il)-4-metilnicotinonitrilo

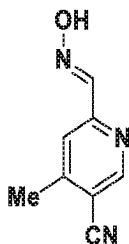


Intermedio 110A: 6-formil-4-metilnicotinonitrilo



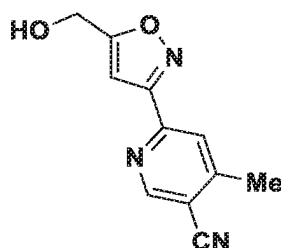
A una solución agitada de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (2,00 g, 10,15 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió Na₂CO₃ sólido (1,08 g, 10,15 mmol) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se desgasificó con gas nitrógeno durante 10 minutos y se le añadieron isocianuro de *tert*-butilo (1,01 g, 12,18 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,13 g, 0,30 mmol), acetato de paladio (II) (0,07 g, 0,30 mmol) y trietilsilano (1,18 g, 10,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. Para obtener el **Intermedio 110A** (0,30 g, 20,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 8,01 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,45 min, [M+H] 147,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 110B: (E)-6-((hidroxiimino)metil)-4-metilnicotinonitrilo



A una solución agitada del **Intermedio 110A** (0,50 g, 3,00 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,26 g, 3,70 mmol) y acetato sódico (0,30 g, 3,70 mmol) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 75 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se suspendió con DCM (5 ml) y el sólido se recogió por filtración por succión y se secaron al vacío para obtener el **Intermedio 110B** (0,30 g, 60,00 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,52 (s, 3 H), 7,86 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 12,13 (s, 1 H). LCMS (*Método H*): tiempo de retención 0,77 min, [M+H] 162,2.

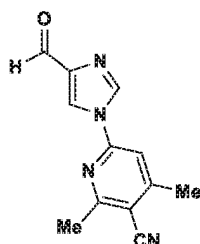
Intermedio 110C: 6-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-4-metilnicotinonitrilo



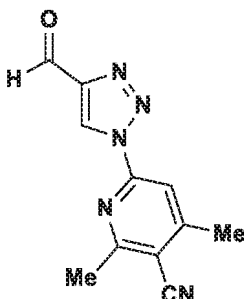
- 5 A una solución del **Intermedio 110B** (0,20 g, 1,24 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (0,17 mg, 1,24 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió prop-2-in-1-ol (0,07 g, 1,24 mmol) seguido de TEA (0,17 ml, 1,24 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-12 g, EtOAc al 30 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 110C** (0,08 g, 30,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,55 - 2,63 (m, 3 H), 4,67 (dd, *J* = 6,02, 1,00 Hz, 2 H), 5,76 (t, *J* = 6,02 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,9 min, [M+H] 216,0.

Intermedio 110:

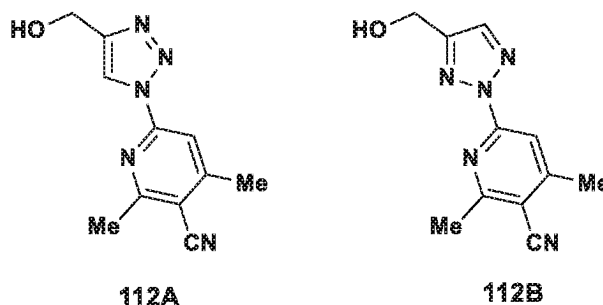
- 15 El **Intermedio 110** se preparó (0,75 g, 95,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 110C** (0,08 g, 0,37 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,24 g, 0,56 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,50 - 2,51 (m, 3 H), 7,92 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.
- 20 **Intermedio 111: 6-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-2,4-dimetilnicotinonitrilo**



- 25 El **Intermedio 111** se preparó (0,08 g, 29,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-cloro-2,4-dimetilnicotinonitrilo (0,20 g, 1,18 mmol) y 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,12 g, 1,12 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,55 - 2,61 (m, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 7,98 (s, 1 H), 8,76 (d, *J* = 0,98 Hz, 1 H), 8,81 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H), 9,88 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,92 min, [M+1] 227,5.
- 30 **Intermedio 112: 6-(4-formil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,4-dimetilnicotinonitrilo**



- 35 **Intermedio 112A: 6-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,4-dimetilnicotinonitrilo** e **Intermedio 112B: 6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,4-dimetilnicotinonitrilo**

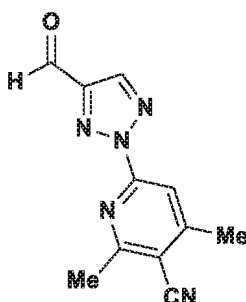


El **Intermedio 112A** y el **Intermedio 112B** se prepararon usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 28A** (1,00 g, 10,09 mmol) y 6-cloro-2,4-dimetilnicotinonitrilo (1,85 g, 11,10 mmol). Se obtuvo el primer compuesto eluido, designado como **Intermedio 112A** (0,30 g, 12,97 %), en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,63 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 4,64 (d, *J* = 6,00 Hz, 2 H), 5,37 (t, *J* = 6,00 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,77 min, [M+1] 230,4. Se obtuvo el segundo compuesto eluido, designado como **Intermedio 112B** (0,32 g, 13,83 %), en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 4,67 (d, *J* = 6,00 Hz, 2 H), 5,53 (t, *J* = 6,00 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,74 min, [M+1] 230,4.

Intermedio 112:

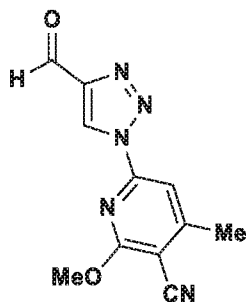
El **Intermedio 112** se preparó (0,30 g, 66,20 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 112A** (0,32 g, 1,40 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 8,21 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,98 min, [M-1] 228,4.

Intermedio 113: 6-(4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,4-dimetilnicotinonitrilo

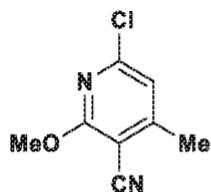


El **Intermedio 113** se preparó (0,40 g, 86,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 112B** (0,32 g, 1,40 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,64 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 8,11 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,93 min, [M+H] 228,4.

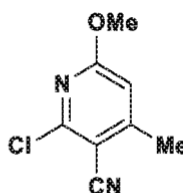
Intermedio 114: 6-(4-formil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo



Intermedio 114A: 6-cloro-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo **e** **Intermedio 114B:** 2-cloro-6-metoxi-4-metilnicotinonitrilo



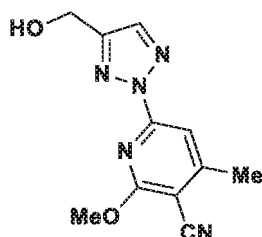
Intermedio-114A



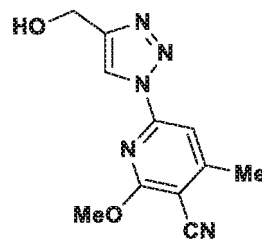
Intermedio-114B

A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-metilnicotinonitrilo (15,00 g, 80,00 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió metóxido sódico (14,89 ml, 80,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por SFC [Columna: Lux cellulose-2 (50 x 250 mm) 5 micrómetros; 10 % de DEA al 0,2 % en IPA; flujo total: 150 g/min; UV: 220 nm] para obtener el **Intermedio 114A** (5,50 g, 32,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino, (tiempo de retención: 6,3 min). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,46 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 7,27 (s, 1 H). LCMS: (*Método-I*) tiempo de retención: 1,22 min, [M+1] 183,3. **Intermedio 114B** (6,50 g, 40,40 %) en forma de un sólido de color blanquecino, (tiempo de retención: 5,8 min). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 6,94 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,29 min, [M+1] 183,4.

Intermedio 114C: 6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo e Intermedio 114D: 6-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo



114C



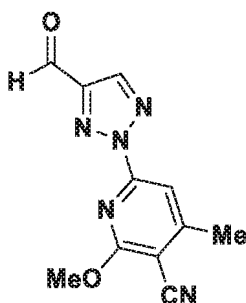
114D

El **Intermedio 114C** y el **Intermedio 114D** se prepararon usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 114A** (2,21 g, 12,11 mmol) y el **Intermedio 28A** (1,00 g, 10,09 mmol). El primer compuesto eluido, designado como **Intermedio 114C**, se obtuvo (0,15 g, 5,45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 4,07 (s, 3 H), 4,67 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H), 5,51 (t, *J* = 5,77 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,82 min, [M+1] 246,4. El segundo compuesto eluido, designado como **Intermedio 114D**, se obtuvo (0,25 g, 9,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,55 - 2,62 (m, 3 H), 4,05 - 4,15 (m, 3 H), 4,61 - 4,72 (m, 2 H), 5,38 (t, *J* = 5,77 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,81 min, [M+1] 246,4.

Intermedio 114:

El **Intermedio 114** se preparó (0,08 g, 36,90 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 114D** (0,23 g, 0,89 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,67 (s, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 7,86 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,03 min, [M+1] 244,4.

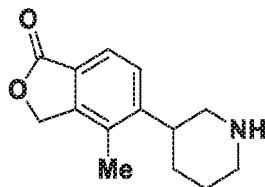
Intermedio 115: 6-(4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-metoxi-4-metilnicotinonitrilo



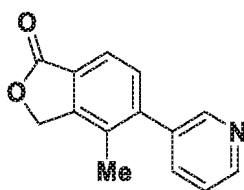
El **Intermedio 115** se preparó (0,38 g, 82,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 114C** (0,40 g, 1,63 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 7,85 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,06 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 244,0.

5

Intermedio 116-I y 116-II: 4-metil-5-(piperidin-3-il)isobenzofuran-1(3H)-ona



10 **Intermedio 116A: 4-metil-5-(piridin-3-il)isobenzofuran-1(3H)-ona**



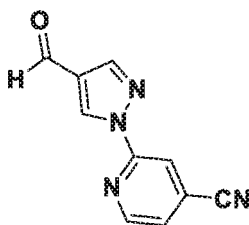
15 El **Intermedio 116A** se preparó (0,42 g, 85,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 2A** (0,50 g, 2,20 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (0,27 g, 2,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 5,45 (s, 2 H), 7,52 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,70 (m, 1 H), 7,83 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 7,93 (dt, $J = 7,91, 1,82$ Hz, 1 H), 8,46 - 8,76 (m, 2 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,71 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 226,2.

20 **Intermedio 116-I y 116-II:**

A una solución del **Intermedio 116A** (0,42 g, 1,87 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió HCl (0,57 ml, 18,65 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió óxido de platino (IV) (0,09 g, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de gas H_2 a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH (40 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el racemato se separó en dos enantiómeros individuales por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Chiralpak IC (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; DEA al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,6 ml/min, Temperatura: 25 °C, UV: 220 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 8,18 min), designado como **Intermedio 116-I**, se obtuvo (0,12 g, 27,80 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,61 - 2,02 (m, 4 H), 2,26 - 2,47 (m, 3 H), 2,69 - 2,85 (m, 2 H), 3,02 - 3,26 (m, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,29 - 7,60 (m, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,47 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 232,2. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 10,32 min), designado como **Intermedio 116-II**, se obtuvo (0,08 g, 18,55 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,62 - 1,79 (m, 2 H), 1,81 - 2,01 (m, 2 H), 2,23 - 2,43 (m, 3 H), 2,59 - 2,84 (m, 2 H), 2,95 - 3,24 (m, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), (1 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,52 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 232,2.

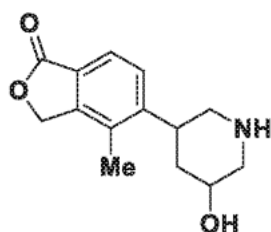
35

Intermedio 117: 2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo

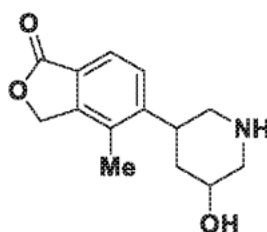


40 El **Intermedio 117** se preparó (0,03 g, 22,99 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,05 g, 0,55 mmol) y 2-bromoisonicotinonitrilo (0,10 g, 0,55 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,51 (dd, $J = 4,88, 1,38$ Hz, 1 H), 8,09 - 8,38 (m, 2 H), 8,64 (dd, $J = 5,00, 0,75$ Hz, 1 H), 9,08 (d, $J = 0,75$ Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,42 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 199,0.

45 **Intermedio 118A y 118B: 5-(5-hidroxipiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona**

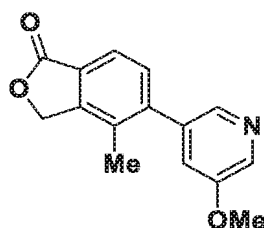


Diastereómero-I (118A)



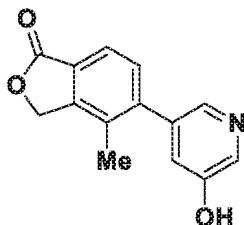
Diastereómero-II (118B)

Intermedio 118C: 5-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



El **Intermedio 118C** se preparó (1,30 g, 24,15 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 2A** (3,12 g, 13,73 mmol) y ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico (3,00 g, 19,62 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 5,47 (s, 2 H), 7,38 - 7,47 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 3,01 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,58 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 256,2.

Intermedio 118D: 5-(5-hidroxipiridin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

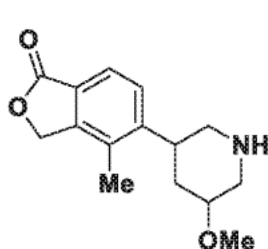


Una solución del **Intermedio 118C** (1,70 g, 6,66 mmol) en HBr al 33 % en AcOH (28,2 ml, 166 mmol) se calentó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida para obtener el **Intermedio 118D** (1,20 g, 31,40 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,71 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 242,4. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

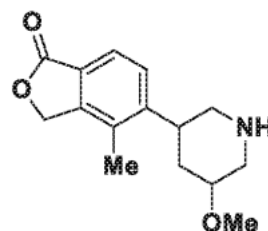
Intermedio 118A y 118B:

Una solución del **Intermedio 118A** (1,20 g, 4,97 mmol) en AcOH (100 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió óxido de platino (IV) (0,01 ml, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a presión de gas H_2 (344,74 kPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante 28 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con MeOH (40 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida. Se separaron dos diastereómeros por HPLC [Xterra RP 18 (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: Bicarbonato de amonio 10 mM, Disolvente B: ACN + MeOH (1:1), Gradiente: B al 0-100 % durante 18 min, Flujo: 1 ml/min, UV: 254 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 10,33 min), designado como **Intermedio 118A: Dia-I**, se obtuvo (0,20 g, 16,26 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,87 - 2,02 (m, 2 H), 2,18 - 2,36 (m, 3 H), 2,81 (d, J = 12,05 Hz, 1 H), 2,94 - 3,08 (m, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,45 - 3,58 (m, 1 H), 4,69 (s a, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,66 (s a, 1 H), 7,45 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,49 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 248,1. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 12,13 min), designado como **Intermedio 118B: Dia-II**, se obtuvo (0,07 g, 5,69 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,75 (s, 2 H), 1,92 (s, 2 H), 2,28 - 2,38 (m, 4 H), 2,81 (d, J = 12,05 Hz, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 3,61 - 4,21 (m, 2 H), 5,37 (s a, 2 H), 6,65 (s a, 1 H), 7,06 - 7,32 (m, 1 H), 7,38 - 7,95 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,50 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 248,2.

Intermedio 119A y 119B: 5-(5-metoxipiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



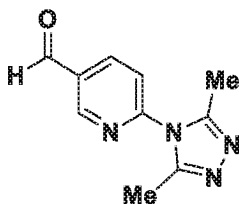
Diastereómero-I (119A)



Diastereómero-I (119B)

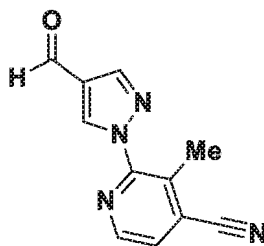
El **Intermedio 119A y 119B** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 118A y 118B** y partiendo del **Intermedio 118C** (1,27 g, 4,97 mmol). Se separaron dos diastereómeros por HPLC [Xterra RP 18 (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: Bicarbonato de amonio 10 mM, Disolvente B: ACN + MeOH (1:1), Gradiente: B al 0-100 % durante 18 min, Flujo: 1 ml/min, UV: 254 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 14,48 min), designado como **Intermedio 119A: Dia-I**, se obtuvo (0,20 g, 15,39 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 - 1,85 (m, 5 H), 2,16 - 2,38 (m, 4 H), 3,17 (s, 3 H), 4,09 (d, *J* = 9,54 Hz, 2 H), 4,46 (s a, 1 H), 5,39 (d, *J* = 2,93 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,78 min, [M+H]⁺ 262,2. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 17,38 min), designado como **Intermedio 119B: Dia-II**, se obtuvo (0,20 g, 15,39 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 - 1,85 (m, 5 H), 2,16 - 2,38 (m, 4 H), 3,17 (s, 3 H), 4,09 (d, *J* = 9,54 Hz, 2 H), 4,46 (s a, 1 H), 5,39 (d, *J* = 2,93 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,77 min, [M+H]⁺ 262,2.

Intermedio 120: 2-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)pirimidin-5-carbaldehído

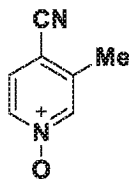


El **Intermedio 120** se preparó (0,10 g, en bruto) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 2-bromopirimidin-5-carbaldehído (0,10 g, 0,54 mmol) y 3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol (0,05 g, 0,54 mmol). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,49 min, [M+H]⁺ 204,4. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 121: 2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-3-metilisonicotinonitrilo



Intermedio 121A: 1-óxido de 4-ciano-3-metilpiridina



A una solución de 3-metilisonicotinonitrilo (5,00 g, 42,30 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (14,61 g, 85,00 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se basificó con una solución al 10 % de

NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 121A** (3,50 g, 61,30 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 7,84 - 7,85 (d, *J* = 6,80 Hz, 1 H), 8,21 - 8,23 (dd, *J* = 1,20 Hz, 6,80 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,44 min, [M+H] 135,2.

Intermedio 121B: 2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-3-metilisonicotinonitrilo

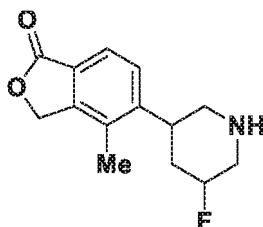


Una solución en agitación de **Intermedio 121A** (3,5 g, 26,1 mmol) en POCl₃ (48,6 ml, 52 mmol) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua fría (50 ml), se basificó con una solución al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-80 g, EtOAc al 0-20 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 121B** (0,62 g, 15,57 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,41 - 2,83 (m, 3 H), 7,44 (d, *J* = 5,00 Hz, 1 H), 8,39 (dd, *J* = 5,00, 0,75 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,66 min, [M+H] 153,2.

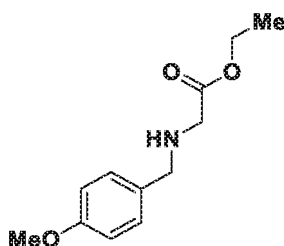
Intermedio 121:

El **Intermedio 121** se preparó (0,03 g 30,25 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,03 g, 0,33 mmol) y el **Intermedio 121B** (0,05 g, 0,33 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,56 - 2,69 (m, 3 H), 7,82 - 8,07 (m, 1 H), 8,12 - 8,40 (m, 1 H), 8,48 - 8,82 (m, 1 H), 8,90 - 9,29 (m, 1 H), 9,99 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,43 min, [M+H] 213,2.

Intermedio 122-I: 5-(5-fluoropiperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

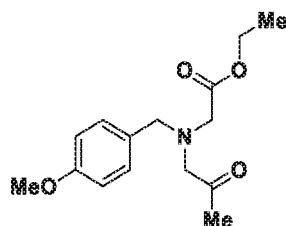


Intermedio 122A: (4-metoxibencil)glicinato de etilo



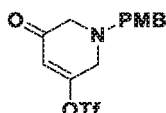
A una solución agitada de (4-metoxifenil)metanamina (19,05 ml, 146 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió TEA (20,32 ml, 146 mmol) seguido de bromoacetato de etilo (16,13 ml, 146 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-220 g, EtOAc al 35-40 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 122A** (21,00 g, 63,90 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 - 1,30 (m, 3 H), 3,39 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,19 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 6,68 - 6,96 (m, 2 H), 7,13 - 7,30 (m, 3 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,80 min, [M+H] 224,0.

Intermedio 122B: N-(4-metoxibencil)-N-(2-oxopropil)glicinato de etilo



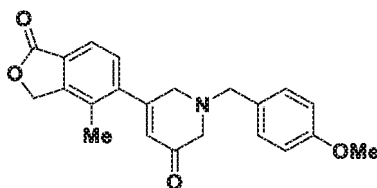
A una solución agitada del **Intermedio 122A** (21,00 g, 71,90 mmol) en EtOH (250 ml) se le añadió NaHCO_3 (11,29 g, 134 mmol) seguido de 1-cloropropan-2-ona (11,04 ml, 134 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH (50 ml) y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-220 g, EtOAc al 20 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 122B** (21,00 g, 80,00 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,26 (t, $J = 7,25$ Hz, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 3,44 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,16 (c, $J = 7,09$ Hz, 2 H), 6,70 - 6,98 (m, 2 H), 7,26 (s, 2 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,19 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 280,2.

Intermedio 122C: trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-5-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo



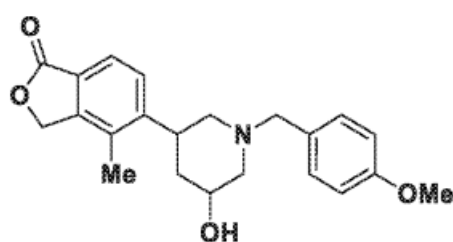
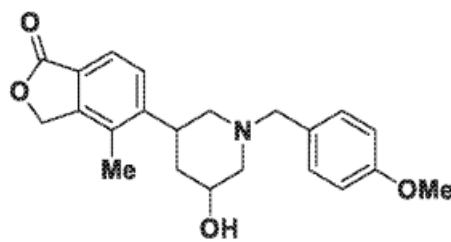
A una solución en agitación del **Intermedio 122B** (16,30 g, 58,40 mmol) en THF (50 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico 1 M en THF (58,4 ml, 58,4 mmol) seguido de 2-[n,n-bis(trifluorometanosulfonyl)amino]-5-cloropiridina (22,91 g, 58,4 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-80 g, EtOAc al 12-15 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 122C** (4,40 g, 20,64 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,25 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,71 - 4,02 (m, 3 H), 6,15 (t, $J = 1,25$ Hz, 1 H), 6,74 - 6,96 (m, 2 H), 7,12 - 7,24 (m, 2 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,81 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 366,2.

Intermedio 122D: 1-(4-metoxibencil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1,6-dihidropiridin-3(2H)-ona



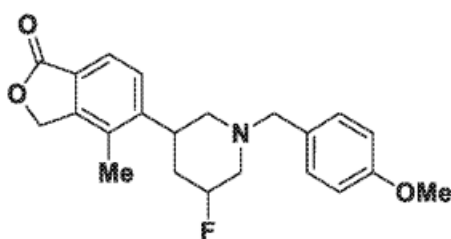
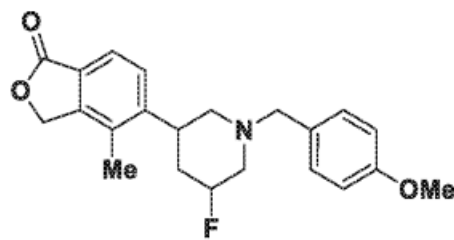
A una solución del **Intermedio 122C** (4,20 g, 11,50 mmol) en dioxano (100 ml) se le añadió el **Intermedio 2B** (3,15 g, 11,50 mmol) seguido de fosfato potásico tribásico (4,88 g, 22,99 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,47 g, 0,58 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 70 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 122D** (3,20 g, 72,80 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 3,31 (s, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 3,78 - 3,83 (m, 3 H), 5,08 - 5,34 (m, 2 H), 6,07 (t, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 6,84 - 6,89 (m, 2 H), 7,22 - 7,24 (m, 1 H), 7,25 - 7,29 (m, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,39 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 364,2.

Intermedio 122E y 122F: 5-(5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)piperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

**Diastereómero-I (122E)****Diastereómero-II (122F)**

A una solución del **Intermedio 122D** (2,00 g, 5,50 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió cloruro de níquel (II) hexahidrato (2,62 g, 11,01 mmol) seguido de NaBH₄ (0,416 g, 11,01 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con una solución al 10 % de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en CHCl₃ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. La mezcla diastereomérica se separó por cromatografía en columna (Redisep - 40 g, MeOH al 10%/CHCl₃). El primer compuesto eluido, designado como **Intermedio 122E: Dia-I**, se obtuvo (0,70 g, 34,60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 - 1,80 (m, 4 H), 2,06 - 2,27 (m, 4 H), 3,39 - 3,60 (m, 4 H), 3,63 - 3,78 (s, 3 H), 3,82 (s a, 1 H), 4,60 (d, *J* = 5,02 Hz, 1 H), 5,13 - 5,43 (m, 2 H), 6,88 (d, *J* = 9,04 Hz, 2 H), 7,13 - 7,36 (m, 2 H), 7,62 (s, 2 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 1,14 min, [M+H]⁺ 368,1. El segundo compuesto eluido, designado como **Intermedio 122F: Dia-II**, se obtuvo (0,90 g, 44,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 (c, *J* = 12,05 Hz, 1 H), 1,70 - 1,97 (m, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,63 - 2,82 (m, 1 H), 2,98 (d, *J* = 5,52 Hz, 1 H), 3,04 - 3,21 (m, 1 H), 3,38 - 3,56 (m, 3 H), 3,60 - 3,81 (m, 3 H), 4,82 (d, *J* = 5,02 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 6,73 - 6,95 (m, 2 H), 7,21 (d, *J* = 9,04 Hz, 2 H), 7,45 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,93 min, [M+H]⁺ 368,1.

Intermedio 122G-I y 122G-II: 5-(5-fluoro-1-(4-metoxibencil)piperidin-3-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

**Enantiómero-I (122G-I)****Enantiómero-II (122G-II)**

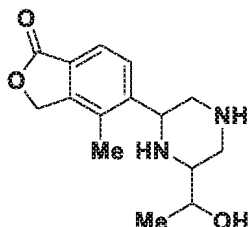
El **Intermedio 122G-I y 122G-II** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4B** y partiendo del **Intermedio 122E** (0,03 g, 0,33 mmol) y DAST (0,43 ml, 3,27 mmol). El racemato se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en ACN + MeOH (1:1), Flujo: 70,0 g/min, Temperatura: 30 °C, UV 230 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 5,0 min), designado como **Intermedio 122G-I**, se obtuvo (0,120 g, 20,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,57 (s, 1 H), 1,72 (t, *J* = 12,22 Hz, 1 H), 2,00 (t, *J* = 11,06 Hz, 1 H), 2,12 (td, *J* = 9,91, 5,28 Hz, 1 H), 2,24 (s, 2 H), 2,26 - 2,32 (m, 1 H), 2,36 (s, 1 H), 2,82 (d, *J* = 11,23 Hz, 1 H), 3,12 - 3,36 (m, 1 H), 3,50 - 3,63 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,65 - 4,89 (m, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 6,81 - 6,89 (m, 2 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 7,41 (d, *J* = 7,93 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 7,93 Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -180,45. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 3,09 min, [M+H]⁺ 370,2. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 7,0 min), designado como **Intermedio 122G-II**, se obtuvo (0,110 g, 18,23 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,55 (s a, 1 H), 1,61 - 1,81 (m, 1 H), 2,00 (t, *J* = 11,29 Hz, 1 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 2,24 (s, 2 H), 2,27 (s a, 1 H), 2,35 (s, 1 H), 2,82 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H), 3,18 (s a, 1 H), 3,32 (s a, 1 H), 3,46 - 3,65 (m, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 4,58 - 4,92 (m, 1 H), 5,15 - 5,28 (m, 2 H), 6,73 - 6,94 (m, 2 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H), 7,41 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,91 min, [M+H]⁺ 370,5. ¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -180,46.

Intermedio 122-1:

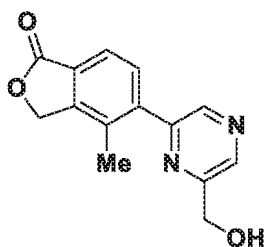
Una solución del **Intermedio 122G-I** (0,12 g, 0,33 mmol) en AcOH (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A la mezcla de reacción resultante, se le añadió Pd(OH)₂ al 20 %/C (0,01 g, 0,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOH (10 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con NaHCO₃ ac. (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo

(2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 122-I** (0,08 g, 95,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s a, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,31 (s, 1 H), 2,34 (s a, 1 H), 2,37 (s, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 2,82 (d, *J* = 12,55 Hz, 1 H), 3,10 (t, *J* = 10,79 Hz, 1 H), 3,24 (d, *J* = 12,55 Hz, 2 H), 4,48 - 4,77 (m, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,54 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -175,06. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,32 min, [M+H] 250,2.

Compuesto intermedio 123-1, II, III y IV: 5-(6-(1-hidroxietil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

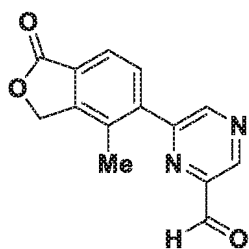


Intermedio 123A: 5-(6-(hidroximetil)pirazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



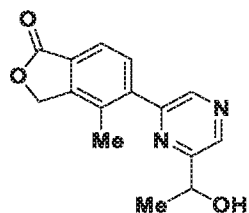
El **Intermedio 123A** se preparó (6,00 g, 87,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 2B** (7,02 g, 25,60 mmol) y (6-cloropirazin-2-il)metanol (3,70 g, 25,60 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 - 1,23 (m, 2 H), 2,24 - 2,36 (m, 3 H), 5,49 (s, 2 H), 7,42 - 7,60 (m, 1 H), 7,70 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J* = 6,53 Hz, 2 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,92 min, [M+H] 257,0.

Intermedio 123B: 6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirazin-2-carbaldehído



El **Intermedio 123B** se preparó (4,40 g, 55,40 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 123A** (8,00 g, 31,20 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (26,50 g, 62,40 mmol). ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,42 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,69 (d, *J* = 7,75 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 7,75 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 10,12 - 10,29 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,18 min, [M+H] 255,0.

Intermedio 123C: 5-(6-(1-hidroxietil)pirazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



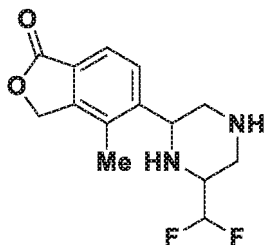
El **Intermedio 123C** se preparó (0,95 g, 89,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 72A** y partiendo del **Intermedio 123B** (1,00 g, 3,93 mmol). ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 (d, J = 6,53 Hz, 3 H), 2,22 - 2,39 (m, 3 H), 4,90 (dd, J = 6,53, 4,52 Hz, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 5,69 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,82 (s, 2 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,78 min, [M+H] 271,2.

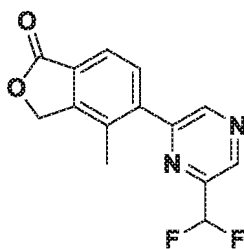
5 El Intermedio 123-I, II, III y IV:

El **Intermedio 123-I** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-1 y 2-II** y partiendo del **Intermedio 123C** (0,90 g, 3,33 mmol). El racemato se separó en cuatro enantiómeros individuales por SFC [Chiralpak IC (250 x 4,6 mm) 5,0 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en ACN + MeOH (1:1), Flujo: 4,0 ml/min, Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 12,40 min), designado como **Intermedio 123-I**, se obtuvo (0,08 g, 8,69 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 - 1,11 (m, 3 H), 1,56-1,76 (m, 2 H), 2,15 - 2,27 (m, 3 H), 2,29 - 2,36 (m, 3 H), 2,82 (d, J = 11,74 Hz, 2 H), 3,17 (s, 1 H), 4,00 (dd, J = 9,78, 2,45 Hz, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 5,28 - 5,44 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,51 min, [M+H] 277,2. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 12,80 min), designado como **Intermedio 123-II**, se obtuvo (0,03 g, 3,26 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 - 1,17 (m, 3 H), 1,33 (dt, J = 13,76, 7,18 Hz, 1 H), 2,05 (s, 1 H), 2,12 - 2,25 (m, 2 H), 2,25 - 2,37 (m, 4 H), 2,75 - 2,92 (m, 2 H), 3,82 - 4,13 (m, 2 H), 4,51 - 4,72 (m, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,56 - 7,72 (m, 1 H), 7,82 (dd, J = 7,95, 4,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,51 min, [M+H] 277,2. El tercer compuesto eluido (tiempo de retención 15,0 min), designado como **Intermedio 123-III**, se obtuvo (0,18 g, 19,56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 - 1,15 (m, 3 H), 2,10 - 2,37 (m, 4 H), 2,59 - 2,72 (m, 1 H), 2,84 (d, J = 13,05 Hz, 1 H), 2,96 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 4,04 (dd, J = 9,79, 2,76 Hz, 1 H), 4,46 (s a, 1 H), 5,19 - 5,49 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,74 - 7,89 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,59 min, [M+H] 277,2. El cuarto compuesto eluido (tiempo de retención 17,47 min), designado como **Intermedio 123-IV**, se obtuvo (0,15 g, 16,30 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, J = 6,02 Hz, 3 H), 2,21 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 2,26 - 2,34 (m, 3 H), 2,57 - 2,70 (m, 1 H), 2,83 (d, J = 12,05 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 10,04 Hz, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 3,51 (d, J = 4,52 Hz, 1 H), 3,91 - 4,18 (m, 1 H), 4,46 (d, J = 4,02 Hz, 1 H), 5,27 - 5,48 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,03 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,59 min, [M+H] 277,2.

Intermedio 124: 5-(6-(difluorometil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



35 Intermedio 124A: 5-(6-(difluorometil)pirazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



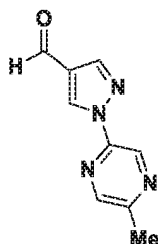
El **Intermedio 124A** se preparó (0,07 g, 64,40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4B** y partiendo del **Intermedio 123B** (0,10 g, 0,39 mmol) y DAST (0,10 ml, 0,78 mmol). ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 5,35 (s, 2 H), 6,46 - 6,98 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,79 - 9,07 (m, 2 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,16 min, [M+H] 277,2.

45 Intermedio 124:

El **Intermedio 124** se preparó (0,30 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-I y 2-II** y partiendo del **Intermedio 124A** (0,28 g, 1,01 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 - 1,05 (m, 1 H), 1,84 - 1,95 (m, 3 H), 2,15 - 2,40 (m, 2 H), 2,74 - 3,00 (m, 2 H), 3,06 - 3,22 (m, 2 H), 4,00 - 4,22 (m, 1 H), 5,27 - 5,43 (m, 2 H), 5,67 - 6,02 (m, 1 H), 7,57 - 7,73 (m, 1 H), 7,80 (dd, J =

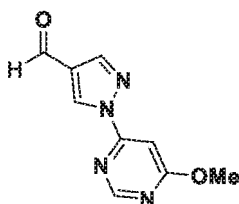
8,03, 4,02 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,87 min, [M+H] 283,2.

Intermedio 125: 1-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



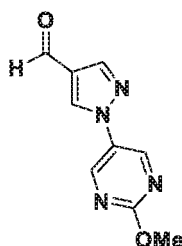
A una solución de 2-cloro-5-metilpirazina (2,00 g, 15,56 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carbaldehído (2,24 g, 23,34 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (10,14 g, 31,10 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavó con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep - 80 g, EtOAc al 0-100 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 125** (1,10 g, 37,10 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 8,36 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,25 min, [M+H] 189,2.

Intermedio 126: 1-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



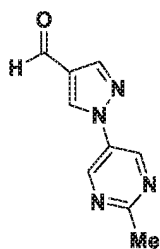
El **Intermedio 126** se preparó (1,50 g, 53,10 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 4-cloro-6-metoxipirimidina (2,00 g, 13,84 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (1,99 g, 20,75 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,03 (s, 3 H), 7,30 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,60 min, [M+H] 205,2.

Intermedio 127: 1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



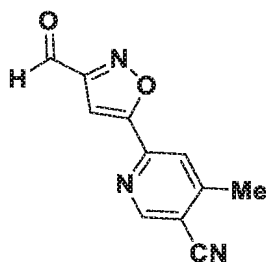
El **Intermedio 127** se preparó (0,20 g, 18,51 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,76 g, 7,94 mmol) y 5-bromo-2-metoxipirimidina (1,00 g, 5,29 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 8,36 (s, 1 H), 9,14 (s, 2 H), 9,22 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,0 min, [M+H] 205,2.

Intermedio 128: 1-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

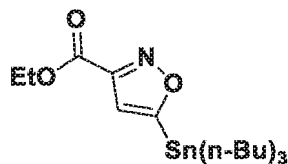


El **Intermedio 128** se preparó (0,02 g, 18,39 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,08 g, 0,87 mmol) y 5-bromo-2-metilpirimidina (0,10 g, 0,58 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,62 - 2,89 (m, 3 H), 8,39 (s, 1 H), 9,25 (s, 2 H), 9,34 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,71 min, [M+H] 189,2.

Intermedio 129: 6-(3-formilisoxazol-5-il)-4-metilnicotinonitrilo

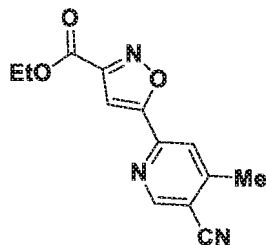


Intermedio 129A: 5-(tributilestanil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

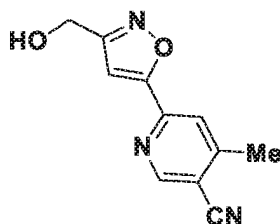


A una solución de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,72 g, 4,76 mmol) en éter dietílico (15 ml) se le añadió tributilestanilacetileno (0,92 ml, 3,17 mmol) seguido de TEA (0,88 ml, 6,35 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con éter dietílico (50 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 129A** (0,60 g, 43,90 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,76 - 0,95 (m, 12 H), 1,02 - 1,11 (m, 2 H), 1,13 - 1,24 (m, 3 H), 1,24 - 1,35 (m, 5 H), 1,37 - 1,47 (m, 4 H), 1,48 - 1,72 (m, 4 H), 4,27 - 4,58 (m, 2 H), 6,80 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,76 min, [M+H] 432,2.

Intermedio 129B: 5-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo



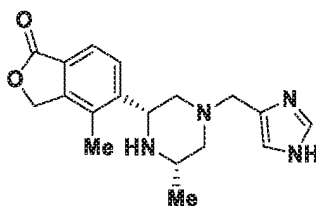
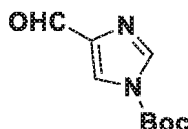
Una solución en agitación del **Intermedio 129A** (0,06 g, 1,27 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,25 g, 1,27 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. A la solución en agitación se le añadió bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (0,09 g, 0,13 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 12-14 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 129B** (0,07 g, 21,45 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39 - 1,52 (m, 3 H), 2,55 - 2,81 (m, 3 H), 4,35 - 4,67 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,72 - 8,96 (m, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 2,71 min, [M+1] 258,2.

Intermedio 129C: 6-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)-4-metilnicotinonitrilo

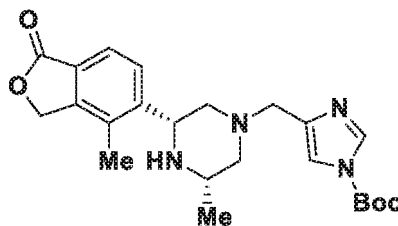
- 5 El **Intermedio 129C** se preparó (0,01 g, 71,70 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 129B** (0,02 g, 0,58 mmol) y NaBH₄ (0,09 mg, 2,33 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,55 - 2,64 (m, 3 H), 4,60 (s a, 2 H), 5,61 (d, *J* = 4,02 Hz, 1 H), 7,40 - 7,66 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,96 - 9,10 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,79 min, [M+H] 216,2.

10 **Intermedio 129:**

- El **Intermedio 129** se preparó (0,08 g, 55,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 129C** (0,01 g, 0,46 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (26,5 g, 62,40 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,01 - 2,20 (m, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,75 min, [M+H] 214,0.

Intermedio 130-1: 5-((2*R*,6*S*)-4-((1*H*-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona20 **Intermedio 130A: 4-formil-1*H*-imidazol-1-carboxilato de terc-butilo**

- 25 A una solución en agitación de 1*H*-imidazol-4-carbaldehído (2,00 g, 20,81 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron DMAP (0,64 g, 5,20 mmol) y TEA (5,80 ml, 41,60 mmol) seguido de anhídrido de Boc (5,80 ml, 24,98 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y se diluyó con agua (50 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 130A** (2,50 g, 49,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 (s, 9 H), 8,37-8,39 (d, *J* = 5,40 Hz, 2 H), 9,80 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,00 min, [M-56] 141,2.

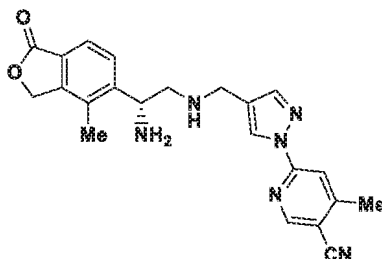
35 **Intermedio 130B-I: 4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-carboxilato de terc-butilo**

- 40 El **Intermedio 130B-I** se preparó (0,8 g, 22,39 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4** y partiendo del **Intermedio 51-I** (1,30 g, 5,28 mmol) y el **Intermedio 130A** (1,24 g, 6,33 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,60 - 0,62 (d, *J* = 6,00 Hz, 3 H), 1,59 (s, 9 H), 1,37-1,43 (m, 2 H), 2,29-2,31 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,94 (s, 2 H), 3,69-3,71 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 7,05-7,07 (m, 1 H), 7,12-7,14 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,17 min, [M+1] 427,3.

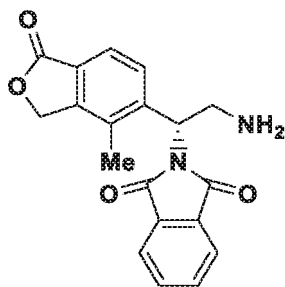
Intermedio 130-I:

El **Intermedio 130-I** se preparó (0,65 g, 99,90 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 38-I** y partiendo del **Intermedio 130B-I** (0,70 g, 1,64 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,82 (m, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,9 (s a, 1 H), 5,40-5,53 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,80 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 8,10 Hz, 1 H), 9,1 (s, 1 H), 10,20 (s a, 2 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,51 min, [M+H]⁺ 327,4.

Intermedio 131-I: (*R*)-6-4-(((2-amino-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

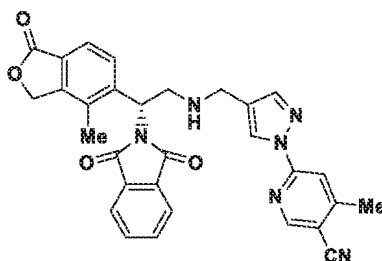


Intermedio 131A-I: (*R*)-2-(2-amino-1-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona



El **Intermedio 131A-I** se preparó (0,15 g, 97,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 19-I** y partiendo del **Intermedio 18C-I** (0,20 g, 0,458 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33 - 2,37 (m, 3 H), 3,16 (dd, *J* = 13,05, 5,02 Hz, 1 H), 3,66 (dd, *J* = 13,05, 9,54 Hz, 1 H), 5,35 - 5,41 (m, 2 H), 5,50 (dd, *J* = 9,79, 5,27 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 4 H). (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,81 min, [M+H]⁺ 337,3.

Intermedio 131B-I: (*R*)-6-4-(((2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



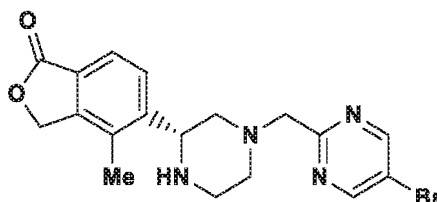
El **Intermedio 131B-I** se preparó (1,1 g, 45,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4** y partiendo del **Intermedio 131A-I** (1,7 g, 3,03 mmol) y 6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (0,98 g, 3,03 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 - 2,36 (m, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 3,13 (dd, *J* = 12,30, 5,27 Hz, 1 H), 3,63 - 3,75 (m, 3 H), 5,37 (d, *J* = 3,01 Hz, 2 H), 5,67 (dd, *J* = 10,04, 5,02 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,84 (s, 4 H), 7,94 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,46 min, [M+H]⁺ 533,5.

Intermedio 131-I:

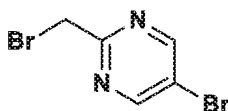
El **Intermedio 131-I** se preparó (0,03 g, 51,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 18-I** y partiendo del **Intermedio 131B-I** (0,13 g, 0,12 mmol) e hidrazina hidrato (0,06 ml, 1,22 mmol). ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 2,15-2,29 (m, 5 H), 2,32 - 2,38 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,60 - 2,70 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 3,59 - 3,76 (m, 2 H), 4,31 (dd, J = 8,56, 4,16 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,63 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-R*): tiempo de retención 0,98 min, $[M+H]$ 403,1, pureza: 98,53 %. (*Método-S*): tiempo de retención 1,28 min, $[M+H]$ 403,1, pureza: 98,81 %. Pureza quiral (*Método-XVIII*): tiempo de retención 5,86 min, 100 % de ee.

Intermedio 132-1: (R)-5-(4-((5-bromopirimidin-2-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



Intermedio 132A: 5-bromo-2-(bromometil)pirimidina

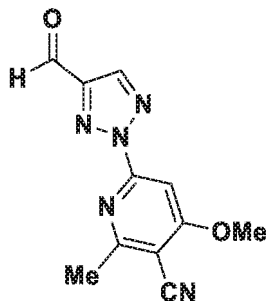


A una solución agitada de 5-bromo-2-metilpirimidina (5,00 g, 28,90 mmol) en CCl_4 (40 ml) se le añadieron AIBN (0,48 g, 2,89 mmol) y N-bromosuccinimida (5,14 g, 28,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-80 g, EtOAc al 0-15 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 132A** (1,05 g, 12,98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,68 (s, 2 H), 9,03 (s, 2 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,03 min, $[M+1]$ 252,9.

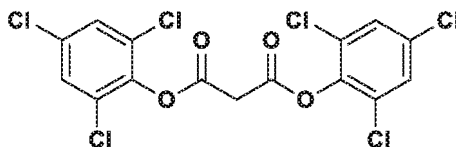
Intermedio 132-I:

A una solución en agitación del **Intermedio 123A** (0,38 g, 1,63 mmol) y el **Intermedio 2-I** (0,41 g, 1,63 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DIPEA (0,69 ml, 3,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, MeOH al 2-4 %/ $CHCl_3$) para obtener el **Intermedio 132-I** (0,32 g, 28,40 %) en forma de un sólido de color pardo. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,89 - 2,06 (m, 1 H), 2,20 - 2,36 (m, 4 H), 2,74 - 3,01 (m, 4 H), 3,74 (s, 2 H), 4,01 - 4,13 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 8,96 (s, 2 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,17 min, $[M+H]$ 405,0.

Intermedio 133: 6-(4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoxi-2-metilnicotinonitrilo

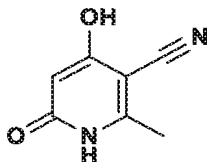


Intermedio 133A: malonato de bis(2,4,6-triclorofenilo)



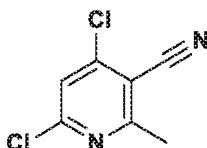
Una mezcla de ácido malónico (20,00 g, 192,00 mmol), 2,4,6-triclorofenol (76,00 g, 384,00 mmol) y POCl_3 (50 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 70 °C y se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 133A** (70,30 g, 67,20 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,91 - 4,17 (m, 2 H), 7,33 - 7,59 (m, 4 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 133B: 4-hidroxi-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo



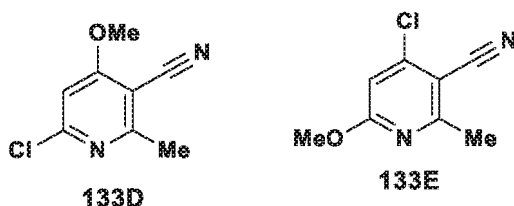
Una mezcla de 3-aminoacrilonitrilo (10,25 g, 151,00 mmol) y el **Intermedio 133A** (70,30 g, 152,00 mmol) en diglima (75 ml) se calentó a 120 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en Et_2O (40 ml) y se filtró. El precipitado se lavó con Et_2O (15 ml) para obtener el **Intermedio 133B** (13,50 g, 59,70 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,25 - 2,41 (m, 3 H), 5,49 (s, 1 H), 11,85 (s, 2 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,32 min, $[\text{M}+1]$ 151,3.

Intermedio 133C: 4,6-dicloro-2-metilnicotinonitrilo



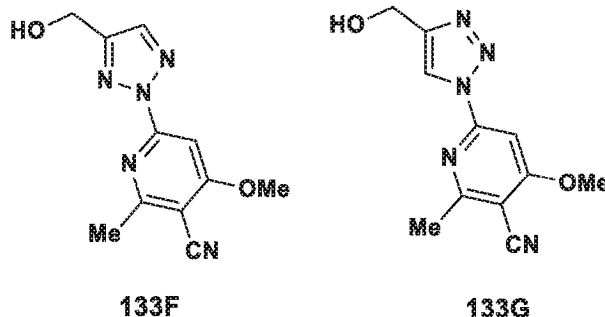
Una solución en agitación del **Intermedio 133B** (10,70 g, 71,30 mmol) en POCl_3 (6,64 ml, 71,3 mmol) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó agua (200 ml), se basificó con Na_2CO_3 sólido y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-120 g, EtOAc al 0-5 %/ n -Hexano) para obtener el **Intermedio 133C** (8,50 g, 57,40 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,69 (s, 3 H), 8,02 (s, 1 H). LCMS: (*Método-I*): tiempo de retención 1,16 min, $[\text{M}+1]$ 188,3.

Intermedio 133D: 6-cloro-4-metoxi-2-metilnicotinonitrilo e Intermedio 133E: 4-cloro-6-metoxi-2-metilnicotinonitrilo



El **Intermedio 133D** y el **Intermedio 133E** se prepararon usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 114A** y partiendo del **Intermedio 133C** (8,50 g, 45,40 mmol). El primer compuesto eluido, designado como **Intermedio 133D**, se obtuvo (5,50 g, 66,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 7,35 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,99 min, $[\text{M}+1]$ 183,3. El segundo compuesto eluido, designado como **Intermedio 133E**, se obtuvo (1,50 g, 18,07 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,24 min, $[\text{M}+1]$ 183,3.

Intermedio 133F: 6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoxi-2-metilnicotinonitrilo e Intermedio 133G: 6-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metoxi-2-metilnicotinonitrilo

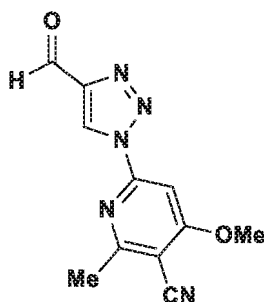


El **Intermedio 133F** y el **Intermedio 133G** se prepararon usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 133D** (1,84 g, 10,09 mmol) y el **Intermedio 28A** (1,00 g, 10,09 mmol). El primer compuesto eluido, designado como **Intermedio 133F**, se obtuvo (0,37 g, 10,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,68 (d, *J* = 5,02 Hz, 2 H), 5,55 (t, *J* = 5,77 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,75 min, [M+1] 246,1. El segundo compuesto eluido, designado como **Intermedio 133G**, se obtuvo (0,27 g, 9,33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,67 (s, 3 H), 4,14 (s, 3 H), 4,64 (d, *J* = 4,02 Hz, 2 H), 5,27 - 5,42 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,80 min, [M+1] 246,1.

Intermedio 133:

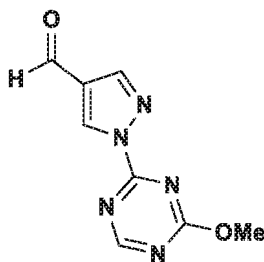
El **Intermedio 133** se preparó (0,35 g, 94,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 133F** (0,38 g, 1,53 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,70 (s, 3 H), 4,15 (s, 3 H), 7,73 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,92 min, [M+H] 244,1.

Intermedio 134: 6-(4-formil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metoxi-2-metilnicotinonitrilo



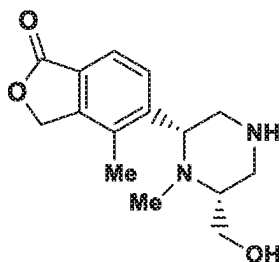
El **Intermedio 134** se preparó (0,26 g, 95,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 133G** (0,28 g, 1,12 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,70 (s, 3 H), 4,17 (s, 3 H), 7,84 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,00 min, [M-H] 242,1.

Intermedio 135: 1-(4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

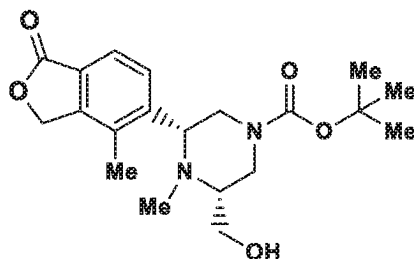


El **Intermedio 135** se preparó (0,70 g, 32,80 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (1,00 g, 10,41 mmol) y 2-cloro-4-metoxi-1,3,5-triazina (1,52 g, 10,41 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,11 (s, 3 H), 8,39 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,62 min, [M+H] 206,2.

Intermedio 136-I: 5-((2R,6R)-6-(hidroximetil)-1-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



Intermedio 136A-I: (3R,5R)-3-(hidroximetil)-4-metil-5-(4-metil-1-oxo-13-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

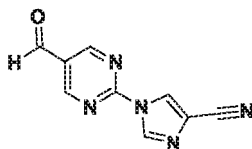


A una solución agitada del **Intermedio 38D-I** (0,15 g, 0,41 mmol) y paraformaldehído (0,05 g, 1,63 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (0,51 g, 8,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, MeOH al 0-2 %/CHCl₃) para obtener el **Intermedio 136A-I** (0,15 g, 96,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (d, *J* = 2,20 Hz, 9 H), 1,98 (d, *J* = 2,20 Hz, 3 H), 2,20 (s a, 1 H), 2,33 (s a, 3 H), 2,61 - 2,80 (m, 3 H), 3,17 (dd, *J* = 5,26, 3,06 Hz, 1 H), 3,46 (d, *J* = 10,52 Hz, 2 H), 3,73 (s a, 2 H), 4,11 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H), 4,71 (s a, 1 H), 5,43 (s a, 1 H), 7,72 (s a, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,06 min, [M+H]⁺ 377,3.

Intermedio 136-I:

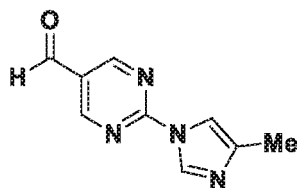
El **Intermedio 136-I** se preparó (0,10 g, 91,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 38-I** y partiendo del **Intermedio 136A-I** (1,00 g, 10,41 mmol) y HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20,00 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,98 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,55 (s a, 1 H), 2,77 (t, *J* = 11,86 Hz, 1 H), 2,90 (t, *J* = 11,98 Hz, 1 H), 3,07 - 3,21 (m, 2 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 3,63 - 3,75 (m, 1 H), 3,91 (d, *J* = 10,27 Hz, 1 H), 4,85 (t, *J* = 5,14 Hz, 1 H), 5,31 - 5,48 (m, 2 H), 7,73 (s, 2 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,46 min, [M+H]⁺ 277,2.

Intermedio 137: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



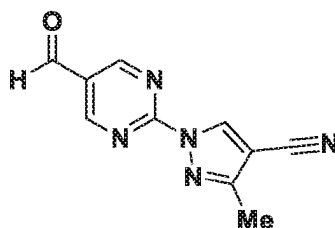
El **Intermedio 137** se preparó (0,40 g, 37,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (1,00 g, 5,38 mmol) y 1H-imidazol-4-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm, 8,90 (s, 2 H), 9,26 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,91 min, [M+1]⁺ 200,05.

Intermedio 138: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbaldehído



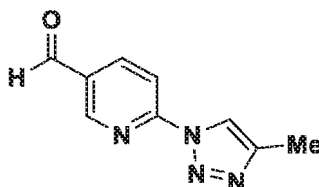
5 A una solución en agitación de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (3,00 g, 21,05 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (7,27 g, 52,60 mmol) seguido de 4-metil-1H-imidazol (2,59 g, 31,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 80 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 138** (1,40 g, 34,30 %) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 7,72 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 9,26 (s, 2 H), 10,09 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,07 min, $[M+H]^+$ 189,1.

Intermedio 139: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



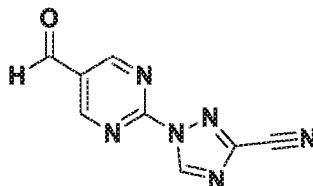
15 El **Intermedio 139** se preparó (0,30 g, 40,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,50 g, 3,51 mmol) y 4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,41 g, 3,86 mmol). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (d, J = 1,00 Hz, 3 H), 8,65 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*), tiempo de retención 1,54 min, $[M+H]^+$ 214,0.

Intermedio 140: 6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinaldehído



25 El **Intermedio 140** se preparó (0,25 g, 46,70 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-bromonicotinaldehído (0,50 g, 2,69 mmol) y 4-metil-1H-1,2,3-triazol (0,38 g, 4,03 mmol). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 - 2,40 (m, 3 H), 8,30 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 8,44 - 8,54 (m, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 9,10 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 10,15 (s, 1 H). LCMS: (*Método-D*) tiempo de retención: 1,119 min, $[M+1]^+$: 189,2.

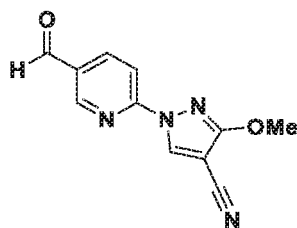
Intermedio 141: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



35 El **Intermedio 141** se preparó (0,25 g, 46,70 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,50 g, 2,69 mmol) y 1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (0,38 g, 4,03 mmol). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,14 - 8,16 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 9,13 (s, 2 H), 10,18 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,27 min, $[M+H]^+$ 201,2.

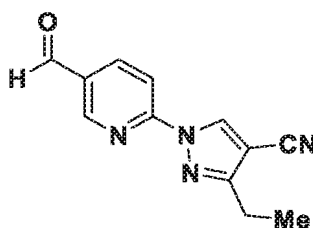
Intermedio 142: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo

40

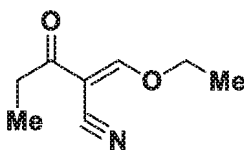


El **Intermedio 142** se preparó (1,15 g, 93,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-bromonicotinaldehído (1,00 g, 5,42 mmol) y 3-metoxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,80 g, 6,50 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,07 (s, 3 H), 7,95 - 8,00 (m, 1 H), 8,45 - 8,48 (m, 2 H), 9,37 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,21 min, [M+H] 229,0.

Intermedio 143: 3-etil-1-(5-formilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

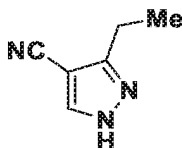


Intermedio 143A: ((E)-2-(etoximetileno)-3-oxopentanonitrilo



Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (Australian Journal of Chemistry, 44, 1263 - 1273, 1991).

Intermedio 143B: 3-etil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

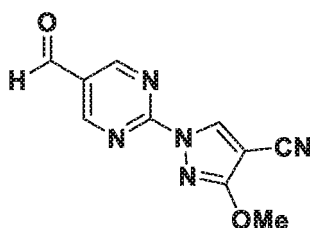


A una solución del **Intermedio 143A** (5,00 g, 32,60 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió hidrazina hidrato (5,12 ml, 163 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por combiflash (Redisep-40 g, EtOAc al 50 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 143B** (3,10 g, 78,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 2,73 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 13,4 (s a, 1 H). LCMS (*método-L*), tiempo de retención 0,75 min, [M+H] 122,1.

Intermedio 143:

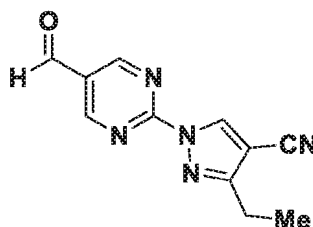
El **Intermedio 143** se preparó (0,22 g, 68,70 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 143B** (0,19 g, 1,61 mmol) y 6-bromonicotinaldehído (0,25 g, 1,34 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 2,82 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,47 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H). LCMS (*método-L*), tiempo de retención 1,18 min, [M+H] 227,1.

Intermedio 144: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-3-metoxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo



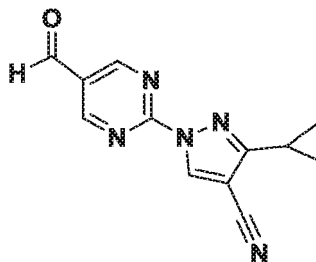
A una solución en agitación de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,25 g, 1,75 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-metoxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,32 g, 2,63 mmol) seguido de K_2CO_3 (0,36 g, 2,63 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 0-50 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 144** (0,24 g, 60,00 %). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 4,06 (s, 3 H), 9,29 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 145: 3-etil-1-(5-formilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

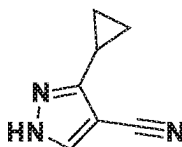


El **Intermedio 145** se preparó (0,23 g, 57,70 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 143B** (0,32 g, 2,63 mmol) y 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,25 g, 1,75 mmol). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,82 (c, J = 3,6 Hz, 2 H), 9,34 (s, 2 H), 9,49 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,55 min, $[M+18+H]^+$ 246,1.

Intermedio 146: 3-ciclopropil-1-(5-formilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



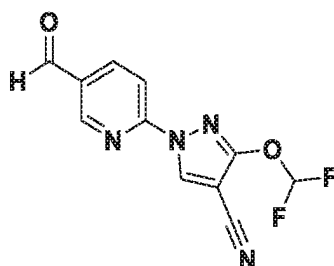
Intermedio 146A: 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



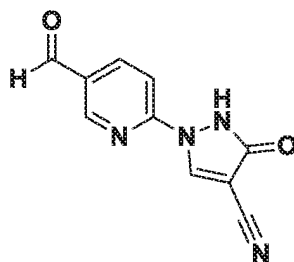
Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (sol. int. PCT 2015052264).

El **Intermedio 146** se preparó (0,22 g, 51,90 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 144** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,25 g, 1,75 mmol) y el **Intermedio 146A** (0,35 g, 2,63 mmol). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,12 (dt, J = 8,53, 3,01 Hz, 2 H), 2,00 - 2,20 (m, 1 H), 9,23 - 9,36 (m, 2 H), 9,46 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,70 min, $[M+H]^+$ 240,2.

Intermedio 147: 3-(difluorometoxi)-1-(5-formilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



Intermedio 147A: 1-(5-formilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carbonitrilo



5

A una solución del **Intermedio 142** (0,60 g, 2,63 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió BBr₃ (0,75 ml, 7,89 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida y se diluyó con agua (50 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 147A** (0,80 g, en bruto). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,57 min, [M+H]⁺ 294,1. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

10

Intermedio 147:

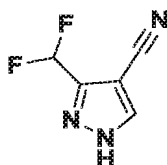
15

A una solución en agitación del **Intermedio 147A** (0,80 g, 2,71 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió clorodifluoroacetato sódico (0,62 g, 4,07 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (2,65 g, 8,13 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 12** (0,25 g, 16,41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,33 - 7,86 (m, 1 H), 7,93 - 8,13 (m, 1 H), 8,33 - 8,63 (m, 1 H), 9,03 (dd, *J* = 17,32, 1,76 Hz, 1 H), 9,29 - 9,59 (m, 1 H), 10,12 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 2,20 min, [M+H]⁺ 265,2.

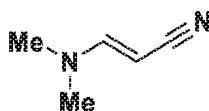
20

Intermedio 148: 3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

25



Intermedio 148A: (*E*)-3-(dimetilamino)acrilonitrilo

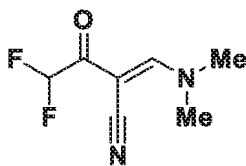


30

A una solución de ácido 2-cianoacético (5,00 g, 58,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió DMF-DMA (8,66 ml, 64,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida para obtener el **Intermedio 148A** (5,90 g, en bruto). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,73 (s, 6 H) 6,89 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H).

35

Intermedio 148B: (*Z*)-2-((dimetilamino)metileno)-4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilo

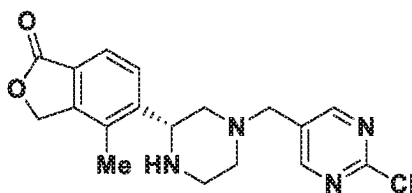


A una solución del **Intermedio 148A** (2,00 g, 20,81 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió TEA (5,80 ml, 41,6 mmol) seguido de ácido 2,2-difluoroacético (1,99 g, 20,81 mmol) a 0 °C. Después, se añadió fosgeno al 20 % en tolueno (10 ml, 22,89 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con NaHCO₃ saturado (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 148B** (1,70 g, 46,90 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,35 (s, 6 H), 6,31 - 6,75 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,62 min, [M-H] 175,3.

Intermedio 148:

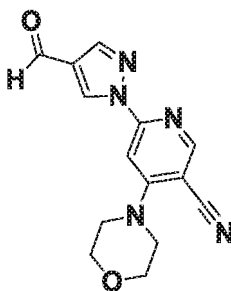
El Intermedio 148 se preparó (0,65 g, 32,60 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del Intermedio 143B y partiendo del Intermedio 148B (1,70 g, 9,76 mmol) e hidrazina hidrato (1,53 ml, 48,80 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,72 - 7,44 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,11 - 9,87 (m, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,28 min, [M-H] 141,9.

Intermedio 149-I: (R)-5-(4-((2-cloropirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

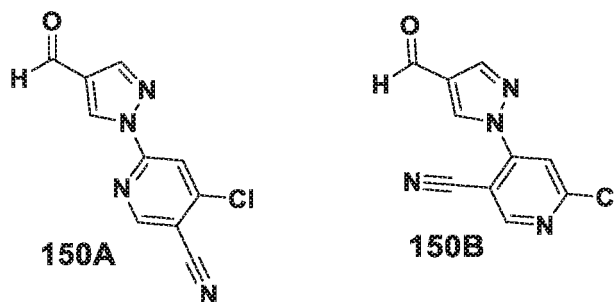


El **Intermedio 149-I** se preparó (0,38 g, 80,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 143B** y partiendo del **Intermedio 2-I** (0,27 g, 1,17 mmol) y 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,20 g, 1,40 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 - 2,39 (m, 4 H), 2,95 (d, *J* = 11,98 Hz, 3 H), 3,52 - 3,67 (m, 1 H), 4,17 - 4,39 (m, 1 H), 4,46 - 4,75 (m, 2 H), 4,85 (d, *J* = 10,03 Hz, 1 H), 5,31 - 5,50 (m, 2 H), 7,67 - 7,81 (m, 1 H), 7,92 (d, *J* = 6,60 Hz, 1 H), 8,59 - 8,77 (m, 1 H), 8,85 (s a, 2 H), 9,66 - 9,89 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,91 min, [M+H] 359,0.

Intermedio 150: 6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-morfolinonicotinonitrilo



Intermedio 150A: 4-cloro-6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo e **Intermedio 150B:** 6-cloro-4-(4-formil-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo

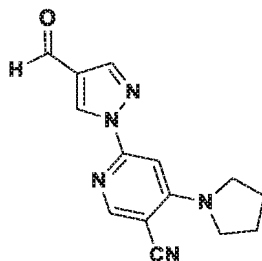


El **Intermedio 150A y 150B** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 4,6-dicloronicotinonitrilo (2,50 g, 14,45 mmol) y 1H-pirazol-4-carbaldehído (1,26 g, 13,14 mmol). El primer compuesto eluido, designado como **Intermedio 150A**, se obtuvo (0,60 g, 19,63 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H). El segundo compuesto eluido, designado como **Intermedio 150B**, se obtuvo (0,40 g, 13,09 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H).

Intermedio 150:

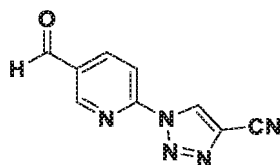
A una solución del **Intermedio 150A** (0,15 g, 0,65 mmol) en THF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,22 mg, 1,61 mmol) seguido de morfolina (0,14 g, 1,61 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 150** (0,05 g, 37,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,19-2,35 (m, 2 H), 2,41 (s a, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 3,77 (d, *J* = 4,52 Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,97 (s a, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,89 min, [M+H]⁺ 284,0.

Intermedio 151: 6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo

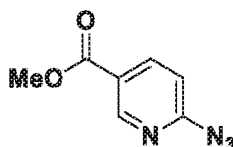


El **Intermedio 151** se preparó (0,08 g, 46,40 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 150** y partiendo del **Intermedio 150A** (0,15 g, 0,65 mmol) y pirrolidina (0,12 g, 1,61 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,99 (dt, *J* = 6,27,3,39 Hz, 4 H), 3,69 (s a, 4 H), 7,11 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,09 min, [M+1]⁺ 268,4.

Intermedio 152: 1-(5-formilpiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

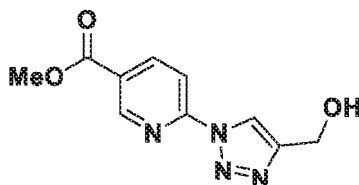


Intermedio 152A: 6-azidonicotinato de metilo



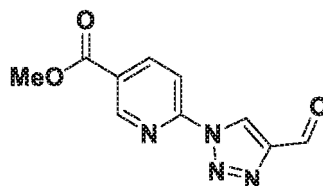
A una solución en agitación de 6-fluoronicotinato de metilo (9,00 g, 58,00 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió azida sódica (3,77 g, 58,0 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 152A** (6,80 g, 65,80 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 8,20 (dd, *J* = 9,35, 1,53 Hz, 1 H), 8,30 (m, *J* = 0,98 Hz, 1 H), 9,89 (t, *J* = 1,25 Hz, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,73 min, [M+H]⁺ 179,1.

Intermedio 152B: 6-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinato de metilo



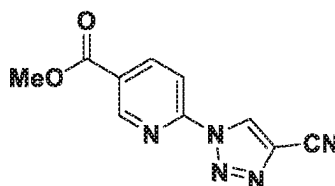
A una solución en agitación del **Intermedio 152A** (3,50 g, 19,65 mmol) y prop-2-in-1-ol (3,30 g, 58,90 mmol) en una mezcla de DMF (50 ml) y MeOH (12 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (0,37 g, 1,96 mmol) y la agitación se continuó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 152B** (4,50 g, 98,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,93 (s, 3 H), 4,64 (d, *J* = 5,32 Hz, 2 H), 5,38 (t, *J* = 5,69 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H), 8,57 (dd, *J* = 8,56, 2,20 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,71 min, [M+H]⁺ 235,1.

Intermedio 152C: 6-(4-formil-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinato de metilo



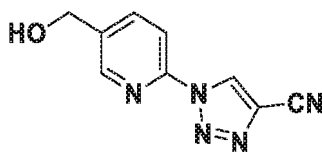
A una solución del **Intermedio 152B** (4,50 g, 11,91 mmol) en acetona (100 ml) se le añadió dióxido de manganeso (10,36 g, 119 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con DCM (250 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 152C** (1,90 g, 68,70 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,98 (s, 3 H), 8,36 (dd, *J* = 8,53, 0,76 Hz, 1 H), 9,08 - 9,10 (m, 1 H), 9,13 (dd, *J* = 2,20, 0,73 Hz, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 152D: 6-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinato de metilo



A una solución en agitación del **Intermedio 152C** (1,90 g, 5,73 mmol) en una mezcla de piridina (10 ml) y anhídrido acético (10 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,59 g, 8,59 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con una solución de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 152D** (1,00 g, 76,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,94 (s, 3 H), 8,34 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 8,65 (dd, *J* = 8,56, 2,20 Hz, 1 H), 9,12 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 9,90 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,10 min, [M+H]⁺ 230,1.

Intermedio 152E: 1-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

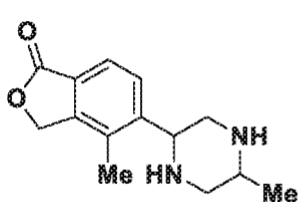


El **Intermedio 152E** se preparó (0,45 g, 46,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 152D** (1,00 g, 2,79 mmol) y NaBH₄ (0,53 g, 13,96 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,61 - 4,67 (m, 2 H), 5,53 (t, *J* = 5,59 Hz, 1 H), 8,06 - 8,17 (m, 2 H), 8,58 (m, 1 H), 9,79 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,81 min, [M+H]⁺ 202,1.

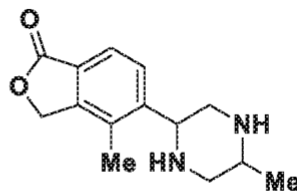
Intermedio 152:

El **Intermedio 152** se preparó (0,18 g, 74,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 152E** (0,42 g, 1,21 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,51 g, 1,21 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,39 (d, *J* = 8,41 Hz, 1 H), 8,60 (dd, *J* = 8,44, 2,16 Hz, 1 H), 9,16 (dd, *J* = 2,13, 0,69 Hz, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 153-1 y 153-II: 4-metil-5-(5-metilpiperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona.

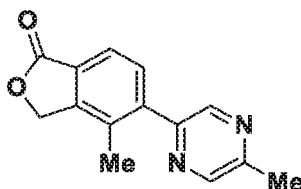


Enantiómero-I (153-I)



Enantiómero-II (153-II)

Intermedio 153A: 5-(5-metilpirazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona

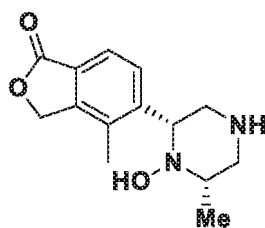


El **Intermedio 153A** se preparó (3,20 g, 49,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 2B** (7,46 g, 27,2 mmol) y 2-cloro-5-metilpirazina (3,50 g, 27,20 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 7,70 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 8,71 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,22 min, [M+H]⁺ 241,1.

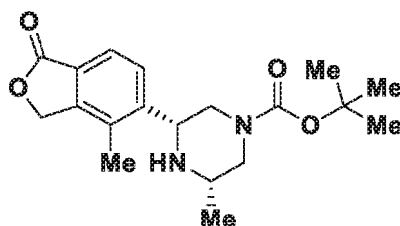
Intermedio 153-1 y 153-II:

El **Intermedio 153-I y 153-II** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-I y 2-II** y partiendo del **Intermedio 153A** (3,20 g, 13,32 mmol). El racemato se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH + ACN (1:1), Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 3,1 min), designado como **Intermedio 153-I**, se obtuvo (0,60 g, 25,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,36 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,31 - 2,46 (m, 2 H), 2,66 - 2,74 (m, 1 H), 2,86 (dd, *J* = 11,74, 2,69 Hz, 1 H), 2,95 (dd, *J* = 10,88, 2,81 Hz, 1 H), 3,91 (dd, *J* = 9,90, 2,81 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,56 min, [M+H]⁺ 247,2. Pureza quiral (*Método-XXXII*): tiempo de retención 3,11 min, 97,10 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 4,5 min), designado como **Intermedio 153-II**, se obtuvo (0,55 g, 23,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,36 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,31 - 2,46 (m, 2 H), 2,66 - 2,74 (m, 1 H), 2,86 (dd, *J* = 11,74, 2,69 Hz, 1 H), 2,95 (dd, *J* = 10,88, 2,81 Hz, 1 H), 3,91 (dd, *J* = 9,90, 2,81 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,38 min, [M+H]⁺ 247,2. Pureza quiral (*Método-XXXII*): tiempo de retención 4,82 min, 90,00 % de ee.

Intermedio 154-1: 5-((2*R*,6*S*)-1-hidroxi-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

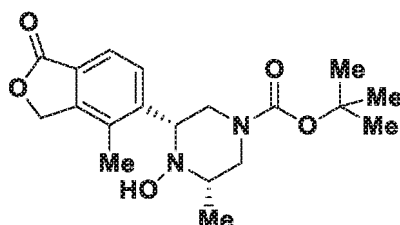


Intermedio 154A-I: (3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución en agitación del **Intermedio 51-I** (0,20 g, 0,81 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TEA (0,17 ml, 1,22 mmol) seguido de anhídrido de Boc (0,23 ml, 0,97 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución al 10 % de NaOH (40 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep -24 g, EtOAc al 35 %/n-hexanos) para obtener el **Intermedio 154A-I** (0,20 g, 71,10 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 2,33 (s, 4 H), 2,75 - 2,83 (m, 2 H), 3,82 - 3,92 (s a, 1 H), 3,94 - 4,01 (m, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 1 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,42 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 347,2.

Intermedio 154B-I: (3S,5R)-4-hidroxi-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

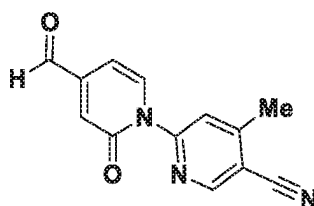


A una solución agitada del **Intermedio 154A-I** (0,20 g, 0,57 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió m-CPBA (0,10 g, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa [rasgo YMC (150 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH_4OH al 0,1 % en Agua + ACN (1:1), Flujo: 1,2 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm] para obtener el **Intermedio 154B-I** (0,06 mg, 26,30 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, J = 6,02 Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 2,26 - 2,36 (m, 3 H), 2,68 (d, J = 2,01 Hz, 2 H), 2,72 (s a, 1 H), 3,80 (d, J = 10,54 Hz, 2 H), 3,93 (s a, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,01 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,44 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 363,4.

Intermedio 154-I:

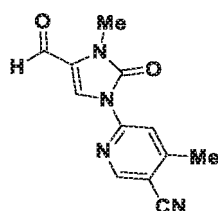
A una solución en agitación del **Intermedio 154B-I** (0,03 g, 0,08 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,04 ml, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (100 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 154-I** (0,02 g, 89,00 %). LCMS (*Método-P*) tiempo de retención 0,45 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 263,4. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional

Intermedio 155: 4-formil-4'-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-carbonitrilo.

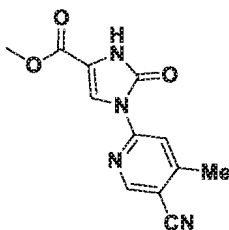


El **Intermedio 155** se preparó (0,25 g, 25,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 2-hidroxiisonicotinaldehído (0,50 g, 4,06 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,80 g, 4,06 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 6,63 - 6,66 (m, 1 H), 7,21 (d, *J* = 1,60 Hz, 1 H), 8,05 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 9,03 (s, 1H), 9,95 (s, 1 H), LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,44 min, [M-H] 238,0.

Intermedio 156: 6-(4-formil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

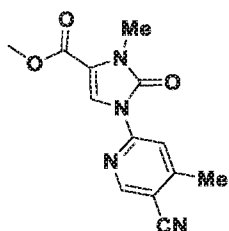


Intermedio 156A: 1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo



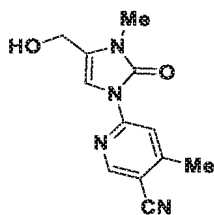
El **Intermedio 156A** se preparó (4,30 g, 79,00 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (4,16 g, 21,11 mmol) y 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (3,00 g, 21,11 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 11,52 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,88 min, [M+1] 259,1.

Intermedio 156B: 1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo



El **Intermedio 156B** se preparó (1,15 g, 99,00 %) en forma de un sólido de color burdeos, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 93B** y partiendo del **Intermedio 156A** (1,10 g, 4,26 mmol) y yodometano (2,65 ml, 42,6 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 8,01 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,07 min, [M+1] 273,5.

Intermedio 156C: 6-(4-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

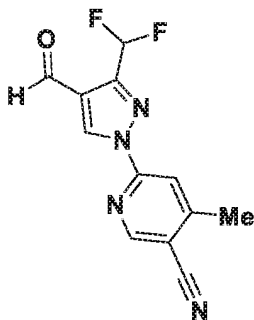


El **Intermedio 156C** se preparó (0,80 g, 69,00 %) en forma de un sólido de color burdeos, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 156B** (1,30 g, 4,77 mmol) y NaBH₄ (0,90 g, 23,87 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 4,36 (s a, 2 H), 5,25 (s a, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,69 min, [M+1] 245,4.

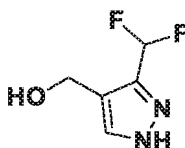
Intermedio 156:

El **Intermedio 156** se preparó (0,070 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 156C** (1,50 g, 6,20 mmol). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,92 min, [M+1] 243,5. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 157: 6-(3-(difluorometil)-4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

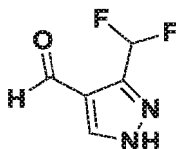


Intermedio 157A: (3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanol



El **Intermedio 157A** se preparó (1,40 g, 71,90 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 67A** y partiendo del 3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,50 g, 13,15 mmol) y DIBAL-H (39,40 ml, 39,40 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,48 (d, *J* = 5,02 Hz, 2 H), 4,96 (t, *J* = 5,27 Hz, 1 H), 6,77 - 7,15 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 13,06 (s a, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,394 min, [M+H] 149,2.

Intermedio 157B: 3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído



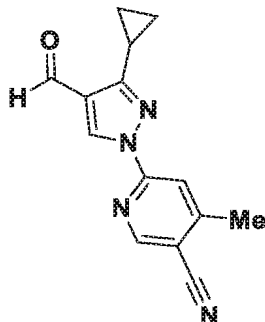
El **Intermedio 157B** se preparó (1,00 g, 50,70 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 152C** y partiendo del **Intermedio 157A** (1,00 g, 6,75 mmol) y dióxido de manganeso (1,17 g, 13,50 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,01 - 7,38 (m, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 13,94 (s a, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,54 min, [M-H] 145,0. ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -112,87.

Intermedio 157:

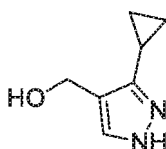
El **Intermedio 157** se preparó (0,50 g, 43,50 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 157B** (0,25 g, 1,71 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,34 g, 1,711 mmol). ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,48 min, [M-H] 261,0.

Intermedio 158: 6-(3-ciclopropil-4-formil-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

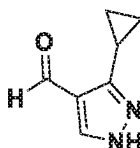


Intermedio 158A: (3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metanol



El **Intermedio 158A** se preparó (2,60 g, 67,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 157A** y partiendo del 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,00 g, 27,7 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 4 H), 1,78 - 1,94 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 5,14 Hz, 2 H), 4,65 (t, J = 5,26 Hz, 1 H), 7,24 - 7,43 (m, 1 H), 12,16 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 0,54 min, [M+H] 208,2.

Intermedio 158B: 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído

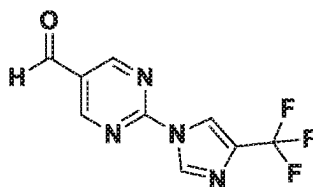


El **Intermedio 158B** se preparó (1,20 g, 39,30 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 157B** y partiendo del **Intermedio 158A** (2,00 g, 14,48 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 4 H), 2,08 - 2,14 (m, 1 H), 7,98 - 8,19 (m, 1 H), 9,90 (s, 1H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,57 min, [M+H] 137,1.

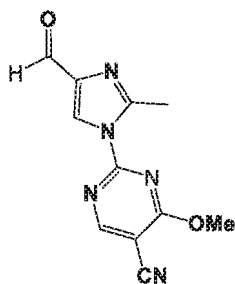
Intermedio 158:

El **Intermedio 158** se preparó (0,03 g, 52,90 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo del **Intermedio 158B** (0,03 g, 1,83 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,04 g, 1,836 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 - 1,12 (m, 4 H), 2,50 - 2,52 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 7,94 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 2,72 min, [M+H] 253,1.

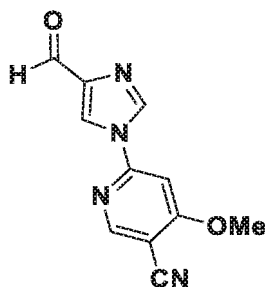
Intermedio 159: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



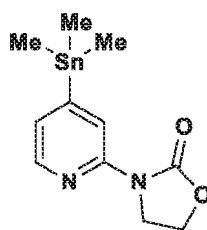
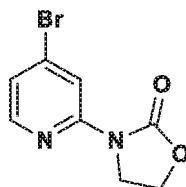
El **Intermedio 159** se preparó (0,10 g, 58,90 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,10 g, 0,70 mmol) y 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,10 g, 0,77 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,62 (t, J = 1,60 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 1,00 Hz, 1 H), 9,36 (s, 2 H), 10,16 (s, 1 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 1,80 min, [M+H] 243,0.

Intermedio 160: 2-(4-formil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo

- 5 A una solución en agitación de 2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (0,24 g, 2,21 mmol) en ACN (25 ml) se le añadió 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo (0,25 g, 1,47 mmol) seguido de K_2CO_3 (0,20 g, 1,47 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml). El precipitado sólido se filtró, se lavó con EtOH (2 ml) y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 160** (0,15 g, en bruto). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,81 min, $[M+H]^+$ 244,1. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 161: 6-(4-formil-1H-imidazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo

- 15 El **Intermedio 161** se preparó (0,30 g, 25,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,50 g, 5,20 mmol) y 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo (1,05 g, 6,24 mmol). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 4,13 (s, 3 H), 7,81 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 8,95 (d, $J = 1,19$ Hz, 1 H), 9,87 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,75 min, $[M+H]^+$ 229,1.

Intermedio 162: 3-(4-(trimetilestanil)piridin-2-il)oxazolidin-2-ona**Intermedio 162A: 3-(4-bromopiridin-2-il)oxazolidin-2-ona**

- 25 A una solución agitada de 4-bromopiridin-2-amina (5,00 g, 28,90 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron cloroformiato de 2-cloroetilo (4,47 ml, 43,30 mmol) y K_2CO_3 (11,98 g, 87,00 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 10-20 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 162A** (1,40 g, 20,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 4,13 - 4,20 (m, 2 H),

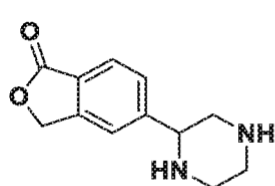
4,44 - 4,50 (m, 2 H), 7,41 (dd, $J = 5,27, 1,76$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,52$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*), tiempo de retención 1,86 min, $[M+H]^+$ 243.

Intermedio 162:

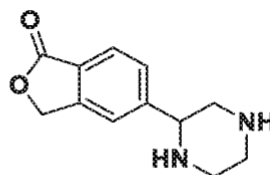
5

El **Intermedio 162** se preparó (0,15 g, en bruto) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23A** y partiendo del **Intermedio 162A** (0,15 g, 0,62 mmol). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,30 min, $[M+1]^+$ 328,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional

10 Intermedio 163-I y 163-II: 5-(piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona.

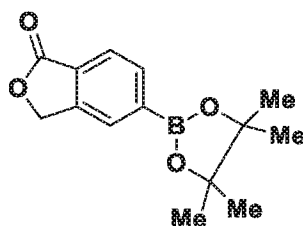


Enantiómero-I (163-I)



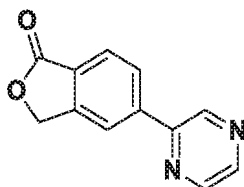
Enantiómero-II (163-II)

15 Intermedio 163A: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona



Se sintetizó de acuerdo con procedimientos bibliográficos (sol. int. PCT 2012037132).

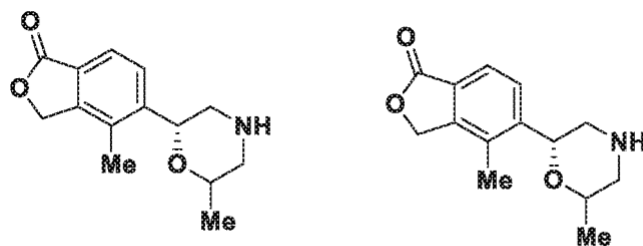
20 Intermedio 163B: 5-(pirazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona



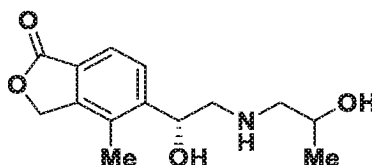
El **Intermedio 163B** se preparó (3,20 g, 49,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 163A** (20,44 g, 79,00 mmol) y 2-cloropirazina (9,00 g, 79,00 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5,51 (s, 2H), 8,00 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 8,35 (dd, $J = 8,03, 1,51$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J = 2,51$ Hz, 1 H), 8,81 (dd, $J = 2,51, 1,51$ Hz, 1 H), 9,38 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,11 min, $[M+H]^+$ 213,0.

30 Intermedio 163-I y 163-II:

El **Intermedio 163-I y 163-II** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2-I y 2-II** y partiendo del **Intermedio 163B** (5,50 g, 25,90 mmol). El racemato se separó en dos enantiómeros individuales por SFC [Lux Amylose-2 (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,4 % en EtOH, Flujo: 3,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 230 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 1,8 min), designado como **Intermedio 163-I**, se obtuvo (0,50 g, 16,70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,43 (d, $J = 11,55$ Hz, 1 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 2,72 - 2,86 (m, 2 H), 2,92 (d, $J = 11,55$ Hz, 2 H), 3,81 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,39 min, $[M+H]^+$ 219,1. Pureza quiral (*Método-XVI*): tiempo de retención 3,11 min, 95,80 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 2,40 min), designado como **Intermedio 163-II**, se obtuvo (0,70 g, 23,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,43 (d, $J = 11,55$ Hz, 1 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 2,72 - 2,86 (m, 2 H), 2,92 (d, $J = 11,55$ Hz, 2 H), 3,81 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), (2 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*) tiempo de retención 0,53 min, $[M+H]^+$ 219,1. Pureza quiral (*Método-XVI*): tiempo de retención 4,82 min, 90,00 % de ee.

Intermedio 164-I y 164-II: 4-metil-5-((2R)-6-metilmorfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona**Diastereómero-I (164-I)****Diastereómero-II (164-II)**

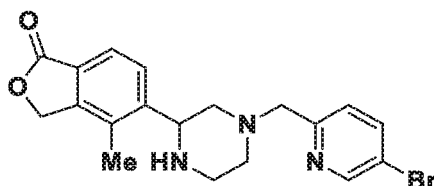
5

Intermedio 164A-I: 5-((1R)-1-hidroxi-2-((2-hidroxipropil)amino)etil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

- 10 A una solución en agitación del **Intermedio 1-I** (10,00 g, 52,60 mmol) en EtOH (150 ml) se le añadió 1-aminopropan-2-ol (11,85 g, 158,0 mmol) y la agitación se continuó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con éter dietílico (50 ml). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 164A-I** (8,00 g, 57,40 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 - 1,05 (m, 3 H), 1,98 (s a, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,31 - 2,43 (m, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 3,47 (s a, 1 H), 4,46 (s a, 1 H), 4,97 (s a, 1 H), 5,38 (d, *J* = 2,01 Hz, 2 H), 5,42 (s a, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H), (2 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,43 min, [M+H] 266,5.

Intermedio 164-I y 164-II:

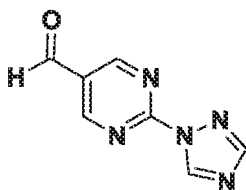
- 20 Una solución agitada del **Intermedio 164A-I** (5,00 g, 18,85 mmol) en HBr al 63 % (50 ml, 921 mmol) en agua se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución al 10 % de NaOH (100 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El diastereómero se separó en isómeros individuales por SFC [Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 4,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. Se obtuvo el primer compuesto eluido (tiempo de retención 6,20 min), designado como **Intermedio 164-I**, (0,80 g, 32,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (d, *J* = 6,02 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,97 - 3,09 (m, 2 H), 3,32 (s a, 2 H), 3,83 (ddd, *J* = 10,42, 6,15, 2,51 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J* = 10,29, 2,26 Hz, 1 H), 5,40 (d, *J* = 3,51 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), (1 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*) tiempo de retención 0,83 min, [M+H] 248,2. Pureza quiral (XXXII): tiempo de retención 6,00 min, 99,00 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 7,80 min), designado como **Intermedio 164-II**, se obtuvo (1,00 g, 40,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (d, *J* = 6,02 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,97 - 3,09 (m, 2 H), 3,32 (s a, 2 H), 3,83 (ddd, *J* = 10,42, 6,15, 2,51 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J* = 10,29, 2,26 Hz, 1 H), 5,40 (d, *J* = 3,51 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), (1 protones intercambiables no observados). LCMS (*Método-D*) tiempo de retención 0,80 min, [M+H] 248,2. Pureza quiral (*Método-XXXII*): tiempo de retención 7,62 min, 95,00 % de ee.

Intermedio 165: 5-(4-((5-bromopiridin-2-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona.

40

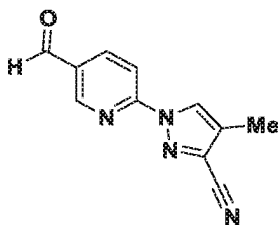
El **Intermedio 165** se preparó (0,18 g, 15,54 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4** y partiendo del **Intermedio 2-I** (0,19 g, 0,81 mmol) y 5-bromopicolinaldehído (0,15 g, 0,81 mmol). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,416 min, [M+2H] 404,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 166: 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-5-carbaldehído.



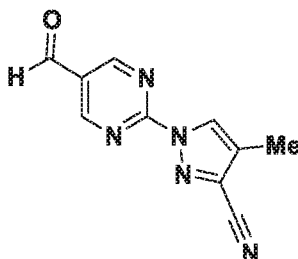
El **Intermedio 166** se preparó (0,30 g, 33,20 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 144** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,50 g, 3,51 mmol) y 4H-1,2,4-triazol (0,266 g, 3,86 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,42 (s, 1H), 9,38 (s, 2 H), 9,58 (s, 1 H), 10,16 (s, 1H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,43 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 174,2.

Intermedio 167: 1-(5-formilpiridin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



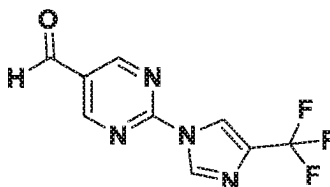
El **Intermedio 167** se preparó (1,15 g, 52,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-bromonicotinaldehído (0,30 g, 1,61 mmol) y 4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,19 g, 1,77 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,25 (d, $J = 1,00$ Hz, 3 H), 8,15 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 8,45 - 8,50 (m, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 9,03 - 9,07 (m, 1 H), 10,14 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,164 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 213,2.

Intermedio 168: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



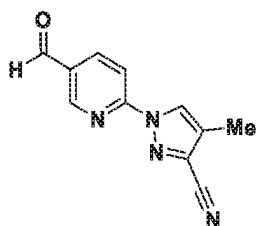
El **Intermedio 168** se preparó (0,30 g, 40,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 144** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,50 g, 3,51 mmol) y 4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,41 g, 3,86 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,23 (d, $J = 1,00$ Hz, 3 H), 8,85 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,54 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 214,0.

Intermedio 169: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



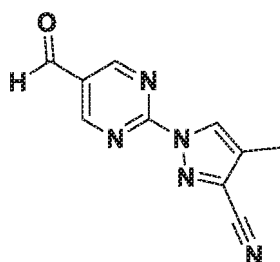
El **Intermedio 169** se preparó (0,10 g, 58,90 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 144** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,10 g, 0,70 mmol) y 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,11 g, 0,77 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,62 (t, $J = 1,60$ Hz, 1 H), 8,87 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H), 9,36 (s, 2 H), 10,16 (s, 1 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 1,80 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 243,0.

Intermedio 170: 1-(5-formilpiridin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



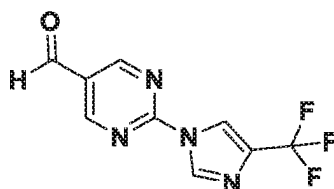
El **Intermedio 170** se preparó (0,20 g, 58,40 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo de 6-bromonicotinaldehído (0,3 g, 1,61 mmol) y 4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,19 g, 1,77 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (d, *J* = 1,00 Hz, 3 H), 8,15 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 8,45 - 8,50 (m, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 9,03 - 9,07 (m, 1 H), 10,14 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,16 min, [M+H] 213,2.

Intermedio 171: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



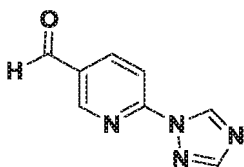
Se preparó el **Intermedio 171** (0,30, 40,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 144** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,50 g, 3,51 mmol) en 4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,413 g, 3,86 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (d, *J* = 1,00 Hz, 3 H), 8,85 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,54 min, [M+H] 214,0.

Intermedio 172: 1-(5-formilpirimidin-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo



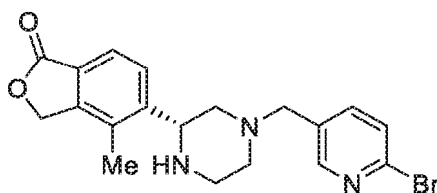
El **Intermedio 172** se preparó (0,10 g, 58,90 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 144** y partiendo de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (0,10 g, 0,70 mmol) y 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,10 g, 0,77 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,62 (t, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 9,36 (s, 2 H), 10,16 (s, 1 H). LCMS (*Método-J*), tiempo de retención 1,80 min, [M+H] 243,0.

Intermedio 173: 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinaldehído.



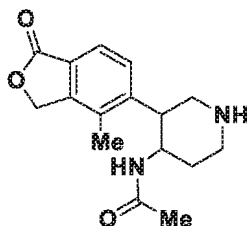
El **Intermedio 173** se preparó (0,30 g, 49,30 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 138** y partiendo de 6-bromonicotinaldehído (0,50 g, 2,69 mmol) y 4H-1,2,4-triazol (0,204 g, 2,96 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 8,41 (s a, 1 H), 8,51 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 9,07 (s a, 1 H), 9,52 (s a, 1 H), 10,15 (s a, 1 H), LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,62 min, [M+H] 175,2.

Intermedio 174-I: (R)-5-(4-((6-bromopiridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

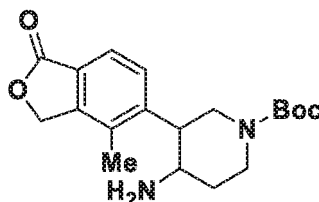


El **Intermedio 174-I** se preparó (0,22 g, 24,50 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4** y partiendo del **Intermedio 2-I** (0,18 g, 0,77 mmol) y 5-bromopicolinaldehído (0,12 g, 0,64 mmol). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,02 min, $[M+2H]^+$ 404,4. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 175: N-(3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-4-il)acetamida

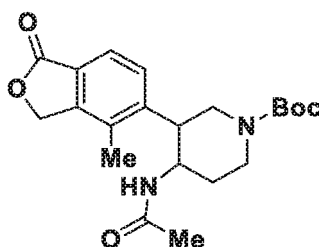


Intermedio 175A: 4-amino-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada del **Intermedio 4A** (0,20 g, 0,58 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió acetato de amonio (0,13 g, 1,74 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 12 h. A la solución resultante se le añadió NaCNBH_4 (0,07 g, 1,16 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con una solución saturada de NaHCO_3 (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico (30 ml) y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 175A** (0,201 g, 99,10 %). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,91 min, $[M-H]^+$ 291,5. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

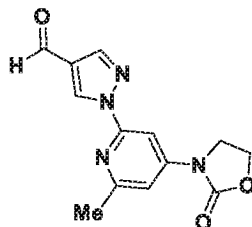
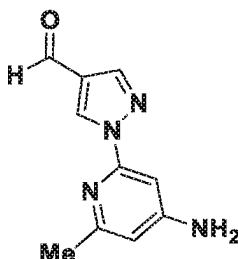
Intermedio 175B: 4-acetamido-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



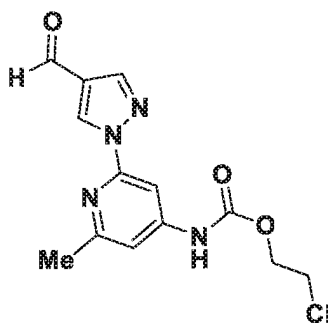
A una solución agitada del **Intermedio 175A** (0,18 g, 0,52 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,22 ml, 1,56 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,06 ml, 0,78 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico (20 ml) y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 175B** (0,20 g, 99,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,19 min, $[M+1]^+$ 387,4. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 175:

El **Intermedio 175** se preparó (0,160 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 19-I** y partiendo del **Intermedio 175B** (0,15 g, 0,38 mmol) y TFA (0,300 ml, 3,86 mmol). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,38 min, [M+1] 289,6. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 176: 1-(6-metil-4-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído**Intermedio 176A: 1-(4-amino-6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

El **Intermedio 176** se preparó (2,10 g, 64,70 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (1,54 g, 16,04 mmol) y 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina (3,00 g, 16,04 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 6,21 - 6,26 (m, 2 H), 6,97 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,74 min, [M+1] 203,4.

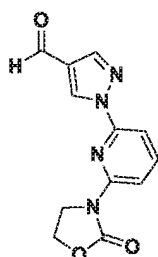
Intermedio 176B: (2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-6-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-cloroetilo

El **Intermedio 176B** se preparó (1,10 g, 72,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 76A** y partiendo del **Intermedio 176A** (1,00 g, 4,95 mmol) y carbonocloridato de 2-cloroetilo (0,70 ml, 6,43 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,52 (s, 3 H), 3,90 - 3,93 (m, 2 H), 4,41 - 4,43 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,14 min, [M+1] 309,2.

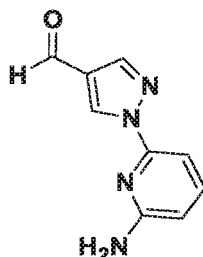
Intermedio 176:

El **Intermedio 176** se preparó (0,60 g, 68,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 76B** y partiendo del **Intermedio 176B** (1,00 g, 3,24 mmol) y NaH (0,26 g, 6,48 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 4,14 (dd, *J* = 9,04, 7,03 Hz, 2 H), 4,52 (dd, *J* = 9,04, 7,03 Hz, 2 H), 7,35 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,90 min, [M+1] 273,1.

Intermedio 177: 1-(6-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

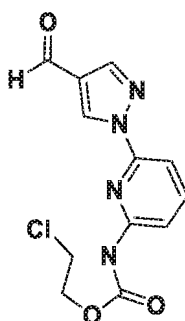


Intermedio 177A: 1-(6-aminopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



El **Intermedio 177A** se preparó (2,00 g, 51,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 1 H-pirazol-4-carbaldehído (2,00 g, 20,81 mmol) y 6-bromopiridin-2-amina (3,60 g, 20,81 mmol). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 0,72 min, [M+H] 189,4. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 177B: (6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)carbamato de 2-cloroetilo

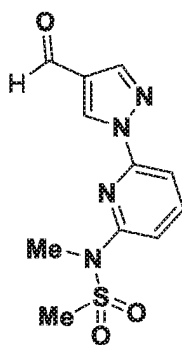


El **Intermedio 177B** se preparó (0,09 g, 60,00 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 76A** y partiendo del **Intermedio 177A** (0,05 g, 0,27 mmol) y carbonocloridato de 2-cloroetilo (0,04 ml, 0,35 mmol). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,06 min, [M+1] 295,4. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

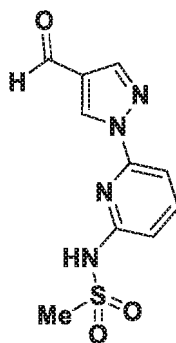
Intermedio 177:

El **Intermedio 177B** se preparó (0,01 g, 99,90 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 76B** y partiendo del **Intermedio 177B** (0,08 g, 0,27 mmol) y NaH (0,02 g, 0,41 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,20 - 4,41 (m, 2 H), 4,43 - 4,68 (m, 2 H), 7,69 (dd, *J* = 6,53, 2,01 Hz, 1 H), 7,87 - 8,16 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,92 min, [M+1] 259,2.

Intermedio 178: N-(6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida



Intermedio 178A: N-(6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metanosulfonamida



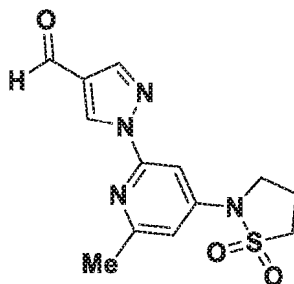
5

El **Intermedio 178A** se preparó (0,52 g 92,00 %) en forma de un sólido de color amarillo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59** y partiendo del **Intermedio 177A** (0,40 g, 2,13 mmol) y mesil-Cl (0,23 ml, 2,76 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,76 (s, 3 H), 7,82 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J = 9,04$ Hz, 1 H), 8,25 - 8,32 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,94 min, $[\text{M}-1]$ 265,2.

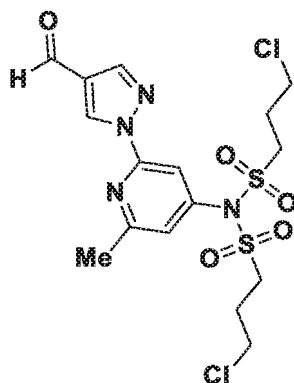
Intermedio 178:

El **Intermedio 178** se preparó (0,150 g, 71,20 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 93B** y partiendo del **Intermedio 178A** (0,20 g, 0,75 mmol) y yodometano (1,07 g, 7,51 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,10 (s, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 7,48 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 8,08 (t, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,93 min, $[\text{M}+1]$ 281,1.

Intermedio 179: 1-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

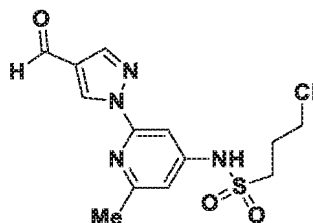


Intermedio 179A: 3-cloro-N-((3-cloropropil)sulfonil)-N-(2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-6-metilpiridin-4-il)propano-1-sulfonamida



El **Intermedio 179A** se preparó (0,85 g, 53,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59** y partiendo del **Intermedio 176A** (0,40 g, 1,97 mmol) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,70 g, 3,96 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (t, *J* = 7,28 Hz, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 3,71 - 3,82 (m, 4 H), 3,86 - 3,96 (m, 4 H), 7,62 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,69 min, [M+2H] 485,2.

Intermedio 179B: 3-cloro-N-(2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)-6-metilpiridin-4-il)propano-1-sulfonamida

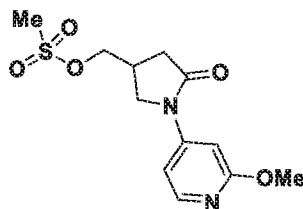


A una solución del **Intermedio 179A** (0,85 g, 1,76 mmol) en THF (15 ml) se le añadió NaH (0,141 g, 3,52 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico (30 ml) y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 179B** (0,50 g, 83,00 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,11 min, [M+H] 343,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

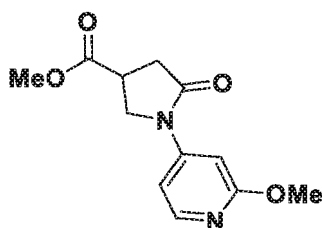
Intermedio 179:

El **Intermedio 179** se preparó (0,35 g, 79,54 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 76B** y partiendo del **Intermedio 179B** (0,50 g, 1,46 mmol) y NaH (0,12 g, 2,92 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,40 - 2,49 (m, 3 H), 3,60 - 3,69 (m, 3 H), 3,83 - 3,92 (m, 3 H), 7,00 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,13 min, [M+H] 307,2.

Intermedio 180: metanosulfonato de (1-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)metilo

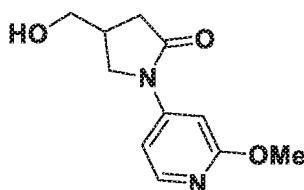


Intermedio 180A: 1-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Intermedio 180A** se preparó (1,50 g, 86,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo de 4-bromo-2-metoxipiridina (1,31 g, 6,99 mmol) y 5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 6,99 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,71 - 2,90 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,97 (dd, *J* = 10,04, 5,52 Hz, 2 H), 4,03 - 4,13 (m, 1 H), 7,05 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 6,02, 2,01 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 5,52 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 0,90 min, [M+H]⁺ 251,4.

Intermedio 180B: 4-(hidroximetil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidin-2-ona

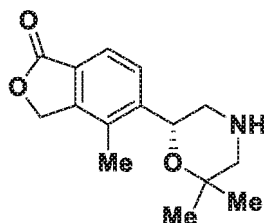


El **Intermedio 180B** se preparó (0,85 g, 96,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 180A** (1,00 g, 4,00 mmol) y NaBH₄ (0,45 g, 11,99 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,48 (dd, *J* = 16,56, 6,02 Hz, 1 H), 2,61 - 2,80 (m, 2 H), 3,55 - 3,69 (m, 2 H), 3,73 (dd, *J* = 10,04, 5,52 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,00 (dd, *J* = 9,54, 8,03 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 7,25 - 7,47 (m, 1 H), 8,06 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,58 min, [M+H]⁺ 223,3.

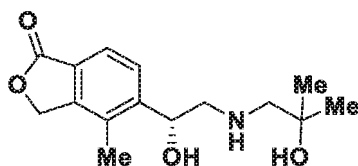
Intermedio 180:

El **Intermedio 180B** se preparó (0,45 g, 83,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59** y partiendo del **Intermedio 180B** (0,40 g, 1,80 mmol) y cloruro de mesilo (0,17 ml, 2,16 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,44 (dd, *J* = 17,32, 6,78 Hz, 1 H), 2,69 - 2,80 (m, 1 H), 2,83 - 2,95 (m, 1H), 3,02 - 3,14 (m, 1 H), 3,16 - 3,26 (m, 3 H), 3,64 (dd, *J* = 10,04, 6,02 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,98 (dd, *J* = 10,04, 8,03 Hz, 1 H), 4,12 - 4,44 (m, 1 H), 7,05 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 7,24 - 7,54 (m, 1 H), 8,10 (d, *J* = 5,52 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,84 min, [M+H]⁺ 301,3.

Intermedio 181: (R)-5-(6,6-dimetilmorfolin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



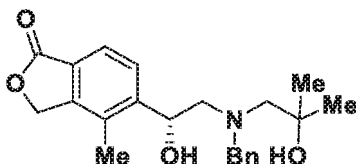
Producto intermedio **181A-I: (R)-5-(1-hidroxi-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)etil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona**



El **Intermedio 181A-I** se preparó (1,00, 34,70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 164A-I** y partiendo del **Intermedio 1-I** (1,00 g, 5,26 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,00 g, 11,22 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 - 1,19 (m, 6 H), 2,21 - 2,32 (s, 3 H), 2,60 - 2,67 (m, 2 H), 2,70 - 2,75 (m, 2 H), 4,14 - 4,31 (m, 1 H), 4,97 - 5,12 (m, 1 H), 5,34 - 5,40 (m, 2 H), 5,42 - 5,48

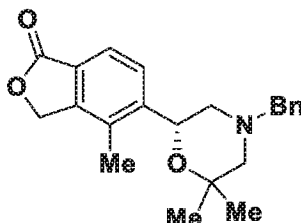
(m, 1H), 7,53-7,80 (m, 2 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,57 min, [M+H] 280,0.

Intermedio 181B-I: (*R*)-5-(2-(bencil(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-hidroxi-etil)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona



El **Intermedio 181B-I** se preparó (1,30 g, 38,30 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4** y partiendo del **Intermedio 181A-I** (2,00 g, 7,16 mmol) y benzaldehído (0,91 g, 8,59 mmol). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,78 min, [M+1] 370.

Intermedio 181C-I: (*R*)-5-(4-bencil-6,6-dimetilmorfolin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona

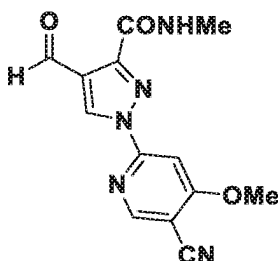


El **Intermedio 181C-I** se preparó (0,45 g, 26,90 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 164-I** y partiendo del **Intermedio 181B-I** (1,30 g, 3,52 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 1,88 - 2,01 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,75 - 2,97 (m, 1 H), 3,43 - 3,66 (m, 2 H), 4,97 - 5,15 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,33 - 7,35 (m, 5 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,67 min, [M+1] 352,4.

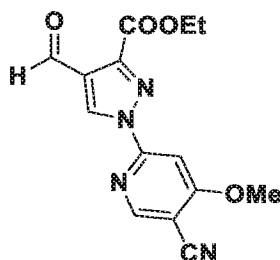
Intermedio 181-1:

Una solución del **Intermedio 181B-I** (0,40 g, 1,14 mmol) en una mezcla de MeOH (40 ml) y THF (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió Pd al 10 %/C (0,100 g, 0,09 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (50 ml) y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 181-I** (0,350 g, 99,00 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,50 - 2,57 (m, 2 H), 2,68 - 2,71 (m, 1 H), 2,95 (dd, *J* = 12,80, 2,26 Hz, 1 H), 4,97 (dd, *J* = 10,54, 2,51 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,50 - 7,80 (m, 2 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,81 min, [M+1] 262,4.

Intermedio 182: 1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxamida

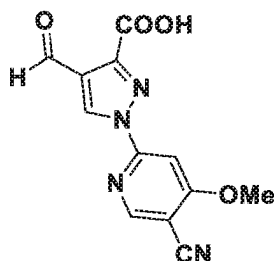


Intermedio 182A: 1-(5-Ciano-4-metoxipiridin-2-il)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El **Intermedio 182A** se preparó (0,50 g, 21,05 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo (1,00 g, 5,93 mmol) y 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,49 g, 8,90 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (d, *J* = 7,60 Hz, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,43 (c, *J* = 7,20 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,11 min, [M+1] 301,4.

Intermedio 182B: ácido 1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxílico

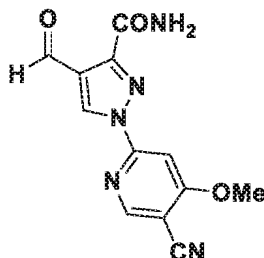


A una solución del **Intermedio 182A** (0,30 g, 0,99 mmol) en una mezcla de agua (5 ml) y THF (15 ml) se le añadió LiOH (0,48 g, 1,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua (30 ml), se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 182B** (0,30 g, 56,30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,11 (s, 3 H), 7,65 (s, 1H), 8,73 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), (1 protón intercambiable de H no observado). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,03 min, [M+1] 273,1.

Intermedio 182:

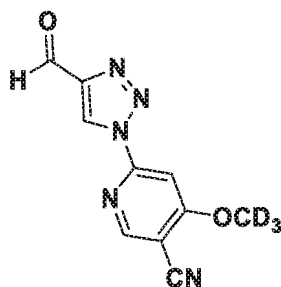
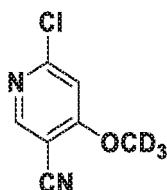
A una solución en agitación del **Intermedio 182B** (0,10 g, 0,37 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron HATU (280 mg, 0,74 mmol) y metanamina HCl (0,12 g, 1,84 mmol) seguido de TEA (0,26 ml, 1,84 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 182** (0,20 g, 51,50 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,87 min, [M+1] 286,4. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 183: 1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxamida



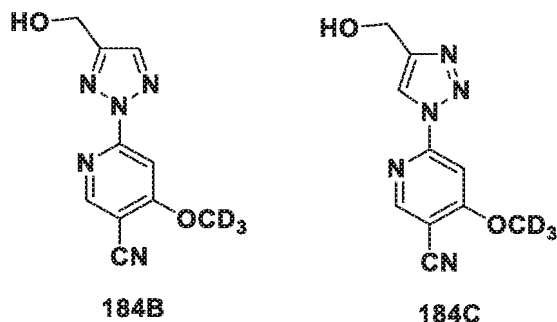
El **Intermedio 183** se preparó (0,30 g, 15,05 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 182** y partiendo del **Intermedio 182B** (0,20 g, 0,74 mmol) y cloruro de amonio (0,39 g, 7,35 mmol). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,78 min, [M+1] 272. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 184: 6-(4-formil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(metoxi-*d*3)nicotinonitrilo

**Intermedio 184A: 6-cloro-4-(metoxi-d3)nicotinonitrilo**

A una solución en agitación de CD₃OD (0,20 ml, 5,78 mmol) y NaH (0,116 g, 2,89 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 4,6-dicloronicotinonitrilo (1,00 g, 5,78 mmol) en DMA (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 0-100 %/n-hexano)) para obtener el **Intermedio 184A** (0,25 g, 25,20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,09 min, [M+1] 173,1.

Intermedio 184B: 6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-(metoxi-d3)nicotinonitrilo e Intermedio 184C: 6-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(metoxi-d3)nicotinonitrilo

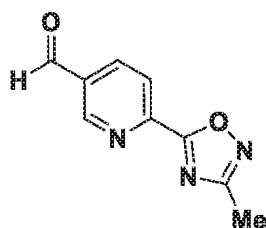


El **Intermedio 184B y 184C** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 184A** (0,22 g, 1,28 mmol) y el **Intermedio 28A** (0,25 g, 2,56 mmol). El primer compuesto eluido designado como **Intermedio 184B**, se obtuvo (0,12 g, 40,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,68 (s, 2 H), 5,50 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,70 min, [M+1] 235,5. El segundo compuesto eluido designado como **Intermedio 184C**, se obtuvo (0,06 g, 19,98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,63 (s, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,70 min, [M+1] 235,5.

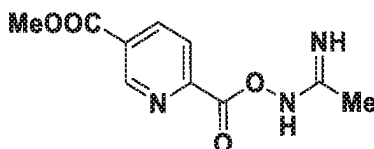
Intermedio 184:

El **Intermedio 184** se preparó (0,05 g, 99,90 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 184B** (0,05 g, 0,21 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,18 g, 0,43 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,01 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 185: 6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinaldehído



Intermedio 185A: 6-(((1-aminoetil)amino)oxi)carbonil)nicotinato de metilo

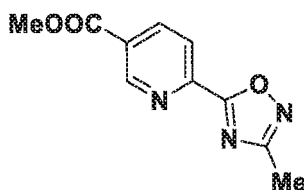


5

A una solución de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico (0,60 g, 3,31 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,580 ml, 6,62 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente 1 h. La reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en THF (20 ml) y se añadió TEA (2,31 ml, 16,56 mmol) seguido de (*E*)-*N*'-hidroxiacetimidamida (0,37 g, 4,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 0-100 %/*n*-Hexano)) para obtener el **Intermedio 185A** (0,18 g, 22,72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,83 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 6,47 (s a, 2 H), 8,29 (dd, *J* = 0,80, 8,40 Hz, 1 H), 8,42 (dd, *J* = 2,00, 8,00 Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,61 min, [M+1] 238,1.

15

Intermedio 185B: 6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)nicotinato de metilo



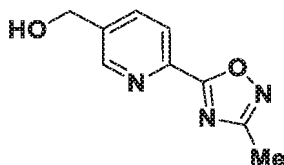
20

A una solución en agitación del **Intermedio 185** (0,15 g, 0,63 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (1,26 ml, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-12 g, EtOAc al 0-40 %/*n*-hexano) para obtener el **Intermedio 185B** (0,14 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 8,26 (dd, *J* = 0,80, 8,40 Hz, 1 H), 8,49 (dd, *J* = 2,00, 8,00 Hz, 1 H), 9,38 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,93 min, [M+1] 220,1.

25

30

Intermedio 185C: (6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)metanol



El **Intermedio 185C** se preparó (0,10 g, 96,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 185B** (0,12 g, 0,55 mmol) y NaBH₄ (0,04 g, 1,00 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,44 (s, 3 H), 4,65 (d, *J* = 5,60, 2 H), 5,54 (d, *J* = 5,60 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 6,80 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 0,74 min, [M-H] 192,2.

35

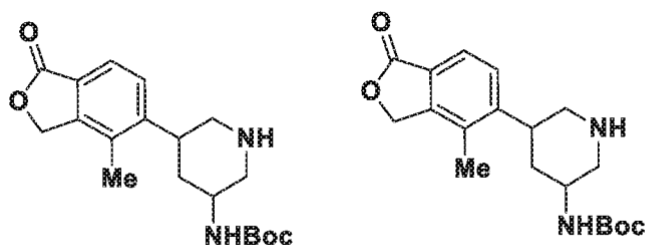
40

Intermedio 185:

El **Intermedio 185** se preparó (0,10 g, 39,00 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 185C** (0,07 g, 0,37 mm) y peryodinato de Dess-

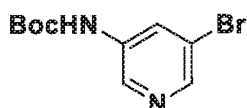
Martin (0,31 g, 0,73 mmol). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 0,78 min, [M+1] 190,0. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 186A y 186B: (5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



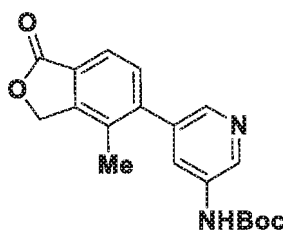
Diastereómero-I (186A) Diastereómero-I (186B)

Intermedio 186C: (5-bromopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución en agitación de sal HCl del ácido 5-bromonicotínico (4,00 g, 19,80 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió TEA (13,80 ml, 99 mmol) seguido de difenilfosforil azida (6,54 g, 23,76 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C después de la adición de *t*-butanol (25 ml), durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío, se diluyó con una solución al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 40-80 %/*n*-hexano)) para obtener el **Intermedio 186C** (4,00 g, 74,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 (s, 9 H), 8,17 (s, 1 H), 8,29 (d, *J* = 1,60 Hz, 1 H), 8,56 (d, *J* = 1,60 Hz, 1 H), 9,82 (s, 1 H). LCMS (*Método-L*): tiempo de retención 1,32 min, [M+2] 274,7.

Intermedio 186D: (5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



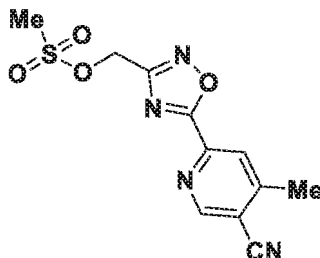
A una solución en agitación del **Intermedio 186C** (4,00 g, 14,65 mmol) en una mezcla de dioxano (100 ml) y agua (10 ml) se le añadieron el **Intermedio 2B** (4,82 g, 17,57 mmol) y Cs₂CO₃ (9,54 g, 29,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,86 g, 0,73 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 0-40 %/*n*-Hexano)) para obtener el **Intermedio 186D** (5,00 g, 94,00 %) en forma de un sólido de color pardo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 (s, 9 H), 2,22 (s, 3 H), 5,47 (s, 2 H), 7,47 (d, *J* = 7,60 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 7,60 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 2,00 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), (1 protón intercambiable de H no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,12 min, [M+1] 341,5.

Intermedio 186A y 186B:

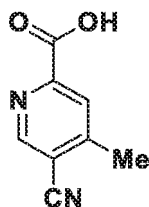
El **Intermedio 186** se preparó en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 118A** y partiendo del **Intermedio 186D** (5,00 g, 14,69 mmol). Se separaron dos diastereómeros por SFC [Chiralpak ADH (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH₄OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,2 ml/min, Temperatura: 27 °C, UV: 210 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 4,08 min), designado como **Intermedio 186A: Dia-I**, se obtuvo (0,15 g, 2,96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,45 - 1,50 (m, 1 H), 1,81 - 1,96 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,40 - 2,45 (m, 2 H), 2,78 - 2,89 (m, 1 H), 2,94 - 3,11 (m, 2 H), 3,36 - 3,50 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,73 - 6,75 (m, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H). (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,84 min, [M+1] 347,6. El segundo

compuesto eluido (tiempo de retención 7,99 min), designado como **Intermedio 186B: Dia-II**, se obtuvo (0,12 g, 2,37 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,45 - 1,50 (m, 1 H), 1,81 - 1,96 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,40 - 2,45 (m, 2 H), 2,78 - 2,89 (m, 1 H), 2,94 - 3,11 (m, 2 H), 3,36 - 3,50 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,73-6,75 (m, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,86 min, [M+1] 347,6.

Intermedio 187: metanosulfonato de (5-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo

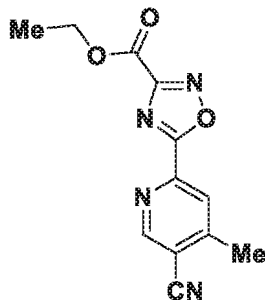


Intermedio 187A: ácido 5-ciano-4-metilpicolínico



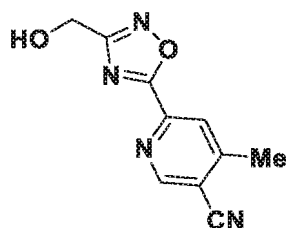
El **Intermedio 187A** se preparó (0,70 g, 76,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 182B** y partiendo del 5-ciano-4-metilpicolinato de metilo (1,00 g, 5,68 mmol) y LiOH (0,27 g, 11,35 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), (1 protón intercambiable de H no observado). LCMS: (*Método-I*) tiempo de retención: 0,41 min, [M+1]: 163,3.

Intermedio 187B: 5-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada del **Intermedio 187A** (0,70 g, 4,32 mmol) en EtOAc (25 ml) se le añadieron TEA (2,41 ml, 17,27 mmol), (Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (0,07 g, 5,18 mmol) seguido de anhídrido 1-propanofosfónico (5,49 g, 8,63 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 35 %/n-Hexano) para obtener el **Intermedio 187B** (0,50 g, 44,90 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,51 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 2,66 - 2,77 (s, 3 H), 4,59 (c, *J* = 7,36 Hz, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 1,39 min, [M+H] 259,3.

Intermedio 187C: 6-(3-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-metilnicotinonitrilo

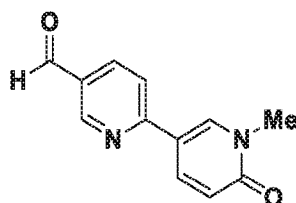


El **Intermedio 187C** se preparó (0,25 g, 42,70 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 187B** (0,70 g, 2,71 mmol) y NaBH₄ (0,20 g, 5,42 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 4,67 (d, *J* = 4,60 Hz, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 0,74 min, [M-H] 217,0.

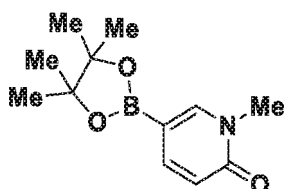
Intermedio 187:

El **Intermedio 187** se preparó (0,15 g, 6,61 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59** y partiendo del **Intermedio 187C** (0,25 g, 1,16 mmol) y cloruro de mesilo (0,09 ml, 1,16 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 5,01 (s, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,76 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,08 min, [M+1] 295,2.

Intermedio 188: 1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-carbaldehído



Intermedio 188A: 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona

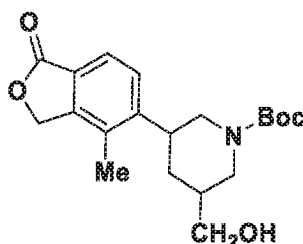


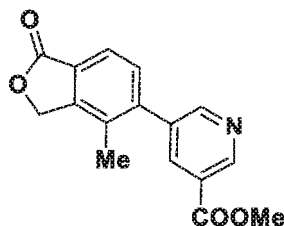
El **Intermedio 188A** se preparó (0,75 g, 60,00 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2B** y partiendo de 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,10 g, 0,53 mmol). LCMS (*Método-H*): tiempo de retención 1,08 min, [M+1] 252,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 188:

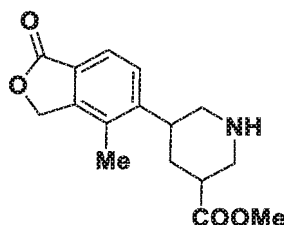
El **Intermedio 188** se preparó (0,25 g, 24,27 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 188A** (0,61 g, 3,27 mmol) y 6-bromonicotinaldehído. LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,55 min, [M+1] 215. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Compuesto intermedio 189-1, II, III y IV: 3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

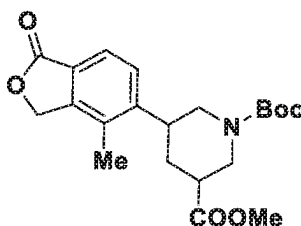


Intermedio 189A: 5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)nicotinato de metilo

5 El **Intermedio 189A** se preparó (1,30 g, 63,00 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 2C** y partiendo del **Intermedio 2B** (2,00 g, 7,30 mmol) y 5-bromonicotinato de metilo (1,50 g, 6,90 mmol). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 7,43 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,68 min, $[\text{M}+1]$ 284,1.

Intermedio 189B: 5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-3-carboxilato de metilo

15 El **Intermedio 189B** se preparó (1,30 g, 98,00 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 118A** y partiendo del **Intermedio 189A** (1,30 g, 4,59 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,97 - 2,06 (m, 1 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,68 - 2,73 (m, 1 H), 2,75 - 2,81 (m, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 1 H), 2,97 - 3,08 (m, 1 H), 3,11 - 3,23 (m, 1 H), 3,28 - 3,35 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,52 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,65 min, $[\text{M}+1]$ 290,1.

Intermedio 189C: 3-metil 5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1,3-di-carboxilato de 1-(terc-butilo)

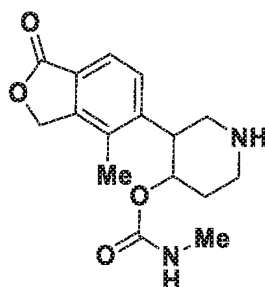
25 El **Intermedio 189C** se preparó (1,00 g, 70,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 154A-I** y partiendo del **Intermedio 189B** (1,30 g, 4,50 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,97 - 2,06 (m, 1 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,68 - 2,73 (m, 1 H), 2,75 - 2,81 (m, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 1 H), 2,97 - 3,08 (m, 1 H), 3,11 - 3,23 (m, 1 H), 3,28 - 3,35 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 7,52 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,28 min, $[\text{M}+1]$ 390,3.

Compuesto intermedio 189-1, II, III y IV:

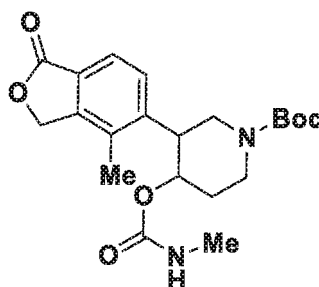
35 A una solución en agitación del **Intermedio 189C** (2,00 g, 5,14 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución 2 M de LiBH_4 in THF (12,84 ml, 25,70 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución al 10 % de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El racemato se separó en los enantiómeros individuales por SFC [Chiralpak ADH (250 x 4,6 mm) 5 micrómetros; NH_4OH al 0,2 % en MeOH, Flujo: 1,2 ml/min, Temperatura: 27 °C, UV: 210 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 6,12 min), designado como **Intermedio 189-I**, se obtuvo (0,12 g, 6,50 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,70 - 1,79 (m, 1 H), 1,77 (s a, 1 H), 1,80 (s a, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,64 - 2,78 (m, 1 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,39 - 3,47 (m, 3 H), 4,00 (s a, 1 H), 4,20 (s a, 1 H), 4,70 (s a, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,30 Hz, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,04 min, $[\text{M}+1]$

362,4. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 6,37 min), designado como **Intermedio 189-II**, se obtuvo (0,04 g, 2,16 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,70 - 1,79 (m, 1 H), 1,80 - 1,86 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,64 - 2,78 (m, 1 H), 2,96 - 2,99 (m, 1 H), 3,39 - 3,47 (m, 3 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 3,94 - 4,16 (m, 1 H), 4,63 (s a, 1 H), 5,40 - 5,44 (m, 2 H), 7,48 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,07 min, $[\text{M}+1]$ 362,4. El tercer compuesto eluido (tiempo de retención 7,77 min), designado como **Intermedio 189-III**, se obtuvo (0,08 g, 4,33 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,77 - 1,92 (m, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,64 - 2,78 (m, 1 H), 3,05 - 3,20 (m, 2 H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,80 - 4,00 (m, 2 H), 4,55 (s a, 1 H), 5,4 (s, 2 H), 7,50 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,04 min, $[\text{M}+1]$ 362,4. El cuarto compuesto eluido (tiempo de retención 8,38 min), designado como **Intermedio 189-IV**, se obtuvo (0,03 g, 1,62 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,77 - 1,92 (m, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,64 - 2,78 (m, 1 H), 3,05 - 3,20 (m, 2 H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,80 - 4,00 (m, 2 H), 4,55 (s a, 1 H), 5,4 (s, 2 H), 7,50 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,07 min, $[\text{M}+1]$ 362,4.

Intermedio 190: metilcarbamato de 3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-4-ilo



Intermedio 190A: 3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-((metilcarbamoil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

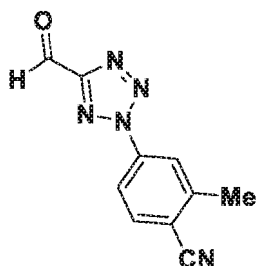
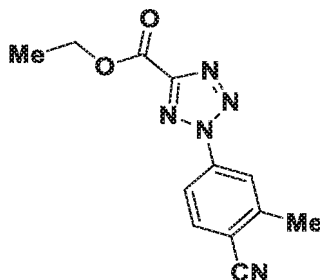


A una solución en agitación del **Intermedio 52A** (0,30 g, 0,86 mmol) en THF (25 ml) se le añadió NaH (41,6 mg, 1,73 mmol) seguido de CDI (0,21 g, 1,30 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió clorhidrato de metilamina (0,23 g, 3,46 mmol) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 0-80 %/*n*-Hexano)) para obtener el **Intermedio 190A** (0,15 g, 43,00 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,77 - 3,17 (m, 3 H), 3,69 - 3,95 (m, 1 H), 3,98 - 4,19 (m, 2 H), 5,07 - 5,30 (m, 1 H), 5,40 (d, $J = 5,02$ Hz, 2 H), 6,57 - 6,90 (m, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,16 min, $[\text{M}-56]$ 349,5.

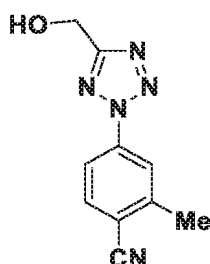
Intermedio 190:

El **Intermedio 190** se preparó (0,80 g, 0,55 mmol), usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 38-I** y partiendo del **Intermedio 190A** (0,15 g, 0,37 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,77 - 3,17 (m, 3 H), 3,69 - 3,95 (m, 1 H), 3,98 - 4,19 (m, 2 H), 5,07 - 5,30 (m, 1 H), 5,40 (d, $J = 5,02$ Hz, 2 H), 6,57 - 6,90 (m, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,44 min, $[\text{M}+1]$ 305,5.

Intermedio 191: 4-(5-formil-2H-tetrazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo

**Intermedio 191A: 2-(4-ciano-3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo**

A una solución agitada de 4-amino-2-metilbenzonitrilo (1,00 g, 7,57 mmol) en una mezcla de EtOH (10 ml) y agua (10 ml) a 0 °C se le añadieron HCl conc. (4,60 ml, 151 mmol) y nitrito sódico (1,04 g, 15,13 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 minutos a 0 °C. En otro matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron EtOH (20 ml) y bencenosulfonohidrazida (1,30 g, 7,57 mmol) seguido de 2-oxoacetato de etilo (1,545 g, 15,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener (*E*)-2-(2-(fenilsulfonil)hidrazono)acetato de etilo, que se disolvió en piridina (12,24 ml, 15 mmol) y se añadió a la mezcla de reacción que contenía el primer lote de la reacción (diazotización). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-24 g, EtOAc al 35-55 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 191A** (0,15 g, 7,71 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,48 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 4,55 (c, *J* = 6,90 Hz, 2 H), 8,0 (d, *J* = 8,40 Hz, 1 H), 8,22 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 1,60 min, [M+H]⁺ 258,1.

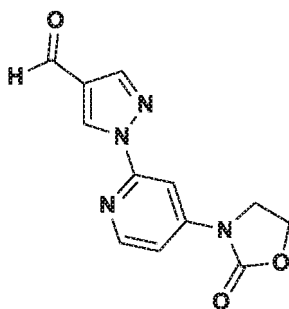
Intermedio 191B: 4-(5-(hidroximetil)-2H-tetrazol-2-il)-2-metilbenzonitrilo

El **Intermedio 191B** se preparó (0,12 g, 83,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 191A** (0,15 g, 0,58 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 4,81 (d, *J* = 6,00 Hz, 2 H), 5,81 (t, *J* = 6,00 Hz, 1 H), 8,09 (s, 2 H), 8,25 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 0,97 min, [M+H]⁺ 216,4.

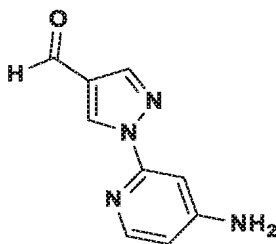
Intermedio 191:

El **Intermedio 191** se preparó (0,08 g, 67,30 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 191B** (0,12 g, 0,56 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,35 g, 0,84 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 8,11 - 8,16 (m, 1 H), 8,18 (d, *J* = 2,51 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 0,87 min, [M-H]⁻ 212,0.

Intermedio 192: 1-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

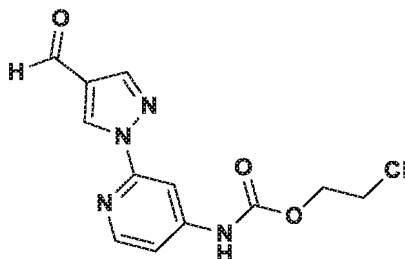


Intermedio 192A: 1-(4-aminopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



El **Intermedio 192A** se preparó (0,40 g, 26,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 6** y partiendo de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,80 g, 8,33 mmol) y 2-bromopiridin-4-amina (1,44 g, 8,33 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,49 - 6,53 (m, 3 H), 7,12 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 5,52 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 1,00 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,73 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 189,1.

Intermedio 192B: (2-(4-formil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)carbamato de 2-cloroetilo

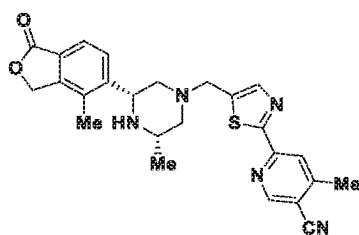


El **Intermedio 192B** se preparó (0,20 g, 43,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 76A** y partiendo del **Intermedio 192A** (0,30 g, 1,60 mmol) y cloroformiato de 2-cloroetilo (0,27 g, 1,91 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,89 - 3,93 (m, 2 H), 4,41 - 4,45 (m, 2 H), 7,47 (dd, J = 5,52, 2,01 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 6,02 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 10,66 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,92 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 295.

Intermedio 192:

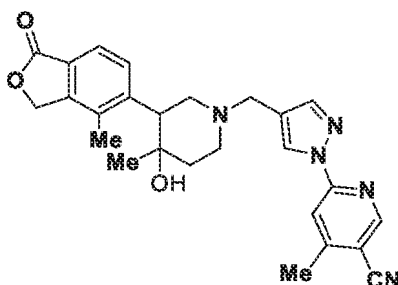
El **Intermedio 192** se preparó (0,10 g, 56,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 76B** y partiendo del **Intermedio 192B** (0,15 g, 0,51 mmol) y NaH (0,02 g, 1,018 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,16 (dd, J = 8,93, 6,97 Hz, 2 H), 4,50 - 4,55 (m, 2 H), 7,52 (dd, J = 5,75, 2,08 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,47 (d, J = 5,87 Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,20 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 259,1.

Ejemplo 113-I: 4,4-metil-6-(5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)nicotinonitrilo.



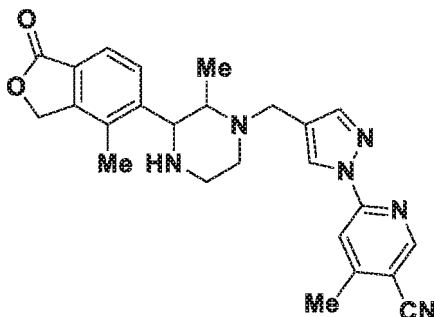
El **Ejemplo 113-I** se preparó (0,02 g, 32,30 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23B** y partiendo del **Intermedio 55-I** (0,20 g, 0,47 mmol) y el **Intermedio 53** (0,26 g, 0,98 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,60 (s a, 2 H), 2,84 (s a, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,71 - 3,96 (m, 2 H), 4,16 (s a, 1 H), 5,37 (s a, 2H), 7,65 (m, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC (*Método-S*): tiempo de retención 1,69 min, [M+H] 460,2, pureza: 100 %. (*Método-R*): tiempo de retención 1,25 min, [M+H] 460,2, pureza: 96,09 %.

Ejemplo 114-I: 6-(4-((4-hidroxi-4-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



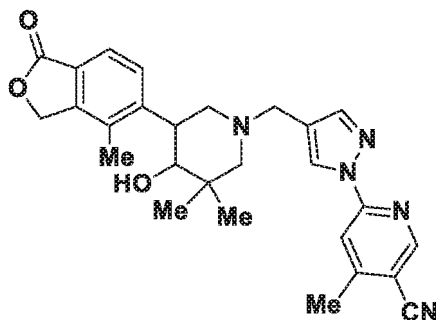
El **Ejemplo 114-I** se preparó usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 72** (0,02 g, 0,919 mmol) y el **Intermedio 6** (0,02 g, 0,707 mmol). El racemato se separó en los enantiómeros individuales por SFC [Luxcellulose-2 (250 x 21,5 mm) 5 micrómetros; DEA al 0,1 % en IPA + ACN (10:90), Flujo: 1,0 g/min. Temperatura: 30 °C, UV: 235 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 7,34 min), designado como **Ejemplo 114-I**, se obtuvo (0,01 g, 3,86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 1,62 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 1,79 (td, *J* = 12,80, 4,3 Hz, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 4 H), 2,64 - 2,60 (m, 1 H), 2,71 (d, *J* = 10,80 Hz, 1 H), 3,12 (dd, *J* = 11,20, 3,4 Hz, 1 H), 3,58 - 3,50 (m, 2 H), 4,34 (s a, 1 H), 5,45 - 5,23 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 7,80 Hz, 1 H), 7,88 - 7,75 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). HPLC/LCMS (*Método-R*): tiempo de retención 1,14 min, [M+H] 458,2, pureza: 100 %. (*Método-S*): tiempo de retención 1,46 min, [M+H] 458,2, pureza: 100 %. Pureza quiral (*Método-XXVIII*): tiempo de retención 7,34 min, 100 % de ee.

Ejemplo 115-I: 4-metil-6-(4-((2-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo



El **Ejemplo 115-I** se preparó (0,01 g, 5,86 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 71-I** (0,15 g, 0,61 mmol) y el **Intermedio 6** (0,10 g, 0,47 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,67 (d, *J* = 6,10 Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,66 (d, *J* = 10,80 Hz, 1 H), 3,08 - 2,86 (m, 3 H), 3,17 (d, *J* = 5,10 Hz, 1 H), 3,61 (s a, 2 H), 4,31 (s a, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,66 (s, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC (*Método-R*): retención 1,04 min, [M+H] 443,2, pureza: 98,77 %. (*Método-S*): tiempo de retención 1,46 min, [M+H] 443,2, pureza: 98,63 %. Pureza quiral (*Método-V*): tiempo de retención 7,99 min, 97,93 % de ee.

Ejemplo 116-1: 6-(4-((4-hidroxi-3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

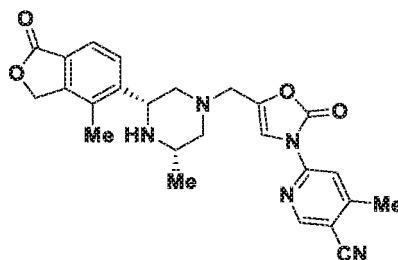


5

El **Ejemplo 116-I** se preparó (0,01 g, 15,60 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Ejemplo 1-I** y partiendo del **Intermedio 73-I** (0,02 g, 0,92 mmol) y el **Intermedio 6** (0,03 g, 0,14 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,90 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,24 (s, 1 H), 2,03 (t, $J = 11,10$ Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,64 - 2,56 (m, 4 H), 2,78 (d, $J = 10,30$ Hz, 1 H), 3,29 (d, $J = 4,20$ Hz, 1 H), 3,54 - 3,38 (m, 3 H), 4,42 (d, $J = 6,10$ Hz, 1 H), 5,44 - 5,29 (m, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). HPLC/LCMS (*Método-R*): tiempo de retención 1,12 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 472,3, pureza: 96,20 %. (*Método-S*): tiempo de retención 1,82 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 472,3, pureza: 94,72 %. Pureza quiral (*Método-V*): tiempo de retención 4,17 min, 100 % de ee.

10

Ejemplo 117-I: 4-metil-6-(5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxooxazol-3(2H)-il)nicotinonitrilo



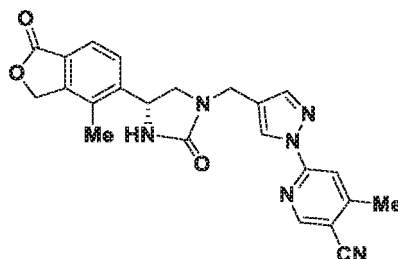
El **Ejemplo 117-I** se preparó (0,02 g, 21,10 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo del **Intermedio 75** (0,07 g, 0,204 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,05 g, 0,245 mmol). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,04 (d, $J = 6,10$ Hz, 3 H), 1,24 (s, 1 H), 1,95 - 1,74 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,61 - 2,53 (m, 3 H), 2,83 (d, $J = 10,3$ Hz, 2 H), 2,96 (s, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 4,16 (d, $J = 9,00$ Hz, 1 H), 5,46 - 5,30 (m, 2 H), 7,66 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H), 8,24 - 8,15 (m, 1 H), 8,84 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-R*): tiempo de retención 0,93 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 460,2, pureza: 97,01 %. (*Método-S*): tiempo de retención 1,42 min, $[\text{M}+\text{H}]$ 460,2, pureza: 95,11 %.

20

25

Ejemplo 118-I: (R)-4-metil-6-(4-((4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo

30

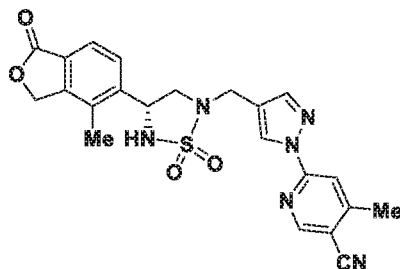


A una solución en agitación del **Intermedio 131-I** (0,05 g, 0,12 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TEA (0,03 ml, 0,25 mmol) seguido de CDI (0,03 g, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC [XBridge C18 (19 x 150 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: TFA al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente: 10-40 % de B durante 25 minutos, Flujo: 15 ml/min, tiempo de retención 13,72 min, UV: 240 nm] para obtener el **Ejemplo 118-I** (0,012 g, 20,41 %). ^1H RMN (400 MHz,

35

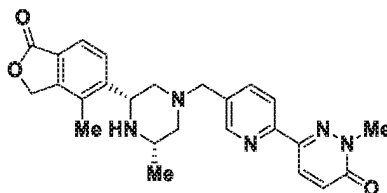
DMSO- d_6) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,93 (dd, J = 8,93, 6,48 Hz, 1 H), 3,87 (t, J = 8,93 Hz, 1 H), 4,13 - 4,34 (m, 2 H), 5,06 (t, J = 7,09 Hz, 1 H), 5,31 - 5,45 (m, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). LCMS/HPLC (*Método-S*): tiempo de retención 1,60 min, [M+H] 429,1, pureza: 96,70 %. (*Método-R*): tiempo de retención 1,61 min, [M+H] 429,1, pureza: 97,92 %. Pureza quiral (*Método-XVIII*): tiempo de retención 13,72 min, 95,00 % de ee.

Ejemplo 119-I: (*R*)-4-metil-6-(4-((4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo.



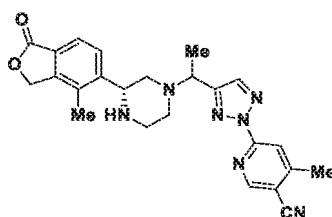
A una solución en agitación del **Intermedio 131-I** (0,06 g, 0,15 mmol) en piridina (0,50 ml) se le añadió sulfamida (0,30 g, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 125 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC [Sunfire OBD-C18 (30 x 250 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: Acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente: 20-50 % de B durante 12 minutos, Flujo: 25 ml/min, tiempo de retención 17,55 min, UV: 240 nm] para obtener el **Ejemplo 119-I** (0,02 g, 24,55 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,94 (dd, J = 9,90, 7,70 Hz, 1 H), 3,92 - 4,08 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 14,43 Hz, 1 H), 5,11 (c, J = 7,42 Hz, 1 H), 5,30 - 5,43 (m, 2 H), 7,65 - 7,78 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 7,09 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), LCMS/HPLC (*Método-S*): tiempo de retención 1,42 min, [M+H] 465,1, pureza: 100 %. (*Método-R*): tiempo de retención 1,41 min, [M+H] 465,1, pureza: 100 %. [M+H] 465,1, Pureza quiral (*Método-XVIII*): tiempo de retención 17,55 min, 97,25 % de ee.

Ejemplo 120-I: 2-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona



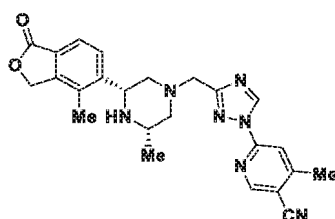
El **Ejemplo 120-I** se preparó (0,02 g, 11,00 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 23B** y partiendo del **Intermedio 96-I** (0,15 g, 0,36 mmol) y el **Intermedio 102** (0,01 g, 0,36 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, J = 5,90 Hz, 3 H), 1,68 - 1,82 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,76 (t, J = 10,00 Hz, 2 H), 2,99 (s, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,17 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 5,27 - 5,46 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,20 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC (*Método-S*): tiempo de retención 1,17 min, [M+H] 446,2, pureza: 100 %. (*Método-R*): tiempo de retención 0,60 min, [M+H] 446,2, pureza: 99,60 %. Pureza quiral (*Método-XI*): tiempo de retención 12,50 min, 100 % de ee.

Ejemplo 121-I: 4-metil-6-(4-(1-((*R*)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (*Dia-I:Ena-I*) y **Ejemplo 121-I:** 4-metil-6-(4-(1-((*R*)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (*Dia-II:Ena-I*),



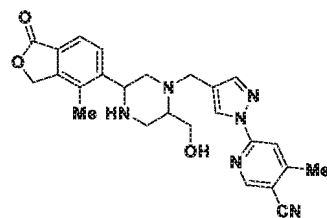
A una solución en agitación del **Intermedio 101** (0,100 g, 0,325 mmol) en ACN (6 ml) se le añadió el **Intermedio 2-I** (0,08 g, 0,36 mmol) seguido de K_2CO_3 (0,09 g, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con ACN (20 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC [Sunfire OBD (250 x 30 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: Acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 30-100 % de B durante 15,5 minutos, tiempo de retención - 12,07, UV: 254 nm] para obtener el racemato, que se separó en dos enantiómeros individuales por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Chiralpak OJ-H (250 x 21 mm) 5 micrómetros; NH_4OH al 0,2 % en MeOH + ACN (1:1), Flujo: 70,0 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 290 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 5,9 min), designado como **Ejemplo 121-I**, se obtuvo (0,02 g, 12,20 %) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,43 (d, $J = 7,00$ Hz, 3 H), 1,87 (t, $J = 10,30$ Hz, 1 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,75 (d, $J = 11,00$ Hz, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 2 H), 2,99 (s a, 1 H), 4,07 (d, $J = 7,00$ Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,61 (d, $J = 8,00$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,00$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). HPLC (*Método-P*): tiempo de retención 7,92 min, pureza: 97,9 %. (*Método-Q*): tiempo de retención 6,98 min, pureza: 98,0 %. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,73 min, $[M+H]^+$ 444,2. Pureza quiral (*Método-XX*): tiempo de retención 4,79 min, 99,5 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 7,70 min), designado como **Ejemplo 121-II**, se obtuvo (0,02 g, 12,90 %) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,43 (d, $J = 7,00$ Hz, 3 H), 1,87 (t, $J = 10,30$ Hz, 1 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,75 (d, $J = 11,00$ Hz, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 2 H), 2,99 (s a, 1 H), 4,07 (d, $J = 7,00$ Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,61 (d, $J = 8,00$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,00$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). HPLC (*Método-P*): tiempo de retención 7,83 min, pureza: 98,20 %. (*Método-Q*): tiempo de retención 7,02 min, pureza: 98,8 %. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,84 min, $[M+H]^+$ 444,2. Pureza quiral (*Método-XX*): tiempo de retención 6,34 min, 98,60 % de ee.

Ejemplo 122-I: 4-metil-6-(3-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinonitrilo



El **Ejemplo 122-1** se preparó (0,02 g, 28,40 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 20** y partiendo del **Intermedio 97** (0,03 g, 0,09 mmol) y 6-bromo-4-metilnicotinonitrilo (0,02 g, 0,110 mmol). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,21 - 1,35 (m, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,59 - 2,70 (m, 4 H), 3,14 - 3,26 (m, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,78 (s a, 1 H), 5,38 - 5,56 (m, 2 H), 7,80 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 1 H), 8,92 - 8,99 (m, 1 H), 9,59 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC (*Método-S*): tiempo de retención 1,86 min, $[M+H]^+$ 444,2, pureza: 96,60 %. (*Método-R*): tiempo de retención 1,19 min, $[M+H]^+$ 444,2, pureza: 93,30 %. Pureza quiral (*Método-VIII*): tiempo de retención 4,64 min, 100 % de ee.

Ejemplo 123-I: 6-(4-((2-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Dia-I:Ena-I) y Ejemplo 123-II: 6-(4-((2-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Dia-I:Ena-II)



A una solución de **103 (Diastereómero I)** (0,06 g, 0,23 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió el **Intermedio 104** (0,08 g, 0,34 mmol) seguido de K_2CO_3 (0,13 g, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó ACN (20 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC [Intersil ODS (250 x 20 mm) 5 micrómetros; Disolvente A: Acetato de amonio 10 mM; Disolvente B: Acetonitrilo, Gradiente: 20-100 % de B durante 16 minutos, tiempo de retención: 11,8, UV: 220] para obtener la mezcla racémica, que se separó en dos enantiómeros individuales por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Lux amylose-2 (250 x 21 mm) 5 micrómetros; NH_4OH al 0,2 % en MeOH + Acetonitrilo (1:1), Flujo: 70,0 ml/min. Temperatura: 30 °C, UV: 240 nm]. El primer compuesto eluido (tiempo de retención 6,38), designado como **Ejemplo 123-I**, se obtuvo (0,005 g, 4,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. 1H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,84 - 1,90 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,58 (s, 4 H), 2,60 - 2,62 (m, 1 H), 2,75 (dd, J = 10,79, 2,26 Hz, 1 H), 3,13 (dd, J = 11,55, 3,01 Hz, 1 H), 3,44 - 3,49 (m, 1 H), 3,68 - 3,73 (m, 1 H), 3,78 - 3,83 (m, 1 H), 3,87 (d, J = 15,06 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,27 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,59 - 7,63 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). HPLC (*Método-P*): tiempo de retención 9,77 min, pureza: 98,80 %. (*Método-Q*): tiempo de retención 7,95 min, pureza: 97,0 %. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,55 min, [M+H] 459,2. Pureza quiral (*Método-XIII*) tiempo de retención 7,20 min, 100 % de ee. El segundo compuesto eluido (tiempo de retención 9,20 min), designado como **Ejemplo 123-II**, se obtuvo (0,005 g, 4,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,84 - 1,90 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,58 (s, 4 H), 2,60 - 2,62 (m, 1 H), 2,75 (dd, J = 10,79, 2,26 Hz, 1 H), 3,13 (dd, J = 11,55, 3,01 Hz, 1 H), 3,44 - 3,49 (m, 1 H), 3,68 - 3,73 (m, 1 H), 3,78 - 3,83 (m, 1 H), 3,87 (d, J = 15,06 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,27 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,59 - 7,63 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). HPLC (*Método-P*): tiempo de retención 9,96 min, pureza: 99,30 %. (*Método-Q*): tiempo de retención 8,13 min, pureza: 98,70 %. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,55 min, [M+H] 459,2. Pureza quiral (*Método-XIII*) tiempo de retención 10,25 min, 100 % de ee.

Los ejemplos de la **Tabla 3** se sintetizaron usando los procedimientos de los **Ejemplos 1-I a 24-I**, **81-I a 84-I** y **113-I a 123-I**.

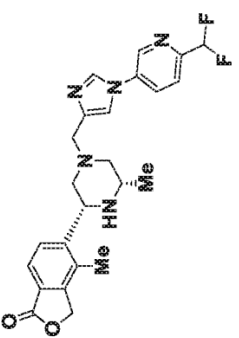
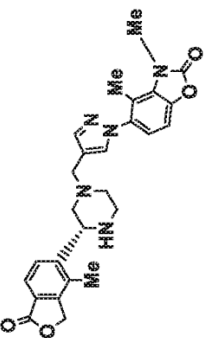
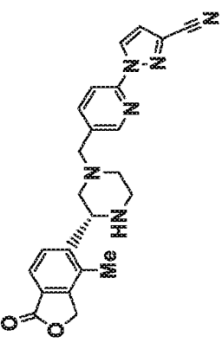
Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
125-I		6-(5-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)iazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo.	461,2	S: 1,52, 93,70 % R: 1,03, 94,16 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,60 (s a, 1 H), 1,92 (s a, 1 H), 2,15 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,32 (d, <i>J</i> = 14,20 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,76 (d, <i>J</i> = 9,40 Hz, 1 H), 2,97 (d, <i>J</i> = 11,80 Hz, 1 H), 3,08 (t, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1 H), 3,76 (s a, 1 H), 3,80 - 3,96 (m, 2 H), 4,62 (d, <i>J</i> = 5,60 Hz, 1 H), 5,26 - 5,47 (m, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,00 Hz, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,00 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H).
126-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2-metoxipiridin-4-il)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona	434,2	S: 1,20, 98,20 % R: 0,78, 99,82 % V: 5,73, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3 H), 1,78 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,84 (s a, 2 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,47 (s a, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,18 (s a, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,19 (d, <i>J</i> = 1,70 Hz, 1 H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 2,00, 6,00 Hz, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,60 Hz, 1 H), 7,73-7,88 (m, 2 H), 8,23 (d, <i>J</i> = 5,60 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
127-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona	454,2	S: 1,29, 96,29 % R: 0,72, 97,83 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (d, <i>J</i> = 6,00 Hz, 3 H), 1,64 - 1,81 (m, 2 H), 2,15 - 2,32 (m, 3 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 11,20 Hz, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 9,30 Hz, 1 H), 5,28 - 5,47 (m, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,00 Hz, 1 H), 7,72 - 7,88 (m, 2 H), 8,01 (d, <i>J</i> = 5,00 Hz, 1 H), 8,13 (d, <i>J</i> = 1,80 Hz, 1 H), 8,61-8,82 (m, 2 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -115,9.

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
128-I		4-metil-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-metil-4-((1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona	472,2	S: 1,16, 96,16 % R: 0,92, 96,93 % IX: 4,77, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, <i>J</i> = 5,60 Hz, 3H), 1,75 (s a, 2 H), 2,15 - 2,31 (m, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 8,30 Hz, 2 H), 2,99 (s a, 1 H), 3,50 (s a, 2 H), 4,19 (s a, 1 H), 5,25 - 5,49 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,60 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 2,20, 5,60 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,00 Hz, 1 H), 8,72 - 8,88 (m, 2 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -66,70.
129-I		1-(difluorometil)-4-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	470,2	S: 1,19, 94,05 % R: 0,68, 100 % XIV: 2,70, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (s a, 3 H), 1,72 (s a, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,80 (s a, 2 H), 2,85 - 3,13 (m, 1 H), 3,48 (s a, 2 H), 4,17 (s a, 1 H), 5,31 - 5,49 (m, 2 H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,00 Hz, 1 H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 2,00, 8,00 Hz, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,50 Hz, 1 H), 7,73 - 7,89 (m, 3 H), 7,89 - 8,05 (m, 1 H), 8,54 - 8,66 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -102,9.
130-I		1-(5-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilo	444,2	S: 1,31, 100 % R: 0,99, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (d, <i>J</i> = 6,40 Hz, 3 H), 1,72 - 1,88 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,85 (d, <i>J</i> = 10,80 Hz, 2 H), 2,98 (d, <i>J</i> = 10,50 Hz, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 4,16 (d, <i>J</i> = 8,30 Hz, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
131-I		1-(difluorometil)-4-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)methyl)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	470,2	S: 1,08, 100 % R: 0,77, 100 % V: 2,77, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,66 - 1,85 (m, 2 H), 2,19 - 2,33 (m, 3 H), 2,83 (d, J = 11,00 Hz, 2 H), 2,96 (s, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 4,16 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,29 - 5,45 (m, 2 H), 6,81 - 6,93 (m, 1 H), 6,97 (dd, J = 2,20, 7,80 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 1,20 Hz, 1 H), 7,55 - 7,72 (m, 1 H), 7,75 - 7,91 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado); ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -114,90.
132-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)methyl)oxazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo	445,2	S: 1,25, 97,81 % R: 0,95 95,67 % V: 4,37, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 2,16 (t, J = 11,1 Hz, 1 H), 2,21 - 2,32 (m, 4 H), 2,55 (m, 3 H), 2,80 (d, J = 11,70 Hz, 1 H), 3,08 (td, J = 3,40, 10,20 Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,72 (td, J = 5,20, 9,8 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), 5,25 - 5,46 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H).
133-I		4-metil-6-(5-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)methyl)oxazol-2-il)nicotinonitrilo	444,2	S: 1,51, 100 % R: 1,19, 98,32 % XI: 6,58 96,51 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,84 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,84 (s, 2 H), 2,97 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,17 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

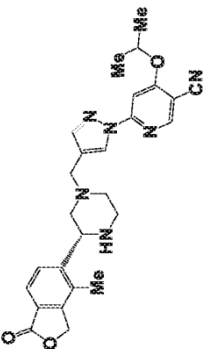
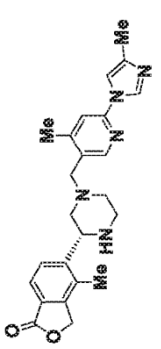
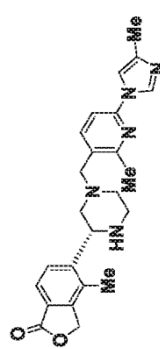
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
134-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	454,2	S: 1,15, 100 % R: 0,78, 100 % VIII: 7,80 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3 H), 1,82 (s a, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,87 (s a, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 4,18 (d, <i>J</i> = 9,00 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,72 - 7,92 (m, 3 H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 2,70, 8,60 Hz, 1 H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,50 Hz, 1 H), 9,07 (d, <i>J</i> = 2,70 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
135-I		(<i>R</i>)-3,4-dimetil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	474,1	S: 1,31, 98,71 % R: 1,02, 99,80 % XIV: 9,78, 98,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,71 - 1,80 (m, 1 H), 1,91 (s a, 1 H), 2,10 (t, <i>J</i> = 9,66 Hz, 1 H), 2,24 (d, <i>J</i> = 4,16 Hz, 6 H), 2,77-3,06 (m, 4 H), 3,41 - 3,52 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 4,06 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,56 Hz, 1 H), 7,58-7,70 (m, 2 H), 7,76 - 7,83 (m, 2 H).
136-I		(<i>R</i>)-1-(5-(3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo	415,1	S: 1,70, 98,44 % R: 1,36, 99,60 % XVIII: 11,56, 98,10 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,88 (t, <i>J</i> = 10,76 Hz, 1 H), 2,12 - 2,29 (m, 4 H), 2,71 - 2,85 (m, 2 H), 2,86 - 3,05 (m, 2 H), 3,57-3,71 (m, 2 H), 4,10 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1 H), 5,33-5,41 (m, 2 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1 H), 7,95 - 8,07 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 8,85 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
137-I		(R)-4-etoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo.	459,1	S: 1,74, 97,53 % R: 1,39, 97,64 % XVIII: 16,38, 99,23 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 (t, J = 6,97 Hz, 3 H), 1,83 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 10,03 Hz, 2 H), 2,87 - 3,07 (m, 2 H), 3,53 (s, 2H), 4,10 (s a, 1 H), 4,41 (c, J = 7,09 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
138-I		(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	433,1	S: 1,18, 100 % R: 1,00, 100 % XVIII: 13,07, 98,77 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 (t, J = 10,52 Hz, 1 H), 2,13-2,19 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,78 (dd, J = 17,12, 11,25 Hz, 2 H), 2,87-3,04 (m, 2 H), 3,61 (c, J = 13,37 Hz, 2 H), 4,03-4,14 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,21 (s a, 1 H), 7,65 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,75 - 7,85 (m, 2H), 7,89-8,01 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
139-I		(R)-5-(4-(2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	419,2	S: 1,08, 97,08 % R: 0,63, 96,86 % XVIII: 14,89, 96,79 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85 - 1,92 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,60 - 2,71 (m, 3 H), 2,78 (t, J = 9,41 Hz, 2 H), 2,85 - 3,03 (m, 2 H), 3,55 - 3,66 (m, 2 H), 4,08 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 5,36 (d, J = 3,18 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,70 - 8,80 (m, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
140-I		(<i>R</i>)-4-isopropoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	473,3	S: 1,44, 98,04 % R: 1,35, 96,80 % XIV: 7,60 99,25 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,39 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 7H), 1,80 (t, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 11,03 Hz, 2H), 2,89 (d, <i>J</i> = 11,03 Hz, 1 H), 2,96 - 3,03 (m, 1 H), 3,47-3,57 (m, 2 H), 4,07 (d, <i>J</i> = 10,07 Hz, 1 H), 5,06 (dt, <i>J</i> = 12,0, 6,0 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,00 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
141-I		(<i>R</i>)-4-metil-5-(4-((4-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	418,1	R: 0,99, 100 % S: 1,49, 99,12 % V: 6,57 99,43 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,91 (s, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,70 - 2,77 (m, 3 H), 2,85 - 2,88 (m, 1 H), 2,96 - 3,02 (m, 1 H), 3,52 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 2 H), 4,00 - 4,05 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,62 (s, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 1,22 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
142-I		(<i>R</i>)-4-metil-5-(4-((2-metil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	418,1	R: 1,01, 99,50 % S: 1,55, 99,05 % V: 6,65 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,67-2,69 (m, 1 H), 2,70 - 2,77 (m, 3 H), 2,85 - 2,92 (m, 1 H), 2,96 - 3,04 (m, 1 H), 3,48 - 3,55 (m, 2 H), 4,02 - 4,10 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 7,77 - 7,84 (m, 2 H), 8,31 - 8,42 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
143-I		(R)-4,6'-dimetoxi-5'-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo	486,1	R: 1,52, 98,06 % S: 1,98, 95,85 % V: 8,55, 98,56 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 9,90 Hz, 2 H), 2,93 - 3,03 (m, 2 H), 3,57 (d, J = 3,18 Hz, 2 H), 4,03 (s, 4 H), 4,10 - 4,16 (m, 5 H), 5,36 (d, J = 2,45 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
144-I		(R)-5-(4-((5-fluoro-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	422,1	R: 0,95, 100 % S: 1,47, 98,31 % XVIII: 14,16, 98,50 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 2 H), 2,31 - 2,34 (m, 1 H), 2,64 - 2,70 (m, 2 H), 2,73 - 2,82 (m, 2 H), 2,88-2,96 (m, 1 H), 2,97 - 3,03 (m, 1 H), 3,62 (d, J = 3,42 Hz, 2 H), 4,08 - 4,13 (m, 1 H), 5,37 (d, J = 3,42 Hz, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -130,24.
145-I		(R)-4-metil-6-(3-metil-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	443,2	R: 1,06, 96,45 % S: 1,46, 97,52 % V: 8,08, 98,28 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83 (t, J = 10,10 Hz, 1 H), 2,17 - 2,07 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,32 - 2,27 (m, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,79 (t, J = 10,6 Hz, 2 H), 2,92 - 2,84 (m, 1 H), 3,00 (d, J = 11,70 Hz, 1 H), 3,51 - 3,39 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,41-8,78 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

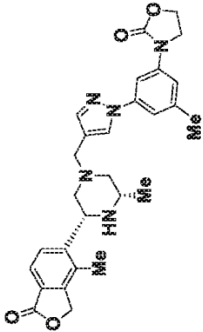
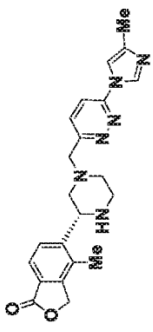
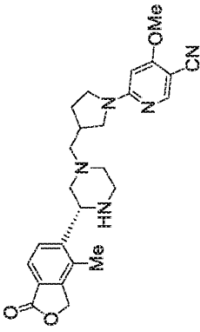
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
146-I		(R)-4-metil-6-(5-metil-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	443.2	R: 1,09, 100 % S: 1,46, 97,73 % V: 8,16, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,95 - 1,82 (m, 1 H), 2,14 (d, J = 13,00 Hz, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,82 (t, J = 10,00 Hz, 2 H), 2,91 (d, J = 14,20 Hz, 1 H), 3,04 (d, J = 11,50 Hz, 1 H), 3,54 - 3,42 (m, 2 H), 4,12 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 5,46 - 5,27 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
147-I		(R)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	472,1	R: 0,80, 95,13 % S: 1,48, 95,42 % V: 5,82, 98,48 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,35 (m, 2 H), 2,84 (d, J = 13,40 Hz, 1 H), 3,08 (s, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 3,82 - 3,69 (m, 2 H), 5,47 - 5,31 (m, 2 H), 7,76-7,70 (m, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 59,25, - 60,50, - 61,47.
148-I		(R)-5-(4-(2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	419,2	R: 0,68, 94,87 % S: 1,17, 95,02 % V: 8,32, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,93 - 1,87 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,20-2,13 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,79 (t, J = 9,70 Hz, 2 H), 2,95 - 2,86 (m, 1 H), 3,03 - 2,96 (m, 1 H), 3,64 - 3,53 (m, 2 H), 4,08 (d, J = 9,30 Hz, 1 H), 5,43 - 5,30 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,77 (s, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
149-I		(<i>R</i>)-5-(4-((4-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	434.2	R: 0,64, 100 % S: 1,08, 100 % XII: 2,71, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,94 - 1,85 (m, 1 H), 2,17 (s, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 2,78 (d, <i>J</i> = 10,30 Hz, 2 H), 2,91 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 3,01 - 2,95 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,07 (s a, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,30 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
150-I		(<i>R</i>)-5-(4-((2-(5-(difluorometil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	455.3	S: 1,23, 97,70 % R: 0,95, 99,03 % XVIII: 6,04, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,37 - 2,33 (m, 3 H), 2,59 - 2,53 (m, 2 H), 2,63 (t, <i>J</i> = 2,10 Hz, 3 H), 3,08 (d, <i>J</i> = 10,50 Hz, 2 H), 3,43 (s a, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 4,73 (s a, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 7,14 - 7,00 (m, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -110,99.
151-I		4,6-dimetil-2-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-carbonitrilo	459.2	R: 0,95, 97,35 % S: 1,19, 100 % XXV: 7,12, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, <i>J</i> = 5,60 Hz, 3 H), 1,82 (s a, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,76 - 2,66 (m, 6 H), 2,81 (s a, 2 H), 2,99 (s a, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 4,19 (s a, 1 H), 5,46 - 5,30 (m, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,60 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,30 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
152-I		3-(3-metil-5-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)oxazolidin-2-ona	502,2	S: 1,42, 100 % R: 0,90, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,50 Hz, 3 H), 1,79 - 1,64 (m, 2 H), 2,32 - 2,18 (m, 3 H), 2,43 - 2,35 (m, 3 H), 2,81 (d, J = 11,00 Hz, 2 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 4,24 - 4,03 (m, 3 H), 4,56 - 4,40 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,69 - 7,58 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,90 - 7,84 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
153-I		(<i>R</i>)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridazin-3-il)metil)pirazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	405,4	S: 1,13, 95,04 % R: 0,75, 95,90 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,73 - 2,80 (m, 2 H), 2,89-3,03 (m, 2 H), 3,85 (d, J = 5,32 Hz, 2 H), 4,05-4,10 (m, 1 H), 5,31 - 5,41 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,13 Hz, 1 H), 7,74 - 7,80 (m, 2 H), 7,93 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 9,05 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H).
154-I		4-metoxi-6-(3-(((<i>R</i>)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I)	448,2	G: 9,96, 95,87 % F: 8,77, 96,16 % XIII: 3,39, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 - 1,06 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 2 H), 2,04-2,14 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,34 - 2,40 (m, 3 H), 2,44 - 2,48 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 1 H), 2,78-3,02 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 5,38 (d, J = 5,77 Hz, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,55 - 8,56 (m, 1 H).

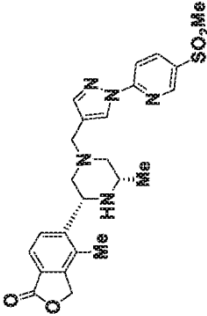
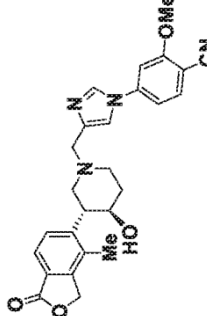
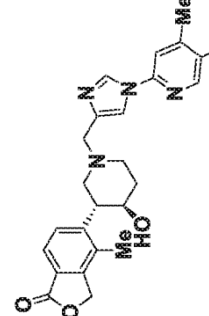
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
155-I		4-metoxi-6-(3-((<i>R</i>)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero II)	448,2	F: 8,09 96,88 % G: 10,05, 96,44 % XIII: 4,72, 97,82 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79-1,86 (m, 2 H), 2,02 - 2,08 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,34 - 2,39 (m, 4 H), 2,76 - 2,81 (m, 2 H), 2,84 - 2,93 (m, 5 H), 2,95 - 3,01 (m, 1 H), 3,39-3,46 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,07 (d, J = 9,79 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 4,14 Hz, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).
156-I		4-metil-6-(3-((<i>R</i>)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I)	432,2	F: 9,61 96,97 % G: 10,62, 97,28 % XIII: 3,05, 99,92 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79-1,86 (m, 2 H), 2,00 - 2,14 (m, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,33 (m, 4 H), 2,34 - 2,39 (m, 2 H), 2,53-2,61 (m, 1 H), 2,77 - 2,93 (m, 4 H), 2,94 - 3,01 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 5,96 Hz, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,97 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H).
157-I		4-metil-6-(3-((<i>R</i>)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero II)	432,2	F: 9,60 97,43 % G: 10,59, 97,53 % XIII: 3,86, 95,66 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 - 1,16 (m, 1 H), 1,79-1,87 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,33 (m, 5 H), 2,33 - 2,37 (m, 3 H), 2,53-2,61 (m, 1 H), 2,77 - 2,93 (m, 4 H), 2,94 - 3,01 (m, 1 H), 3,08 - 3,15 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 3,95 Hz, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
158-I		4-metil-6-(4-(((<i>R</i>)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero II)	446,2	F: 9,97 95,67 % G: 12,43, 96,68 % XIII: 4,57, 98,7 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,12-1,20 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 2,00-2,10 (m, 1 H), 2,29 - 2,35 (m, 3 H), 2,45 - 2,58 (m, 2 H), 2,54 - 2,58 (m, 5 H), 2,65 - 2,90 (m, 5 H), 3,70 - 3,80 (m, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 5,39 (d, <i>J</i> = 4,65 Hz, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,13 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).
159-I		4-metoxi-6-(4-(((<i>R</i>)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I)	462,3	S: 1,22 97,06 % R: 0,97, 96,87 % XIII: 5,20, 97,50 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,85 - 1,93 (m, 1 H), 2,07 - 2,11 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,37 - 2,45 (m, 2 H), 2,69 - 2,81 (m, 3 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,98 - 3,05 (m, 3 H), 3,47-3,57 (m, 2 H), 3,72 - 3,78 (m, 3 H), 4,07 - 4,15 (m, 1 H), 5,38 (d, <i>J</i> = 3,91 Hz, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,01 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H).
160-I		4-metil-6-(5-(((<i>R</i>)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)nicotinonitrilo (Diastereómero II)	448,2	Q: 8,61, 94,33 % D: 1,67, 99,28 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,99 (s, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,46 - 2,48 (m, 3 H), 2,59 - 2,62 (m, 2 H), 2,71 - 2,75 (m, 3 H), 2,81-2,87 (m, 4 H), 3,80 - 3,89 (m, 1 H), 3,90 - 3,96 (m, 1 H), 4,23 - 4,29 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,72 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
161-I		4-metil-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-metil-4-((1-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona	482,2	S: 1,26, 95,63 %. R: 0,85, 96,50 %. XVIII: 17,07, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3 H), 1,74 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 8,30 Hz, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,55 (s a, 2 H), 4,18 (s a, 1 H), 5,46-5,27 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1 H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 8,80, 2,40 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,93 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
162-I		4-(4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piridin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo	459,2	S: 1,19, 100 % R: 0,97, 100 % XXIX: 3,00, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,96 (s a, 1 H), 2,13-2,43 (m, 4 H), 2,74 (m, 1 H), 2,79-3,07 (m, 2 H), 3,07-3,20 (m, 2 H), 3,82 (s a, 1 H), 3,94-4,12 (m, 4 H), 4,68 (s a, 1 H), 5,36 (s a, 2 H), 7,46-7,56 (m, 4 H), 7,61-7,79 (m, 2 H), 7,94-8,13 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
163-I		6-(4-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piridin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo	444,5	P: 4,27, 98,40 % Q: 5,59, 98,86 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,60-1,80 (m, 1 H), 1,92-1,97 (m, 1 H), 2,23-2,30 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,76-2,91 (m, 3 H), 2,95-3,16 (m, 2 H), 3,44-3,61 (m, 2 H), 3,65-3,80 (m, 2 H), 4,51 (s, 1 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 6,40 Hz, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,91 Hz, 1 H), 7,85 (s a, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 8,55 (s a, 1 H), 8,86 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
164-I		4-metil-2-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo	444,3	S: 1,32, 100 % R: 0,98, 96,43 % XXIX: 3,45, 93,48 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3 H), 1,88 - 1,71 (m, 2 H), 2,20-2,32 (m, 3 H), 2,67-2,74 (m, 3 H), 2,76-2,88 (m, 2 H), 2,96 (ddd, <i>J</i> = 9,60, 6,50, 2,70 Hz, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,16 (dd, <i>J</i> = 10,00, 2,20 Hz, 1 H), 5,47 - 5,29 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,89 - 7,75 (m, 2 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 1,20 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
165-I		4-metil-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-metil-4-((6'-metilsulfonil)-[2,3'-bipiridin]-5-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	493,2	S: 1,27, 99,27 % R: 0,81, 98,46 % XXIX: 9,99, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (d, <i>J</i> = 6,40 Hz, 3 H), 1,64-1,88 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,99 (s, 2 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 10,30 Hz, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,64 (s, 2 H), 4,19 (d, <i>J</i> = 9,50 Hz, 1 H), 5,46 - 5,28 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,10, 2,00 Hz, 1 H), 8,09 - 8,25 (m, 2 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 1,70 Hz, 1 H), 8,78 (dd, <i>J</i> = 8,10, 2,20 Hz, 1 H), 9,39-9,49 (m, 1H).
166-I		4-metoxi-2-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-carbonitrilo	461,3	P: 6,75, 95,94 % Q: 8,64, 96,38 % V: 5,85, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (d, <i>J</i> = 6,21 Hz, 3 H), 1,77 - 1,87 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 (d, <i>J</i> = 10,60 Hz, 2 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 4,17 - 4,19 (m, 4 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,97 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,97 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
167-I		4-metoxi-2-(2-metil-4-(((3S,5R)-3-metil-5-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo	474,3	Q: 9,51, 99,30 % P: 5,20, 99,42 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,73-1,84 (m, 3 H), 1,91 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,54 - 2,58 (m, 2 H), 2,66 - 2,69 (m, 1 H), 2,72 (s, 1 H), 2,79 - 2,88 (m, 3 H), 2,92 - 2,99 (m, 2 H), 4,15 (m, 4 H), 4,16 - 5,38 (d, J = 1,51 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 7,84 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H).
168-I		(R)-4-metoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo	446,2	E: 8,07, 99,40 % G: 9,30, 99,10 % XIV: 9,58, 99,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,90 (t, J = 10,39 Hz, 1 H), 2,21 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,79 - 2,94 (m, 3 H), 2,96 - 3,03 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 5,38 (d, J = 2,45 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
169-I		(R)-4-metil-6-(4-metil-5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo	444,3	S: 1,29, 97,2 % R: 1,05, 98,06 % XIV: 6,83, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (t, J = 10,4 Hz, 1 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,78 (d, J = 11,20 Hz, 2 H), 2,83 - 2,92 (m, 1 H), 2,96 - 3,04 (m, 1 H), 3,63 - 3,77 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
170-I		4-metoxi-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I)	476,3	S: 1,49, 100 % R: 1,07, 99,06 % XXXI: 4,36, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04 (d, J = 6,10 Hz, 3H), 1,74 (t, J = 9,80 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,33 - 2,48 (m, 3 H), 2,64 - 2,89 (m, 4 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,77 (dd, J = 11,0, 5,40 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 4,12 (dd, J = 11,40, 7,70 Hz, 2 H), 5,31 - 5,50 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
171-I		6-(4-(((3R,4R)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo	490,2	P: 9,20, 99,40 % Q: 5,03, 98,10 % XXVII: 5,46, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,55-1,66 (m, 1 H), 1,91 - 1,98 (m, 1 H), 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,74-2,81 (m, 1 H), 2,92 - 2,99 (m, 1 H), 3,01 - 3,08 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,43 (d, J = 9,04 Hz, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 4,60 (d, J = 5,52 Hz, 1 H), 5,36 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,63-7,66 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H).
172-I		6-(3-isopropil-4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo	517,3	S: 1,88, 98,00 % R: 1,35, 98,45 % XXX: 6,78, 96,70 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 (d, J = 6,40 Hz, 3 H), 1,51 (d, J = 6,80 Hz, 3 H), 1,50 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,67 - 1,79 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,63 (s a, 1 H), 2,72-2,80 (m, 1 H), 2,85 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 2,88 - 2,99 (m, 1 H), 3,45 (d, J = 14,20 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 9,30 Hz, 1 H), 4,36 - 4,48 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
173-I		3-metil-4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1-(2-metilpirimidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona	449,3	S: 1,29, 98,42 % R: 0,78, 97,30 % VI: 12,32, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,84 - 1,64 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,83 (t, J = 8,40 Hz, 2 H), 2,87 - 2,99 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,40 (s, 2 H), 4,12 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
174-I		3-(5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,4'-bipiridin]-2-il)oxazolidin-2-ona	500,3	S: 1,37, 98,95 % R: 0,66, 98,40 % XVII: 11,04, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,78 (d, J = 13,00 Hz, 2 H), 1,92 (s, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,80 (s, 2 H), 2,99 (s, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 4,07 - 4,30 (m, 3 H), 4,42 - 4,54 (m, 2 H), 5,29 - 5,47 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,59 - 7,75 (m, 1 H), 7,75 - 7,88 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
175-I		6-(4-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I)	472,3	S: 1,96, 98,70 % R: 1,41, 98,60 % VIII: 3,60 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,20 - 1,41 (m, 3 H), 1,82 (t, J = 9,00 Hz, 1 H), 1,93 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 2,06 (d, J = 13,20 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,54 - 2,64 (m, 3 H), 2,79 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 4,38 (d, J = 9,50 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
176-I		4-metil-6-(5-metil-4-(((1S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo	458,3	S: 1,69, 96,05 % R: 1,09, 96,40 % VIII: 10,08 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,73 - 1,90 (m, 2 H), 2,21 - 2,31 (m, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 2,95 (s a, 1 H), 3,61 - 3,74 (m, 2 H), 4,15 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
177-I		(R)-4-metil-5-(4-(((1-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)methyl)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	444,2	A: 1,41, 98,80 % B: 0,95, 98,40 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,15 - 3,20 (m, 2 H), 3,50 - 3,90 (m, 2 H), 3,90 - 3,40 (m, 5 H), 4,40 (s a, 2 H), 5,10 (s a, 1 H), 5,40 - 5,50 (m, 2 H), 7,10 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 5,20 Hz, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 2 H), 7,75 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H).
178-I		4-metil-5-((2R,6S)-6-metil-4-((1-(p-tolil)-1H-imidazol-4-il)methyl)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	417,3	A: 1,35, 97,80 % B: 0,79, 99,10 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,02 Hz, 3 H), 1,72 - 1,83 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 (d, J = 11,55 Hz, 2 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 4,15 (dd, J = 10,04, 2,01 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,30 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 7,49 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,06-8,07 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
179-I		4-metil-5-((2R,6S)-6-metil-4-((1-(3-metilpíridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	418,2	A: 0,97, 96,90 % B: 0,53, 94,90 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,02 Hz, 3 H), 1,72 - 1,83 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 6 H), 2,85 (d, J = 11,55 Hz, 2 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 4,15 (dd, J = 10,04, 2,01 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,30 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 5,20 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
180-I		4-metil-5-((2R,6S)-6-metil-4-((1-(6-metilpíridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	418,2	A: 1,00, 98,60 % B: 0,59, 95,40 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,02 Hz, 3 H), 1,69 - 1,85 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,85 (s a, 2 H), 2,95 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 3,43 - 3,50 (m, 2 H), 4,15 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,39 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,03 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,12-8,32 (m, 1 H), 8,77 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
181-I		5-((2R,6S)-4-((1-(2,6-dimetilpíridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	432,3	A: 0,99, 99,50 % B: 0,79, 94,90 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,97 - 1,07 (m, 3 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,46 (s, 6 H), 2,83 (d, J = 10,80 Hz, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,39 - 3,41 (m, 2 H), 4,15 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 5,38 (s a, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,64 - 7,66 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,95 - 7,97 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
182-I		5-((2R,6S)-4-((1-(2,2-difluorobenzodioxol-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)methyl)-6-methylpiperazin-2-yl)-4-methylisobenzofuran-1(3H)-ona	483,3	A: 1,48, 97,10 % B: 0,92, 97,80 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,96 - 1,06 (m, 3 H), 1,80 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,80-2,90 (m, 3 H), 3,40 (s a, 2 H), 4,10 (s a, 1 H), 5,32 - 5,45 (m, 2 H), 7,50 - 7,60 (m, 3 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,85 - 7,90 (m, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).
183-I		(R)-4-metil-6-(2-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)nicotinonitrilo	441,2	A: 0,93, 97,97 % B: 1,12, 100 % XVIII: 23,32, 95,58 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,03 (t, J = 10,40 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,32 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,81 - 3,05 (m, 4 H), 3,84 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,44 (s, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).
184-I		(R)-2,4-dimetil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo	444,2	A: 1,04, 100 % B: 1,27, 99,69 % XIV: 10,30 98,57 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,84-1,97 (m, 1 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,69 - 2,73 (m, 3 H), 2,82 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 2,88 - 2,95 (m, 1 H), 2,97-3,05 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,10 (d, J = 9,30 Hz, 1 H), 5,31 - 5,48 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

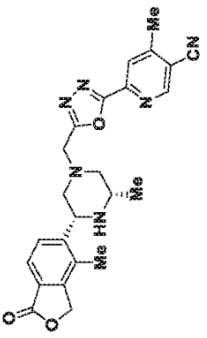
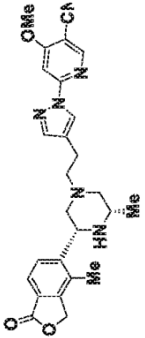
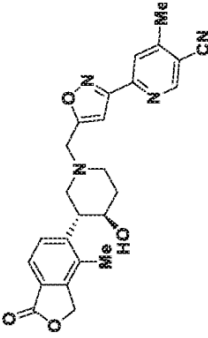
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
185-I		(R)-3-(2-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)oxazolidin-2-ona	475,1	S: 1,35, 100 % R: 1,11, 100 % XIV: 15,72, 98,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79 (t, J = 10,15 Hz, 1 H), 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,77 - 3,01 (m, 3 H), 3,17 (d, J = 5,14 Hz, 1 H), 3,46 - 3,56 (m, 2 H), 4,04 - 4,17 (m, 3 H), 4,47 - 4,54 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,42 (dd, J = 5,87, 2,20 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 5,87 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
186-I		(R)-2,4-dimetil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo	444,2	C: 6,15, 98,53 % G: 6,95, 99,21 % V: 11,71, 99,21 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 (t, J = 10,39 Hz, 1 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,69 - 2,75 (m, 3 H), 2,78 - 2,92 (m, 3 H), 2,95 - 3,02 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 4,06 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
187-I		(R)-4-metoxi-2-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo	460,3	R: 1,06, 100 % S: 1,27, 99,47 % V: 10,37, 98,87 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,64 - 2,69 (m, 3 H), 2,85 (t, J = 9,50 Hz, 2 H), 2,92 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,04 - 4,19 (m, 4 H), 5,31 - 5,46 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
188-I		(R)-4-metoxi-2-metil-6-(4-((3,4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo	460,3	R: 1,02, 100 % S: 1,20, 98,54 % V: 8,18, 99,14 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (t, J = 10,30 Hz, 1 H), 2,13 - 2,25 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,82 (d, J = 11,20 Hz, 2 H), 2,90 (t, J = 11,20 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 12,00 Hz, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,03 - 4,17 (m, 4 H), 5,27 - 5,46 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
189-I		(R)-2-metoxi-4-metil-6-(4-((3,4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo	460,3	R: 1,13, 100 % S: 1,35, 100 % VI: 14,78, 98,24 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,85 (t, J = 9,50 Hz, 2 H), 2,91 (s a, 2 H), 3,78 (s a, 2 H), 4,11 (s, 4 H), 5,39 (d, J = 3,70 Hz, 2 H), 7,71 (s a, 1 H), 7,80 - 7,74 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
190-I		6-(4-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoxinicotinonitrilo (Enantiómero I)	474,3	R: 1,10, 97,63 % S: 1,53, 96,84 % XVIII: 17,70, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,85 (t, J = 10,40 Hz, 1 H), 1,93 (d, J = 10,50 Hz, 1 H), 2,04 (s a, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,57 (d, J = 10,80 Hz, 1 H), 2,88 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 3,65 - 3,88 (m, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 4,42 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 5,32-5,47 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).

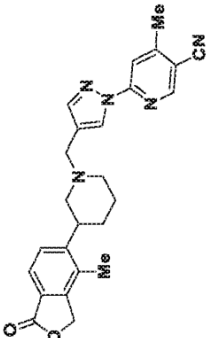
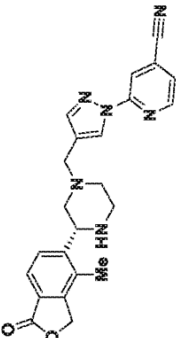
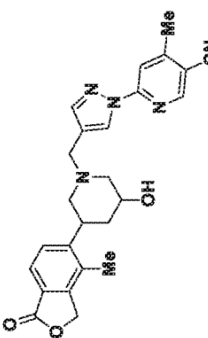
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
191-I		4-metil-6-((5-((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo	445,2	A: 0,95, 100 % B: 1,26, 100 % XIV: 8,77, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,03 (d, J = 6,40 Hz, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,78 - 2,93 (m, 2 H), 2,99 (s a, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,19 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
192-I		4-metoxi-6-(4-(2-((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)piperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	433,3	R: 0,54, 100 % S: 1,26, 94,95 % XV: 6,26, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,24 (s, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 2,27 - 2,34 (m, 3 H), 2,56 (d, J = 7,10 Hz, 1 H), 2,59 - 2,65 (m, 3 H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H), 2,88 (d, J = 10,30 Hz, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 4,16 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 5,32 - 5,47 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 7,78 - 7,90 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
193-I		6-(5-((3R,4R)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)isoxazol-3-il)-4-metilnicotinonitrilo	445,3	R: 1,17, 100 % S: 1,58, 100 % XVIII: 5,84, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 1,94 (d, J = 9,50 Hz, 1 H), 2,16-2,41 (m, 5 H), 2,59 (s, 3 H), 2,79 (d, J = 11,20 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 3,09 (t, J = 10,40 Hz, 1 H), 3,64-3,77 (m, 1 H), 3,86 (s a, 2 H), 4,61 (d, J = 5,40 Hz, 1 H), 5,30 - 5,49 (m, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
194-I		5-((2R,6S)-4-((1-(4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	436,2	R: 0,76, 100 % S: 1,09, 100 % VIII: 9,06, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,93-1,11 (m, 3 H), 1,73 (td, J = 10,6, 4,3 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 10,80 Hz, 2 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 2 H), 3,98-4,11 (m, 3 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 5,31 - 5,47 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,95 - 7,86 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
195-I		6-(4-(((3R,5R)-3-(hidroximetil)-4-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo	473,3	R: 1,10, 96,00 % S: 1,47, 95,73 % XV: 4,2Z, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,88 (s a, 1 H), 1,93 - 2,08 (m, 4 H), 2,27 (s a, 3 H), 2,36 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,72 (d, J = 11,70 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 11,00 Hz, 1 H), 3,18 (d, J = 4,60 Hz, 1 H), 3,43 - 3,54 (m, 2 H), 3,58 - 3,73 (m, 2 H), 4,55 (s a, 1 H), 5,30 - 5,47 (m, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
196-I		6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo	497,3	R: 1,91, 100 % S: 2,07, 100 % XXVIII: 4,19, 96,40 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,64 - 1,81 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 9,80 Hz, 2 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 4,17 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 5,28 - 5,46 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 63,47.

(continuación)

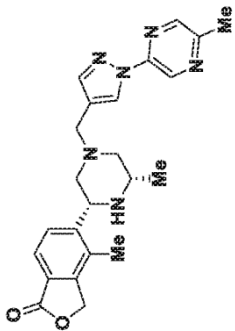
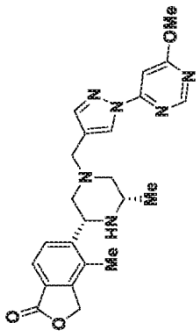
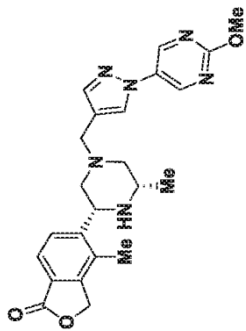
Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
197-I		4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (Enantiómero I)	428,1	S: 1,98, 98,50 % R: 1,40, 94,37 % V: 11,03, 97,37 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (s a, 1 H), 1,75 (s a, 3 H), 2,04 (s a, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,54 - 2,62 (m, 3 H), 2,73 - 3,00 (m, 2 H), 3,04 - 3,24 (m, 1 H), 3,53 (s a, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,49 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 7,09 Hz, 1 H), 7,87 (s a, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (s a, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
198-I		(R)-2-(4-(3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo	415,1	S: 1,20, 100 % R: 0,87, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83 (t, J = 10,90 Hz, 1 H), 2,14 (t, J = 9,80 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 8,10 Hz, 2 H), 2,94 - 2,86 (m, 1 H), 3,05-2,97 (m, 1 H), 3,59 - 3,45 (m, 2 H), 4,10 (d, J = 9,30 Hz, 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,80 - 7,70 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 5,10 Hz, 1H), (1 protón intercambiable no observado).
199-IV		6-(4-(3-hidroxil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero IV)	459,3	S: 1,42, 97,51 % R: 1,01, 96,70 % XVIII: : 19,33, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 (s a, 2 H), 2,25 (s, 4 H), 2,58 (s, 3 H), 2,77 (s a, 2 H), 3,57 (s a, 3 H), 3,86 (s a, 1 H), 4,63 (s a, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,67 - 7,52 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

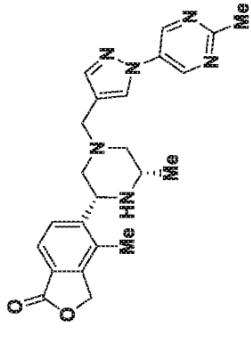
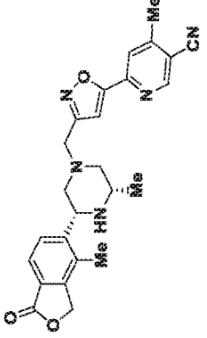
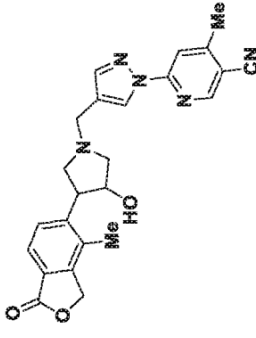
Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
200-II		6-(4-((3-metoxi-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero II)	458.2	S: 1,66, 97,24 % R: 1,13, 97,40 % XVIII: 18,01, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,41-1,30 (m, 1 H), 1,84 (t, J = 10,60 Hz, 1 H), 1,95 (t, J = 10,80 Hz, 1 H), 2,14 (s, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 11,70 Hz, 1 H), 3,16 (d, J = 11,20 Hz, 1 H), 3,24 (d, J = 6,10 Hz, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,48 (s, 1 H), 3,69 - 3,55 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,48 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
201-I		(R)-5-(4-((2-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-yl)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	420.2	S: 0,88, 97,02 % R: 0,70, 96,77 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,95 - 1,83 (m, 1 H), 2,23 - 2,08 (m, 2 H), 2,32 - 2,24 (m, 6 H), 2,70 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 10,90 Hz, 2 H), 2,92 (t, J = 10,30 Hz, 1 H), 3,07 - 2,98 (m, 1 H), 3,73 - 3,54 (m, 2 H), 4,11 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,48 - 5,29 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,86 (s, 2 H).
202-I		3-metil-2-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo	443.3	S: 1,41, 99,79 % R: 0,94, 99,70 % XVIII: 8,45, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,99 - 2,87 (m, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 5,60 - 5,37 (m, 2 H), 7,87 - 7,73 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 4,90 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 4,60 Hz, 1 H).

(continuación)					
Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
203-I		6-(4-((3-fluoro-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I)	447,2	S: 1,66, 100 % R: 1,17, 100 % XXVIII: 6,53, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79-1,65 (m, 1 H), 2,24 - 2,03 (m, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,67 - 2,60 (m, 3 H), 2,86 (d, J = 10,80 Hz, 1 H), 3,21 (t, J = 10,80 Hz, 1 H), 3,31 (d, J = 3,90 Hz, 1 H), 3,96 - 3,79 (m, 2 H), 4,95 - 4,68 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,54 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H). ¹⁹ F RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -178,31.
204-I		6-(4-((3-(1-hidroxi-etil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo (Enantiómero I)	489,3	S: 1,38, 99,33 % R: 1,05, 97,87 % XXVIII: 5,73, 95,11 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,77 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 3,01 (s a, 1 H), 3,54 (s a, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,15 (s a, 1 H), 4,54 (s a, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 6,40 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,53 (s a, 1 H), 8,75 (s, 1 H).
205-I		6-(4-((3-(difluorometil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo (Enantiómero I)	479,2	S: 1,80, 94,40 % R: 1,23, 94,62 % X: 4,29, 89,07 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,77 (s a, 1 H), 2,01 (s a, 1 H), 2,14 - 2,08 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,84 (s a, 2 H), 2,94 (s a, 1 H), 3,62 (s a, 2 H), 4,24 (s a, 1 H), 5,49 - 5,30 (m, 2 H), 5,96 (s a, 1 H), 7,67 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,57 (s a, 1 H), 8,84 (s, 1 H). ¹⁹ F RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -126,20, -126,07.

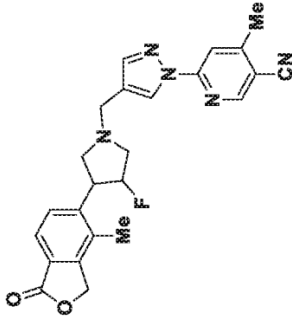
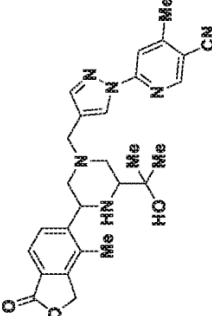
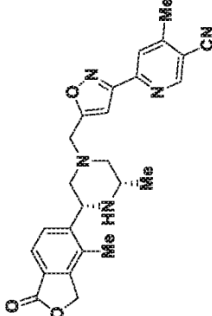
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
206-I		4-metil-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-metil-4-((1-(5-metilpiperazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	419,3	R: 0,63, 94,20 % S: 1,40, 95,10 % VIII: 5,80, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3 H), 1,73 (s a, 2 H), 2,31 - 2,18 (m, 3 H), 2,56 - 2,52 (m, 4 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 10,30 Hz, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 4,16 (s a, 1 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 2,00 Hz, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,88 - 7,74 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,05 (d, <i>J</i> = 1,50 Hz, 1 H).
207-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	435,2	S: 1,34, 99,14 % R: 0,73, 100 % XXV: 13,93, 98,14 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3 H), 1,80 - 1,61 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,79 (d, <i>J</i> = 10,30 Hz, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,18 (d, <i>J</i> = 5,40 Hz, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,15 (d, <i>J</i> = 8,60 Hz, 1 H), 5,47 - 5,29 (m, 2 H), 7,16 (d, <i>J</i> = 1,00 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,88-7,81 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,71 (d, <i>J</i> = 1,00 Hz, 1 H).
208-I		5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-((1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	435,3	S: 1,07, 95,74 % R: 0,55, 98,67 % XIV: 5,56, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (d, <i>J</i> = 5,60 Hz, 3 H), 1,73 (d, <i>J</i> = 10,30 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 10,30 Hz, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,18 (s a, 1 H), 5,47 - 5,28 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,05 (s, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).

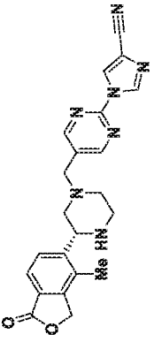
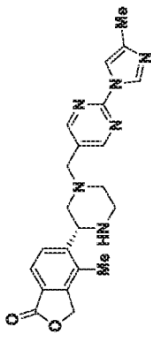
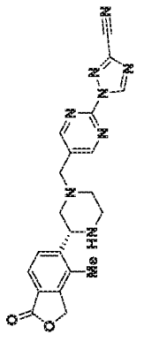
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
209-I		4-metil-5-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-metil-4-((1-(2-metilpirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona	419,2	S: 0,98, 93,79 % R: 0,50, 98,28 % XXVI: 9,79, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3 H), 1,72 (s a, 2 H), 2,33 - 2,14 (m, 3 H), 2,70 - 2,60 (m, 3 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 8,60 Hz, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 4,16 (s a, 1 H), 5,45 - 5,30 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,22 - 9,09 (m, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).
210-I		4-metil-6-(3-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)nicotinonitrilo	444,2	R: 1,50, 94,28 % S: 1,13, 95,39 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3 H), 1,94 - 1,80 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,64 - 2,54 (m, 4 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 10,30 Hz, 2 H), 3,00 (s a, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 4,19 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H).
211-I		6-(4-((3-hidroxi-4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo I: Enantiómero I)	430,2	R: 0,99, 100 % S: 1,25, 100 % XVIII: 16,83, 99,40 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,84 - 3,03 (m, 2 H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 10,10, 5,70 Hz, 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 4,51 (d, <i>J</i> = 4,90 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

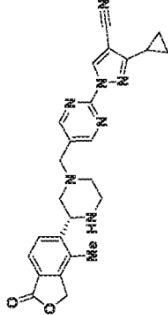
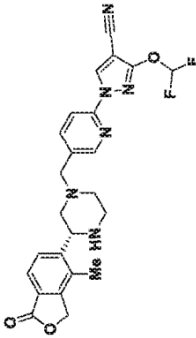
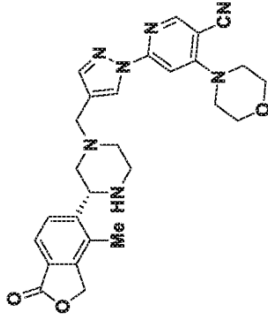
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
212-II		6-(4-((3-fluoro-4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo I:Enantiómero I) II:Enantiómero II)	432,2	R: 1,12, 94,07 % S: 1,80, 93,34 % VIII: 4,92, 99,73 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,93 - 3,02 (m, 1 H), 3,05 (s a, 1 H), 3,24 - 3,29 (m, 1 H), 3,39 (d, J = 6,10 Hz, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,74 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), 3,78 - 3,88 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,53 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -164,03.
213-I		6-(4-((3-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirrazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I)	487,3	R: 1,18, 93,00 % S: 1,61, 93,00 % XXV: 6,47, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14 (d, J = 3,90 Hz, 6H), 1,71 (t, J = 10,40 Hz, 1 H), 1,82 (t, J = 10,50 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 2,92 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 3,51 (d, J = 13,90 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 13,70 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 4,40 (s a, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).
214-I		4-metil-6-(5-((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirrazin-1-il)metil)isoxazol-3-il)nicotinonitrilo	444,2	R: 1,16, 97,73 % S: 1,56, 97,61 % XVIII: 5,63, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,86 (dt, J = 13,60, 10,5 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,55 - 2,65 (m, 4 H), 2,83 (d, J = 10,80 Hz, 2 H), 2,93 - 3,04 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 4,17 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,73-7,83 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H).

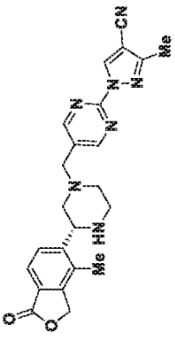
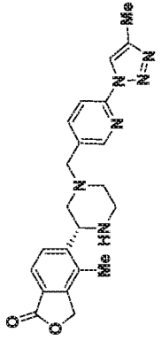
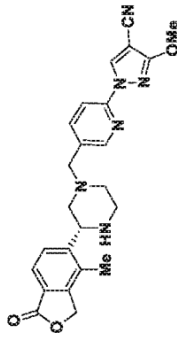
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
215-I		(R)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	416,20	A: 1,07, 99,60 % B: 1,32, 98,32 % XVIII: 16,98, 98,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87-1,96 (m, 1 H), 2,12 - 2,17 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,75 - 2,85 (m, 2 H), 2,94 (d, J = 12,96 Hz, 1 H), 3,02 (d, J = 11,98 Hz, 1 H), 3,54 - 3,65 (m, 2 H), 4,12 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 1,22 Hz, 1 H), 8,75 (s, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).
216-I		(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo	405,20	E: 7,08, 97,55 % G: 8,03, 98,45 % XIV: 7,18, 98,01 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87-1,96 (m, 1 H), 2,12 - 2,17 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,75 - 2,85 (m, 2 H), 2,94 (d, J = 12,96 Hz, 1 H), 3,02 (d, J = 11,98 Hz, 1 H), 3,54-3,65 (m, 2 H), 4,12 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 1,22 Hz, 1 H), 8,75 (s, 2 H), (1 protón intercambiable no observado).
217-I		(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	417,5	S: 1,14, 98,53 % R: 1,34, 99,21 % XVIII: 24,93, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,92 (t, J = 10,64 Hz, 1 H), 2,15 - 2,22 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 9,05 Hz, 2 H), 2,87 - 2,96 (m, 1 H), 2,96 - 3,05 (m, 1 H), 3,58 - 3,74 (m, 2 H), 4,11 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,28 - 5,43 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 8,94 (s, 2 H), 9,78 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
218-I		(R)-3-ciclopropil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	456,5	S: 1,08, 99,41 % R: 1,32, 99,66 % XVIII: 19,26, 98,54 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 - 0,88 (m, 2 H), 1,17-1,04 (m, 2 H), 1,87 (t, J = 10,3 Hz, 1 H), 2,11 - 2,02 (m, 1 H), 2,20-2,11 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,77 (t, J = 12,00 Hz, 2 H), 2,94 - 2,84 (m, 1 H), 3,07 - 2,96 (m, 1 H), 3,74 - 3,50 (m, 2 H), 4,07 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 5,48 - 5,24 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,81 (s, 2 H), 9,32 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).
219-I		(R)-3-(difluorometoxi)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	481,3	S: 1,29, 99,02 % R: 1,60, 99,41 % XVIII: 7,03, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,93 (dd, J = 12,20, 7,1 Hz, 2 H), 3,03 (s a, 2 H), 3,42 (s a, 2 H), 3,78 (s a, 2 H), 4,73 (s a, 1 H), 5,43 (d, J = 14,20 Hz, 1 H), 7,58 (t, J = 53,50 Hz, 1 H), 7,80 - 7,67 (m, 1 H), 7,90 - 7,81 (m, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,40, 2,10 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H). ¹⁹ F RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 84,69.
220-I		(R)-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-morfolinonitronitrilo	500,2	S: 0,96, 99,62 % R: 1,27, 97,76 % XIV: 10,79, 99,64 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 2,60 (s a, 1 H), 3,16 (s a, 2 H), 3,21 (s a, 1 H), 3,48 - 3,34 (m, 2 H), 3,60 - 3,54 (m, 4 H), 3,80 - 3,74 (m, 4 H), 3,83 (s a, 2 H), 4,74 (d, J = 10,80 Hz, 1 H), 5,52 - 5,39 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
221-I		(R)-3-metil-1-((5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	430,20	G: 11,37 % F: 97,70 % XIII: 10,57, 97,50 % XVIII: 18,61, 98,90 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (s, 1 H), 2,15-2,23 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,72 - 2,85 (m, 2 H), 2,94 (d, J = 10,52 Hz, 1 H), 3,01 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 3,57-3,71 (m, 2H), 4,11 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 5,29 - 5,43 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 9,34 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).
222-I		(R)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	405,00	B: 1,42, 100 % A: 1,18, 100 % XIV: 7,16, 98,10 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,93 (s, 1 H), 2,15 - 2,22 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 12,47 Hz, 2 H), 2,96 (s, 1 H), 3,03 (s, 1 H), 3,57 - 3,71 (m, 2 H), 4,17 (s, 1 H), 5,28 - 5,43 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 8,01 - 8,14 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).
223-I		(R)-3-metoxi-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	445,10	B: 1,81, 100 % A: 1,48, 100 % XIV: 7,96, 98,66 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85 (t, J = 10,52 Hz, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,71 - 2,81 (m, 2 H), 2,92 (d, J = 10,03 Hz, 1 H), 2,96 - 3,03 (m, 1 H), 3,51 - 3,66 (m, 2 H), 4,04 (m, 4 H), 4,08 (d, J = 9,29 Hz, 1 H), 5,36 (d, J = 1,22 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 1 H), 8,39 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
224-I		(R)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-yl)pirimidin-5-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	406,3	C: 7,89, 98,69 % G: 8,99, 98,54 % XVIII: 20,31, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,95 - 2,04 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H), 2,70 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 12,00 Hz, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 3,97 (d, J = 7,20 Hz, 1 H), 4,82 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 5,26 - 5,45 (m, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 3 H), 8,47 (dd, J = 8,31, 2,20 Hz, 1 H), 8,78 (s, 2 H).
225-I		(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo	416,2	B: 1,24, 100 % A: 0,99, 100 % XIV: 7,96, 97,30 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,95 - 1,84 (m, 1 H), 2,21 - 2,14 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,78 (t, J = 9,80 Hz, 2 H), 2,92 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 3,61 - 3,73 (m, 2 H), 4,10 (d, J = 10,50 Hz, 1 H), 5,43 - 5,29 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,21 - 8,08 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
226-I		(R)-3-etil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	443,2	B: 1,67, 100 % A: 1,25, 98,15 % XIV: 7,78, 99,0 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 (t, J = 7,60 Hz, 3 H), 1,85 (t, J = 10,30 Hz, 1 H), 2,10 - 2,20 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,70-2,85 (m, 4 H), 2,94 - 2,85 (m, 1 H), 3,06-2,95 (m, 1 H), 3,60 (c, J = 13,50 Hz, 2 H), 4,08 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 5,24 - 5,48 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,40, 2,1 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 2,00 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
227-I		(R)-3-metoxi-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	446,2	B: 1,17, 95,59 % A: 0,97, 94,45 % XVIII: 18,87, 97,5 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 (t, J = 10,50 Hz, 1 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 2,21-2,30 (m, 3 H), 2,77 (t, J = 12,30 Hz, 2 H), 2,84-2,94 (m, 1 H), 2,95-3,06 (m, 1 H), 3,53-3,74 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 4,07 (d, J = 7,50 Hz, 1 H), 5,27-5,50 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,80 (s, 2 H), 9,30 (s, 1 H).
228-I		(R)-3-etil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	444,3	B: 1,24, 99,34 % A: 1,04, 100 % XVIII: 18,45, 98,08 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 5,47-5,26 (m, 2 H), 4,11 (d, J = 9,30 Hz, 1 H), 3,73-3,52 (m, 2 H), 3,06-2,97 (m, 1 H), 2,96-2,87 (m, 1 H), 2,85-2,71 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,22-2,12 (m, 1 H), 1,90 (t, J = 10,30 Hz, 1 H), 1,29 (t, J = 7,60 Hz, 3 H). (1 protón intercambiable no observado).
229-I		(R)-3-(difluorometil)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	466,3	B: 1,25, 95,14 % A: 1,02, 96,07 % XIV: 10,12, 98,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,90 (t, J = 9,80 Hz, 1 H), 2,09-2,22 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,79 (t, J = 11,00 Hz, 2 H), 2,92 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 2,96-3,05 (m, 1 H), 3,59-3,76 (m, 2 H), 4,09 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,21-5,48 (m, 2 H), 7,23-7,49 (t, J = 52,80 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,90 (s, 2 H), 9,62 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -114,59.

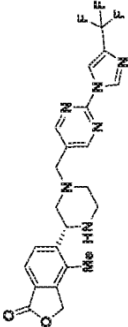
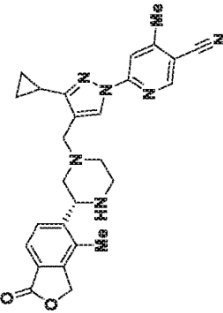
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
230-I		(R)-4-metil-2-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo	430,2	B: 1,05, 98,55 % A: 0,76, 97,72 % XVIII: 18,27, 99,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (s, 1 H), 2,27 (s, 4 H), 2,70 (s, 3 H), 2,86 (s, 2 H), 2,99 (s, 1 H), 3,08 (s, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 5,22-5,50 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
231-I		(R)-2-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo	484,3	B: 1,45, 99,72 % A: 1,09, 100 % XVIII: 15,10, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,97-2,01 (m, 4 H), 2,34 (s, 4 H), 3,05 (d, J = 10,30 Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,40 (s, 1 H), 3,67 (s, 5 H), 4,72 (s, 1 H), 5,45 (d, J = 12,70 Hz, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H).
232-I		4-metil-6-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-oxopiperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	442,2	R: 1,34, 62,00 % S: 1,86, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 2,35 (d, J = 14,43 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,62-2,71 (m, 2 H), 2,73-2,89 (m, 1 H), 3,20 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 4,27 (dd, J = 11,37, 5,50 Hz, 1 H), 5,30-5,44 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

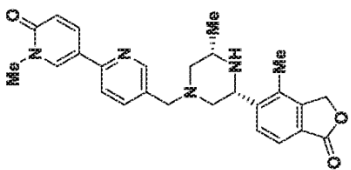
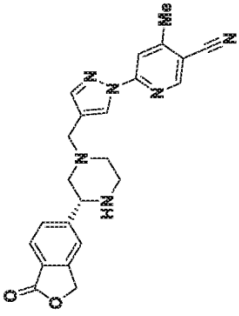
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
233-I		(R)-6-(3-(difluorometil)-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo	479,1	R: 1,59, 99,30 % S: 1,94, 98,00 % XVIII: 10,70, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,89 (s, a, 1 H), 2,19 (s, a, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,76 - 2,89 (m, 2 H), 2,94 (s, a, 1 H), 3,03 (s, a, 1 H), 3,51 - 3,67 (m, 2 H), 4,12 (s, a, 1 H), 5,36 (d, J = 3,18 Hz, 2 H), 7,08 - 7,39 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -114,2.
234-I		(R)-5-(4-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	392,1	R: 0,93, 97,00 % S: 1,06, 93,50 % XIV: 7,53, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86 - 1,95 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,64 - 2,84 (m, 2 H), 2,86 - 3,05 (m, 2 H), 3,65 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 4,09 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 5,36 (d, J = 4,40 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,87 (s, 2 H), 9,43 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).
235-I		(R)-5-(4-((6-(4(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	440,1	R: 1,19, 95,40 % S: 1,45, 98,40 % XIV: 6,79, 88,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 2,09 - 2,19 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 2,86 - 2,93 (m, 1 H), 2,94 - 3,03 (m, 1 H), 3,49 - 3,53 (m, 2 H), 4,07 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 6,82 - 7,14 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,31, 2,20 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 1,71 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -112,0.

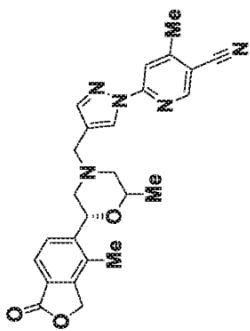
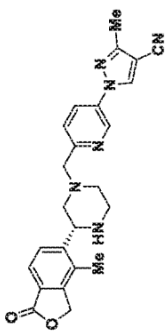
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
236-I		(<i>R</i>)-4-metil-5-(4-((2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	459,1	A: 1,34, 96,60 % B: 1,65, 97,40 % XIV: 6,82, 97,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,94 (s a, 1 H), 2,21 (s a, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,82 (s a, 2 H), 2,91 - 3,08 (m, 2 H), 3,66 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 2 H), 4,13 (s a, 1 H), 5,37 (d, <i>J</i> = 6,36 Hz, 2 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,86 (s, 2 H). (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -61,7.
237-I		(<i>R</i>)-6-(3-ciclopropil-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo	469,1	R: 1,57, 97,90 % S: 2,03, 98,00 % XVII: 8,49, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,89 - 0,99 (m, 4 H), 1,84 (t, <i>J</i> = 10,03 Hz, 1 H), 2,05 - 2,19 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,76 - 2,95 (m, 3 H), 3,01 (d, <i>J</i> = 12,23 Hz, 1 H), 3,54 (d, <i>J</i> = 9,78 Hz, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1 H), 7,74 - 7,83 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).

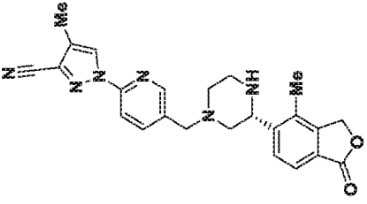
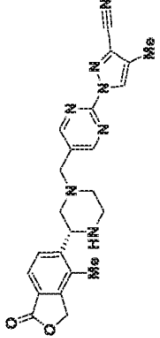
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
238-I		1'-metil-5-((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona	445,2	R: 0,46, 100 % S: 1,02, 96,10 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,15-1,24 (m, 3 H), 2,20 - 2,24 (m, 4 H), 2,52 - 2,55 (m, 2 H), 2,96 (s a, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,68 (s a, 2 H), 5,54 - 5,31 (m, 2 H), 6,50 (d, J = 9,30 Hz, 1 H), 7,79 (s, 4 H), 8,16 (dd, J = 9,40, 2,60 Hz, 1 H), (8,53 (d, J = 2,70 Hz, 2 H). (1 protón intercambiable no observado).
239-I		(R)-4-metil-6-(4-((3-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo	415,2	R: 0,93, 95,50 % S: 1,23, 95,40 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83-1,97 (m, 1 H), 2,06 - 2,18 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,75 - 2,92 (m, 3 H), 3,00 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 3,53 (s, 2H), 3,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,61 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
240-I		4-metil-6-(4-(((6R)-2-metil-6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I)	444,2	R: 1,16, 100 % S: 1,78, 94,30 % XVIII: 14,40, 98,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,86 (s a, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,88 (d, J = 11,50 Hz, 2 H), 3,56 (s a, 2 H), 3,84 (s a, 1 H), 4,87 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 5,49 - 5,26 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,55 (s a, 1 H), 8,83 (s, 1 H).
241-I		(R)-3-metil-1-(6-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	429,1	R: 0,94, 98,10 % S: 1,18, 94,30 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,60 (d, J = 13,00 Hz, 2 H), 3,09 (d, J = 12,50 Hz, 2 H), 3,42 (s a, 2 H), 3,89 (s a, 2 H), 4,78 (s a, 1 H), 5,54 - 5,34 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,60, 2,4 Hz, 1 H), 9,01 (d, J = 2,20 Hz, 2 H), 9,29 (s, 1 H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
242-I		(R)-4-metil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo	429,1	R: 1,54, 97,80 % S: 1,89, 95,10 % XVIII: 14,07, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,85 (t, J = 9,66 Hz, 1 H), 2,11 - 2,19 (m, 1 H), 2,23 (d, J = 4,16 Hz, 6 H), 2,71 - 2,82 (m, 2 H), 2,90 (t, J = 11,37 Hz, 1 H), 2,99 (d, J = 11,00 Hz, 1 H), 3,54 - 3,68 (m, 2 H), 4,08 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H). (1 protón intercambiable no observado).
243-I		(R)-4-metil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo	431,0	R: 1,00, 98,90 % S: 1,24, 99,30 % XVIII: 9,09, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,97-1,82 (m, 1 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 2,22 - 2,29 (m, 6 H), 2,80 (t, J = 11,60 Hz, 2 H), 2,88-2,96 (m, 1 H), 2,97-3,05 (m, 1 H), 3,55 - 3,74 (m, 2 H), 4,10 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 5,26 - 5,48 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 0,70 Hz, 1 H), 8,86 (s, 2 H). (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
244-II		4-metil-6-(4-((2-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirerazín-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (Enantiómero II)	443,2	R: 1,35, 100 % S: 1,73, 100 % XVIII: 9,09, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 2,30 - 2,33 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,79 (s a, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 3 H), 3,89 (d, J = 14,40 Hz, 2 H), 3,99 (d, J = 14,90 Hz, 1 H), 4,70 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,50 - 5,39 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
245-I		6-(3-(difluorometil)-4-(((3R,4R)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pireridín-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo	494,2	R: 1,18, 100 % S: 1,71, 98,90 % XXVI: 4,36, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 (d, J = 9,30 Hz, 1 H), 1,92 (s a, 1 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,23 (s, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 2,58 - 2,66 (m, 1 H), 2,72 (d, J = 11,70 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 3,01 - 3,14 (m, 1 H), 3,46 - 3,67 (m, 2 H), 3,75 (s a, 1 H), 4,60 (d, J = 5,40 Hz, 1 H), 5,48 - 5,24 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 114,00
246-I		6-(4-(((3S,5R)-4-hidroxi-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirerazín-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo	460,3	R: 0,76, 97,20 % S: 1,30, 93,30 % XXV: 15,22, 98,00 % de ee.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20-1,11 (m, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,30 - 2,33 (m, 1 H), 2,55 - 2,66 (m, 4 H), 2,74 (s, 1 H), 2,80 (s a, 1 H), 4,25 (s a, 3 H), 5,31 - 5,49 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,96 - 8,22 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,92 - 9,05 (m, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
247-I		4'-metil-4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-carbonitrilo	470,2	R: 1,18, 96,30 % S: 1,52, 100 % XIV: 3,45, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 2,32 - 2,25 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,75 - 2,72 (m, 1 H), 2,79 (d, J = 11,50 Hz, 2 H), 2,90 (s, 1 H), 3,01 (s a, 1 H), 3,42 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 6,51 - 6,39 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 7,30 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
248-I		N-(1-((1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-4-il)acetamida(Diastereómero II Enantiómero I)	485,3	S: 1,28, 100 % R: 0,94, 100 % XXV: 4,99, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 1,65 - 1,57 (m, 1 H), 1,98 - 1,79 (m, 2 H), 2,18 (t, J = 11,70 Hz, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,98 - 2,85 (m, 2 H), 3,22 - 3,13 (m, 2 H), 4,13 - 4,04 (m, 1 H), 4,17 (d, J = 4,60 Hz, 1 H), 5,42 - 5,23 (m, 2 H), 7,39 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).
249-I		3-(6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)oxazolidin-2-ona	489,3	S: 1,41, 93,18 % R: 1,01, 94,16 % VIII: 5,38, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,72-1,75 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,80 (s a, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,50 - 3,48 (m, 2 H), 4,17 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 4,39-4,23 (m, 2 H), 4,61-4,39 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,59 (dd, J = 7,10, 1,70 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,09 - 7,91 (m, 2 H), 8,47 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

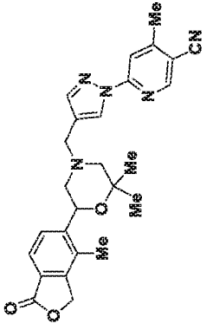
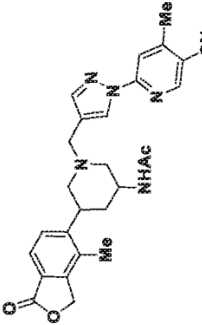
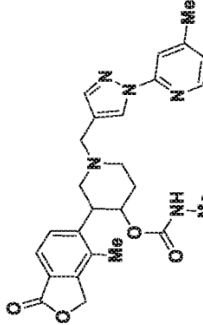
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
250-I		6-(4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo	474,4	S: 1,44, 100 % R: 0,95, 100 % VIII: 5,92, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 (s, 2 H), 1,69-1,54 (m, 1 H), 2,03 - 1,87 (m, 1 H), 2,11 (t, <i>J</i> = 11,40 Hz, 1 H), 2,31 - 2,16 (m, 4 H), 2,78 (d, <i>J</i> = 11,00 Hz, 1 H), 2,97 (d, <i>J</i> = 12,50 Hz, 1 H), 3,05 (td, <i>J</i> = 10,40, 3,40 Hz, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,50 - 3,36 (m, 2 H), 3,81 - 3,70 (m, 1 H), 4,60 (d, <i>J</i> = 5,40 Hz, 1 H), 5,45 - 5,24 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
251-I		3-(2-metil-6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piridin-4-il)oxazolidin-2-ona	503,2	S: 1,39, 100 % R: 0,95, 100 % XV: 4,95, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, <i>J</i> = 4,40 Hz, 3 H), 1,73 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,48 (s, 4 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 9,00 Hz, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,52 (s a, 2 H), 4,26-4,03 (m, 3 H), 4,57-4,44 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 1,70 Hz, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H).
252-I		N-metil-N-(6-(4-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piridin-2-il)metanosulfonamida	511,3	S: 1,42, 97,31 % R: 1,00, 97,44 % XV: 3,94, 98,52 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3 H), 1,73 (s a, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,74 (s, 1 H), 2,82 (d, <i>J</i> = 9,80 Hz, 2 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,26 - 3,22 (m, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,55 - 3,46 (m, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 8,60 Hz, 1 H), 5,44 - 5,29 (m, 2 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 8,04 - 7,95 (m, 1 H), 8,44 (s, 1 H).

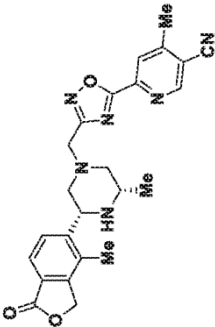
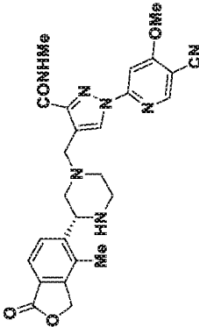
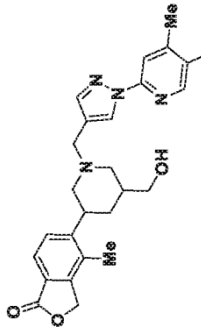
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
253-I		5-((2R,6S)-4-((1-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-yl)-6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilsobenzofuran-1(3H)-ona	537,3	S: 1,41, 96,07 % R: 0,99, 97,18 % XVII: 8,82, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,40 Hz, 3 H), 1,24-1,20 (s, 2 H), 1,71 (t, J = 10,10 Hz, 2 H), 2,48 - 2,40 (m, 6 H), 2,80 (d, J = 10,80 Hz, 2 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,56-3,44 (m, 2 H), 3,64 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 3,86 (t, J = 6,60 Hz, 2 H), 4,16 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 6,87 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
254-I		1-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-2-ona (Diastereómero I)	451,3	S: 1,23, 100 % R: 0,47, 100 % XXV: 7,16, 97,00 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (d, J = 4,40 Hz, 3 H), 1,73 (c, J = 10,60 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,43 - 2,32 (m, 3 H), 2,75 - 2,59 (m, 2 H), 2,81 (t, J = 11,50 Hz, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,55 (dd, J = 9,80, 5,60 Hz, 1 H), 3,87 - 3,77 (m, 3 H), 3,92 (dd, J = 9,70, 7,70 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 5,48-5,30 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 1,50 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 6,00, 1,80 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 5,90 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
255-I		(R)-4-metoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo	446,2	G: 12,33, 99,40 % E: 10,51, 98,80 % XVIII: 20,06, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,84-1,94 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,78 - 2,92 (m, 3H), 2,93-3,01 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 4,03-4,09 (m, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
256-II		6-(4-((2,2-dimetil-6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero II)	458,0	G: 14,03, 95,39 % C: 12,55, 95,71 % XIII: 3,82, 95,27 % de ee	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 1,87 - 1,93 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,69-2,72 (m, 1 H), 2,93-2,96 (m, 1 H), 3,42 - 3,67 (m, 2 H), 5,08 (d, J = 8,69 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,64 (c, J = 7,93 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 2,40 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 2,40 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H).
257-I		N-(1-((1-(5-ciano-4-metilpíridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-3-il)acetamida (Enantiómero I)	485,1	R: 1,08, 100 % S: 1,43, 100 % XXI: 2,38, 100 % de ee.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,47-1,37 (m, 1 H), 1,79 (s, 3 H), 1,88 (d, J = 12,00 Hz, 1 H), 1,98 (t, J = 10,90 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 11,00 Hz, 1 H), 3,02 (s, 1 H), 3,21 (s, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 3,93 (s, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,42 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
258-I		metilcarbamato de 1-((1-(5-ciano-4-metilpíridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-4-ilo (Enantiómero I)	501,5	R: 1,10, 95,00 % S: 1,55, 96,00 % XXII: 6,23, 94,05 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,66 (d, J = 11,70 Hz, 1 H), 2,20 - 1,99 (m, 2 H), 2,33 - 2,23 (m, 4 H), 2,42 (d, J = 4,60 Hz, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,84 (d, J = 9,50 Hz, 1 H), 2,97 (d, J = 11,00 Hz, 1 H), 3,50 - 3,68 (m, 2 H), 5,00 - 4,75 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 6,73 (d, J = 4,40 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

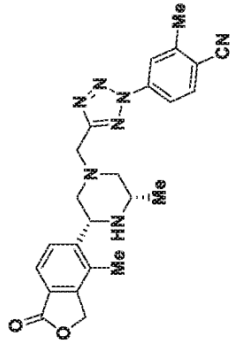
(continuación)

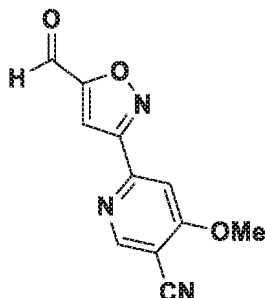
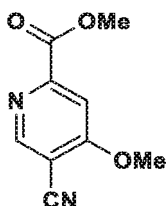
Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
259-I		4-metil-6-(3-((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)piperazin-1-yl)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)nicotinonitrilo	445.2	R: 1,05, 100 % S: 1,35, 99,10 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12 - 0,93 (m, 3 H), 1,94 (dt, J = 17,20, 10,40 Hz, 2 H), 2,23 - 2,34 (m, 3 H), 2,68 - 2,60 (m, 3 H), 2,88 (t, J = 12,00 Hz, 2 H), 3,05-2,93 (m, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 4,17 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 5,47 - 5,32 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H).
260-I		(R)-1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-yl)-N-metil-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)piperazin-1-yl)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida	502.2	R: 0,94, 100 % S: 1,22, 98,74 % XIV: 9,16, 98,74 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,95 (s, 1 H), 2,21 (s, 1 H), 2,27 (s, 4 H), 2,96 - 2,77 (m, 6 H), 3,04 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,14 (s, 3 H), 5,42 - 5,33 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 7,30 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
261-II		6-(4-(3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)piperidin-1-yl)metil)-1H-pirazol-1-yl)-4-metilnicotinonitrilo II: Enantiómero II)	458.2	R: 1,08, 100 % S: 1,44, 100 % XXVII: 4,90, 100 % de ee.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,64 - 1,45 (m, 1 H), 1,78 (d, J = 12,20 Hz, 1 H), 2,14 (s, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,59 - 2,54 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 3,11 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 3,37 - 3,28 (m, 2 H), 3,56 - 3,46 (m, 1 H), 3,37-3,43 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,88 (s, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,53 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,06 (s, 2 H), 9,01 - 8,86 (m, 2 H).

(continuación)

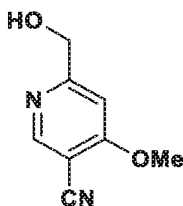
Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
262-I		(R)-1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida	488,2	R: 0,86, 100 % S: 1,13, 100 % XIV: 9,31, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,34 (s, 4 H), 2,93 (dd, J = 12,20, 6,40 Hz, 1 H), 3,11 (d, J = 11,70 Hz, 2 H), 3,97 (s a, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 4,74 (s a, 1 H), 5,57 - 5,28 (m, 2 H), 7,56 (s a, 1 H), 7,72 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 8,65 (s a, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,87 (s a, 1 H), 9,37 (s a, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
263-I		(R)-4-(metoxi-d3)-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo	449,2	R: 0,95, 100 % S: 1,3, 98,70 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (s, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,45 (s a, 1 H), 2,86 (s a, 3 H), 3,00 (s a, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,12 (s a, 1 H), 5,44-5,31 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
264-I		(R)-4-metil-5-(4-((6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	406,2	R: 0,85, 98,08 % S: 1,07, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,99 (s a, 1 H), 2,25 (s, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,81 (t, J = 12,80 Hz, 2 H), 3,11 - 2,95 (m, 2 H), 3,63 - 3,78 (m, 2 H), 4,20 (s a, 1 H), 5,44 - 5,30 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 8,10, 2,00 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,75 (d, J = 1,50 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

(continuación)

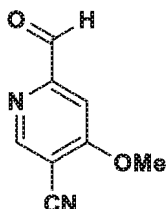
Ejemplo	Estructura	Nombre	t	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
265-I		2-metil-4-(5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzotiofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo	444,2	R: 1,23, 97,88 % S: 1,63, 100 % VIII: 4,75, 98,84 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (d, <i>J</i> = 5,90 Hz, 3 H), 2,00 - 1,78 (m, 2 H), 2,32 - 2,21 (m, 3 H), 2,66 - 2,56 (m, 3 H), 3,05 - 2,79 (m, 3 H), 4,04 - 3,86 (m, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,10 Hz, 1 H), 8,15 - 7,99 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

Intermedio 193: 6-(5-formilisoxazol-3-il)-4-metoxinicotinonitrilo**5 Intermedio 193A: 5-ciano-4-metoxipicolinato de metilo**

10 El **Intermedio 193A** se preparó (6,00 g, 52,60 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 16A** y partiendo de 6-cloro-4-metoxinicotinonitrilo (10,00 g, 59,30 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,93 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 7,82 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,79 min, [M+H] 192,9.

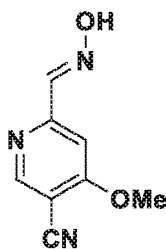
15 Intermedio 193B: 6-(hidroximetil)-4-metoxinicotinonitrilo

20 A una solución agitada de 5-ciano-4-metoxipicolinato de metilo (3,00 g, 15,61 mmol) en una mezcla de THF (50 ml) y EtOH (50 ml) se le añadió cloruro de calcio (4,33 g, 39,00 mmol) seguido de NaBH₄ (2,36 g, 62,40 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 193B** (1,80 g, 70,20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,02 (s, 3 H), 4,60 (d, *J* = 3,00 Hz, 2 H), 5,72 (t, *J* = 3,50 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 0,56 min, [M+H] 164,9.

Intermedio 193C: 6-formil-4-metoxinicotinonitrilo

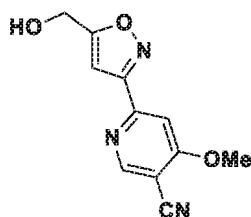
30 El **Intermedio 193C** se preparó (1,70 g, 96,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 193B** (1,80 g, 10,96 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (6,98 g, 16,45 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,12 (s, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

35 Intermedio 193D: (E)-6-((hidroxiimino)metil)-4-metoxinicotinonitrilo



El **Intermedio 193D** se preparó (0,90 g, 78,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 110B** y partiendo del **Intermedio 193C** (1,05 g, 6,48 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,54 g, 7,77 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,04 (s, 3 H), 7,50 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 12,14 (s, 1 H). LCMS (Método-I): tiempo de retención 0,73 min, [M+H] 177,9.

Intermedio 193E: 6-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-4-metoxinicotinonitrilo

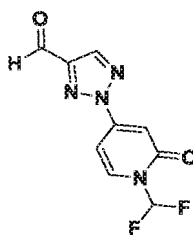


El **Intermedio 193E** se preparó (0,15 g, 25,50 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 110C** y partiendo del **Intermedio 193D** (0,77 g, 3,75 mmol) y prop-2-in-1-ol (0,14 g, 2,54 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,12 (s, 3 H), 4,66 (d, J = 5,00 Hz, 2 H), 5,77 (t, J = 5,00 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H). LCMS (Método-I): tiempo de retención 0,84 min, [M+H] 232,0.

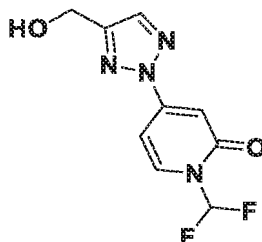
Intermedio 193:

El **Intermedio 193** se preparó (0,17 g, 90,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 193E** (0,19 g, 0,82 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,52 g, 1,23 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,12 (s, 3 H), 7,94 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 194: 2-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído



Intermedio 194A: 1-(difluorometil)-4-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2(1H)-ona



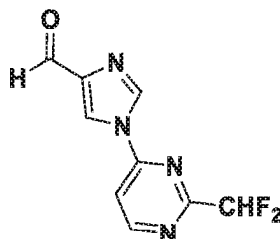
El **Intermedio 194A** se preparó (0,20 g, 61,70 %) en forma de un sólido de color blanquecino, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 42** y partiendo del **Intermedio 28A** (0,13 g, 1,33 mmol) y el **Intermedio 58A** (0,30 g, 1,33 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,62 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 5,42 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,85 - 8,04 (m, 1 H), 8,07 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H). ^{19}F RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm - 101,0. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,54 min, [M+H] 243,0.

Intermedio 194:

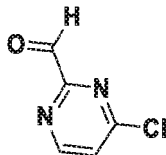
- 5 El **Intermedio 194** se preparó (0,08 g, 40,40 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 194A** (0,20 g, 0,82 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,70 g, 1,65 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,70 - 8,07 (m, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 0,98 min, [M+H] 241,0.

10 **Intermedio 195: 1-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-carbaldehído**



Intermedio 195A: 4-cloropirimidin-2-carbaldehído

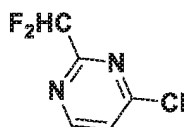
15



A una solución agitada de 4-cloropirimidin-2-carbonitrilo (0,25 g, 1,79 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DIBAL-H 1 M en heptano (1,79 ml, 1,79 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el **Intermedio 195A** (0,100 g, en bruto). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,42 min [M+H] 143,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

25

Intermedio 195B: 4-cloro-2-(difluorometil)pirimidina

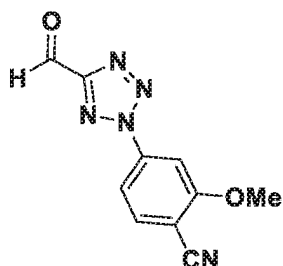


- 30 El **Intermedio 195B** se preparó (0,80 g, 36,70 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 4B** y partiendo del **Intermedio 195A** (1,70 g, 11,93 mmol) y DAST (3,15 ml, 23,85 mmol). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,44 - 6,80 (m, 1 H), 7,49 (d, $J = 5,40$ Hz, 1 H), 8,76 (d, $J = 5,40$ Hz, 1 H). ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -118,95. El compuesto no se ionizó bien.

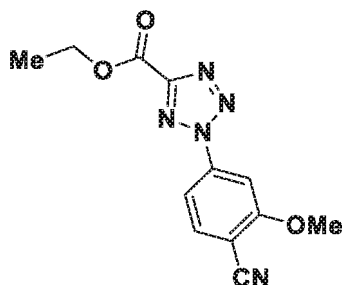
35 **Intermedio 195:**

A una solución en agitación del **Intermedio 195B** (0,01 g, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,02 g, 0,122 mmol) seguido de 1H-imidazol-4-carbaldehído (0,01 g, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el **Intermedio 195** (0,005 g, 36,70 %). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 0,92 min, [M+H] 225,2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,54 - 6,81 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 8,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 9,02 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 10,01 (s, 1 H). ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -119,25.

45 **Intermedio 196: 4-(5-formil-2H-tetrazol-2-il)-2-metoxibenzonitrilo**

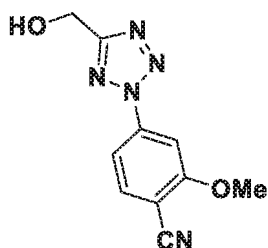


Intermedio 196A: 2-(4-ciano-3-metoxifenil)-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo



El **Intermedio 196A** se preparó (0,15 g, 7,71 %) en forma de un sólido de color pardo, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 191A** y partiendo de 4-amino-2-metoxibenzonitrilo (1,00 g, 6,75 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 - 1,52 (t, J = 6,80 Hz, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 4,56 - 4,62 (m, 2 H), 7,79 (d, J = 8,40 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 1,60 Hz, 1 H), 7,91 - 7,94 (m, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 1,60 min, [M+H]⁺ 274,2.

Intermedio 196B: 4-(5-(hidroximetil)-2H-tetrazol-2-il)-2-metoxibenzonitrilo

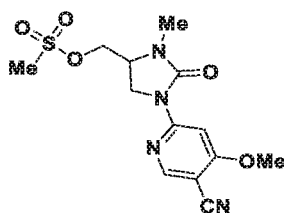


El **Intermedio 196B** se preparó (0,06 g, 54,50 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 60B** y partiendo del **Intermedio 196A** (0,13 g, 0,48 mmol) y NaBH₄ (0,07 g, 1,90 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,07 (s, 3 H), 4,82 (d, J = 7,20 Hz, 2 H), 5,84 (t, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,80 - 7,86 (m, 2 H), 8,06 (m, 1 H). LCMS (*Método-I*) tiempo de retención 1,52 min, [M+H]⁺ 232,2.

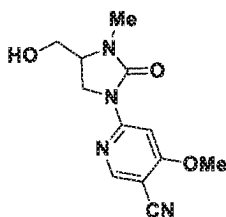
Intermedio 196:

El **Intermedio 196** se preparó (0,95 g, en bruto) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 9** y partiendo del **Intermedio 196B** (0,10 g, 0,43 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (0,37 g, 0,86 mmol). LCMS (*Método-I*): tiempo de retención 1,29 min, [M-H]⁻ 228,2. El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 197: metanosulfonato de (1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-il)metilo



Intermedio 197A: 6-(4-(hidroximetil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo

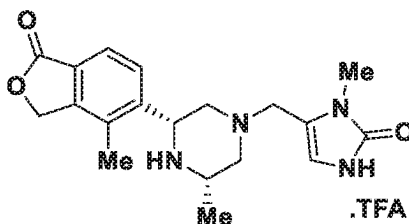


Una solución del **Intermedio 93C** (0,50 g, 1,92 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió Pd al 10 %/C (0,10 g, 0,96 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para obtener el **Intermedio 197A** (0,25 g, 47,10 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,83 (s, 3 H), 3,46 - 3,53 (m, 1 H), 3,62 - 3,73 (m, 2 H), 3,79 (dd, *J* = 10,79, 5,27 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,97 - 4,04 (m, 1 H), 4,98 (t, *J* = 5,52 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,22 min, [M+H]⁺ 263,2.

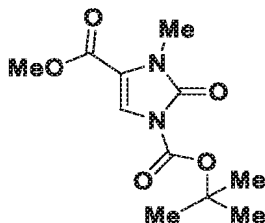
Intermedio 197:

El **Intermedio 197** se preparó (0,24 g, 81,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59** y partiendo del **Intermedio 197A** (0,20 g, 0,76 mmol) y cloruro de mesilo (0,07 ml, 0,91 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,80 (dd, *J* = 10,79, 4,77 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,02 - 4,09 (m, 1 H), 4,10 - 4,16 (m, 1 H), 4,36 (dd, *J* = 11,04, 3,51 Hz, 1 H), 4,50 (dd, *J* = 11,04, 3,01 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,69 min, [M+H]⁺ 340,9.

Intermedio 198: sal TFA de 1-metil-5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona

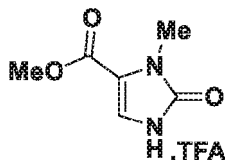


Intermedio 198A: 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-4-metilo



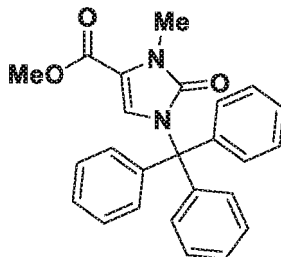
A una solución agitada de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (5,00 g, 35,20 mmol) en MeCN (25 ml) se le añadió K₂CO₃ (4,86 g, 35,20 mmol) seguido de BOC₂O (8,17 ml, 35,2 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN (50 ml), se añadieron K₂CO₃ (14,55 g, 105,00 mmol) y yodometano (6,58 ml, 105,00 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 10-20 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 198A** (3,70 g, 41,10 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53 (s, 9 H), 3,30 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 7,40 (s, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,17 min, [M-55]⁻ 201,2.

Intermedio 198B: sal TFA de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo



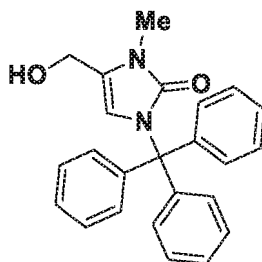
A una solución agitada del **Intermedio 198A** (3,70 g, 14,44 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió TFA (10 ml, 130 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (50 ml) y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el **Intermedio 198B** (0,22 g, 98,00 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,30 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 5,33 (s a, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 10,96 (s a, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,16 min, [M+H] 156,9

Intermedio 198C: 3-metil-2-oxo-1-tritil-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo



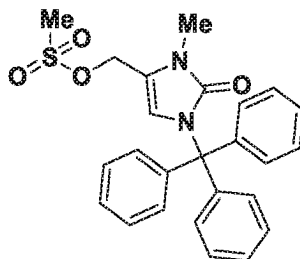
El **Intermedio 198C** se preparó (2,90 g, 56,80 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 75A** y partiendo del **Intermedio 198B** (2,00 g, 12,81 mmol) y cloruro de tritilo (4,29 g, 15,37 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,27 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 7,11-7,40 (m, 16 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 3,28 min, [M+H] 399,2.

Intermedio 198D: 4-(hidroximetil)-3-metil-tritil,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



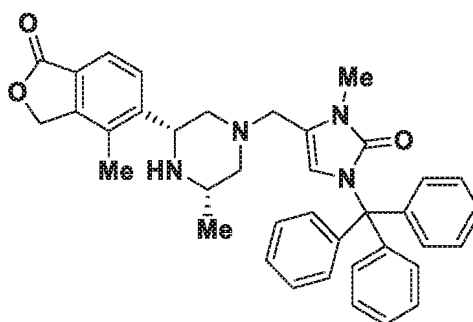
A una solución agitada del **Intermedio 198C** (5,00 g, 12,55 mmol) en THF (40 ml) se le añadió una solución 2 M de LiBH₄ en THF (18,82 ml, 37,6 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 50-80 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 198D** (3,30 g, 71,00 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,06 (s, 3 H), 4,21 (d, *J* = 6,80, 2 H), 5,03 (t, *J* = 14,00, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 7,09-7,17 (m, 6 H), 7,22 - 7,37 (m, 9 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,42 min, [M+H] 371,2.

Intermedio 198E: metanosulfonato de (3-metil-2-oxo-1-tritil-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)metilo



El **Intermedio 198E** se preparó (1,40 g 99,17 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 59** y partiendo del **Intermedio 198D** (2,00 g, 5,40 mmol) y mesil-Cl (0,50 ml, 6,48 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,04-3,13 (s, 3 H), 3,16-3,28 (s, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,20-7,38 (m, 15 H). LCMS: El compuesto no se ionizó bien.

Intermedio 198F-I: 3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1-tritil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona

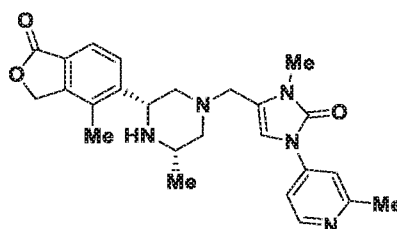


A una solución agitada del **Intermedio 51-I** (0,50 g, 2,02 mmol) en MeCN (40 ml) se le añadieron el **Intermedio 198E** (0,70 g, 1,56 mmol), yoduro de sodio (0,234 g, 1,561 mmol) y K_2CO_3 (0,647 g, 4,68 mmol) seguido de 4-metil-1H-imidazol (0,18 g, 2,21 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, MeOH al 5-10 %/ $CHCl_3$) para obtener el **Intermedio 198F-I** (0,30 g, 32,10 %). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,98-1,11 (m, 3 H), 2,16 - 2,28 (m, 3 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 2,63 - 2,79 (m, 3 H), 2,87 (s a, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,17 - 3,30 (m, 1 H), 4,04 (d, J = 14,00, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 6,06 (s, 1 H), 7,10-7,32 (m, 15 H), 7,67 (d, J = 10,80, 1 H), 7,80 (d, J = 10,40, 1 H). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 1,87 min, $[M+H]$ 599,3.

Intermedio 198-I:

El **Intermedio 198-I** se preparó (0,55 g 93,20 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 198B** y partiendo del **Intermedio 198F-I** (1,00 g, 1,67 mmol) y TFA (5 ml, 64,90 mmol). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,28 (d, J = 3,00, 3 H), 2,17 - 2,45 (m, 3 H), 2,96 - 3,26 (m, 5 H), 3,27 - 3,44 (m, 5 H), 4,70 (s a, 1 H), 5,39 - 5,53 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,79 - 7,91 (m, 2 H), 8,49 - 8,84 (m, 1H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-O*): tiempo de retención 0,57 min, $[M+H]$ 357,1.

Ejemplo 266-I: 3-metil-4-(((3S,5R)-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



El **Ejemplo 266-I** se preparó (0,02 g, 18,73 %) usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 15C** y partiendo del **Intermedio 198-I** (0,08 g, 0,23 mmol) y 4-bromo-2-metilpiridina (0,05 g, 0,27 mmol). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,06 (d, J = 4,90 Hz, 3 H), 1,75 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,87 (s a, 2 H), 2,98 (s a, 1 H), 3,28 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 4,18 (s a, 1 H), 5,52 - 5,29 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,78 - 7,54 (m, 3 H), 7,82 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 5,40 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS/HPLC (*Método-R*): tiempo de retención 0,83 min, $[M+H]$ 448,3, pureza: 97,78 %. (*Método-S*): tiempo de retención 1,34 min, $[M+H]$ 448,3, pureza: 97,09 %. Pureza quiral (*Método-XVIII*): tiempo de retención 13,72 min, 95,00 % de ee.

Los ejemplos de la **Tabla 4** se sintetizaron usando los procedimientos de los **Ejemplos 1-I a 24-I, 81-I a 84-I, 113-I a 123-I y 266-I**

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
267-I		6-(5-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I)	459,3	R: 1,20, 100 % S: 1,62, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,89 - 1,99 (m, 1 H), 2,06 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,63 (s, 4 H), 2,95 (d, J = 10,00 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,40 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
268-I		6-(5-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)isoxazol-3-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I)	458,2	R: 1,46, 100 % S: 1,98, 100 % XV: 8,87, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,88 (t, J = 10,60 Hz, 1 H), 1,97 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 2,26 - 2,33 (m, 3 H), 2,54 - 2,65 (m, 4 H), 2,88 (d, J = 9,50 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 4,40 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
269-I		4-metoxi-6-(5-(((3S,5R)-3-mothyl-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)isoxazol-3-il)nicotinonitrilo	460,3	R: 1,30, 96,82 % S: 1,67, 96,12 % VIII: 6,79, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,74 - 1,94 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,83 (s a, 2 H), 2,99 (s a, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 4,18 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,89 - 7,72 - 7,89 (m, 2 H), 8,94 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

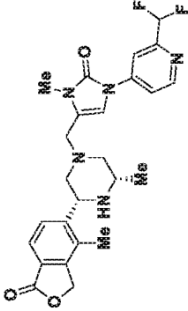
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
270-I		1-(di(4-fluoromethyl)-4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)ona. 2(1H)-ona.	471,1	R: 1,10, 100 % S: 1,55, 100 % XXIX: 3,35, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,24 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,90, 2,30 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 5,47 - 5,27 (m, 2 H), 4,18 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 2,98 (s, 1 H), 2,81 (d, J = 9,80 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,83 (d, J = 9,00 Hz, 2 H), 1,03 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 103,0.
271-I		5-((2R,6S)-4-((1-(2-(di(4-fluorometil)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona	455,3	S: 1,31, 100 % R: 0,98, 100 % VIII: 3,83, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 1,80 (c, J = 10,00 Hz, 2 H), 2,31 - 2,18 (m, 3 H), 2,91 - 2,69 (m, 2 H), 2,96 (s, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 4,16 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 5,49 - 5,26 (m, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,05 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 119,33
272-I		4-(5-(((3R,41R)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)methyl)-2H-tetrazol-2-il)-2-metoxibenzonitrilo	461,2	S: 1,60, 100 % R: 1,22, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68 - 1,56 (m, 1 H), 1,99 - 1,85 (m, 2 H), 2,31 - 2,19 (m, 4 H), 2,41 - 2,31 (m, 1 H), 2,85 (d, J = 10,80 Hz, 1 H), 2,98 (d, J = 10,80 Hz, 1 H), 3,13 - 3,04 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 3,72 (s, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,59 (d, J = 5,40 Hz, 1 H), 5,47 - 5,28 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,60 Hz, 1 H).

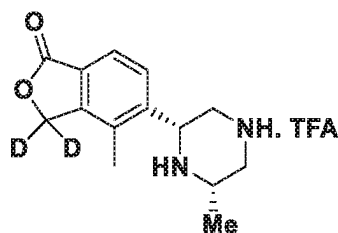
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
273-I		6-(5-((3-(difluorometil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero 1)	481,2	S: 1,67, 100 % R: 1,27, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,02 (t, J = 10,50 Hz, 1 H), 2,33 - 2,15 (m, 4 H), 2,63 (s, 3 H), 2,88 (s a, 1 H), 2,95 (d, J = 10,80 Hz, 1 H), 3,02 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 3,31 (s a, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 5,45 - 5,37 (m, 2 H), 5,96 (d, J = 4,40 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H)
274-I		4-metoxi-6-(3-metil-4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero 1)	491,2	P: 8,11, 99,10 % Q: 7,37, 99,30 % XXXIII: 14,00, 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (d, J = 6,53 Hz, 3 H), 1,75-1,84 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,60 - 2,66 (m, 2 H), 2,82 (d, J = 10,54 Hz, 2 H), 2,86 - 2,93 (m, 4 H), 3,78 (dd, J = 10,79, 5,27 Hz, 1 H), 3,85 - 3,92 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,02 - 4,14 (m, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,67 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H) (1 protón intercambiable no observado).
275-I		1-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona	464,3	R: 1,00, 96,14 % S: 1,50, 97,76 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,06 (s a, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,85 (s a, 3 H), 2,95 (s a, 3 H), 3,28 (s, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,14 (s a, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 5,90, 2,00 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 7,30 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 5,90 Hz, 1 H).

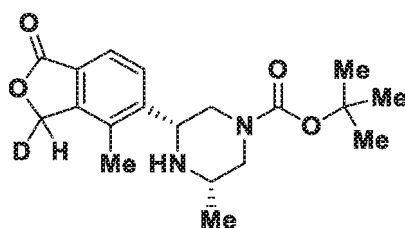
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
276-I		1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-3-metil-4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona	484,3	R: 1,14, 98,10 % S: 1,52, 96,63 % XV: 8,55 100 % de ee	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 (d, J = 5,10 Hz, 3 H), 1,72 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,86 (s a, 2 H), 2,96 (s a, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 4,14 (s a, 1 H), 5,46 - 5,27 (m, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,10 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 4,60 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 5,60 Hz, 1H)

Intermedio 199-I: sal TFA de 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metilpiperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona-3,3-*d*2

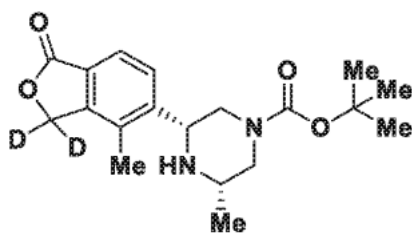


5 **Intermedio 199A-I: (3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-3-*d*)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



10 A una solución agitada del **Intermedio 51-I** (1,50 g, 4,33 mmol) en THF (150 ml) se le añadió LiHMDS 1 M en THF (21,65 ml, 21,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió D₂O (5,09 ml, 281 mmol) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Redisep-40 g, EtOAc al 60-80 %/n-hexano) para obtener el **Intermedio 199A-I** (1,00 g, 33,20 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H), 2,32 (s, 3 H), 2,42 (s a, 1 H), 2,70 - 2,88 (m, 2 H), 3,91 - 4,04 (m, 3 H), 5,37 - 5,44 (m, 1 H), 7,69 (d, *J* = 7,90 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,90 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,46 min, [M+H] 348,2.

20 **Intermedio 199B-I y 199C-I: (3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-3,3-*d*2)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



199B-I: relación isotópica de mono-D y di-D 28:72

199C-I: relación isotópica de mono-D y di-D 17:83

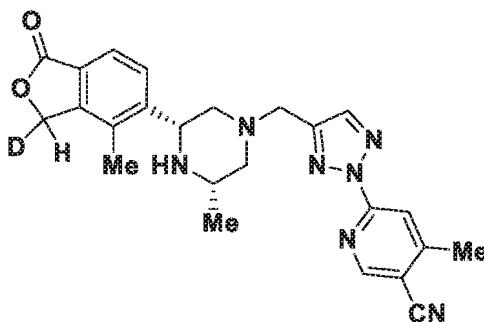
25 El **Intermedio 199B-I** se preparó (0,40 g, 39,80 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 199A-I** y partiendo del **Intermedio 199A-I** (1,00 g, 2,89 mmol) y LiHMDS 1 M (14,39 ml, 14,39 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H), 2,32 (s, 3 H), 2,42 (s a, 1 H), 2,70 - 2,88 (m, 2 H), 3,91 - 4,04 (m, 3 H), 7,69 (d, *J* = 7,90 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,90 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,47 min, [M+H] 349,2. La relación isotópica de mono-D y di-D (28:72) se determinó por ¹H RMN.

35 El **Intermedio 199C-I** se preparó (0,20 g, 19,88 %) en forma de un sólido de color blanco, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 199A** y partiendo del **Intermedio 199B-I** (0,40 g, 1,15 mmol) y LiHMDS 1 M (5,76 ml, 5,76 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H), 2,32 (s, 3 H), 2,42 (s a, 1 H), 2,70 - 2,88 (m, 2 H), 3,91 - 4,04 (m, 3 H), 7,69 (d, *J* = 7,90 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,90 Hz, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 2,47 min, [M+H] 349,2. La relación isotópica de mono-D y di-D (17:83) se determinó por ¹H RMN.

40 **Intermedio 199-I:**

El **Intermedio 199-I** se preparó (0,18 g, 87,00 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 198B** y partiendo del **Intermedio 199C-I** (0,20 g, 0,57 mmol) y TFA (0,88 ml, 11,48 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (d, *J* = 6,00 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,0 - 3,20 (m, 2 H), 3,55 - 3,68 (m, 3 H), 4,86 (s, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), (2 protón intercambiable no observado). LCMS (*Método-J*): tiempo de retención 0,40 min, [M+H] 249,2.

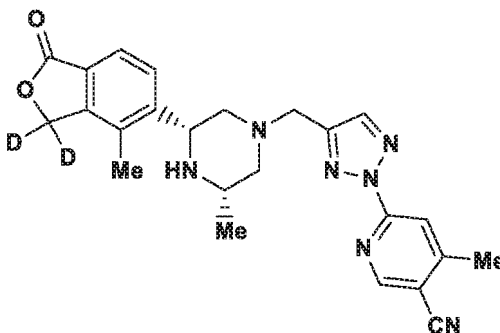
Intermedio 200-I: 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-3-*d*)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo



A una solución agitada del **Ejemplo 83-I** (0,10 g, 0,22 mmol) en THF (10 ml) a -50 °C se le añadió LiHMDS 1 M en THF (1,13 ml, 1,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió D₂O (2,0 ml, 113 mmol) y la agitación a -50 °C se continuó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Rediseq-24 g, MeOH al 3-4 %/DCM) para obtener el

Intermedio 200-I (0,045 g, 40,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (d, *J* = 5,60 Hz, 3 H), 1,75 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,38 - 2,41 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,75 - 2,86 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 4,05 - 4,29 (m, 1 H), 5,34 - 5,37 (m, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 8,07 - 8,26 (m, 2 H), 8,87 - 9,03 (m, 1 H). LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,15 min, [M+H] 445,0. La relación isotópica de mono-D y di-D (27:73) se determinó por ¹H RMN.

Ejemplo 277-I: 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-3,3-*d*₂)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo



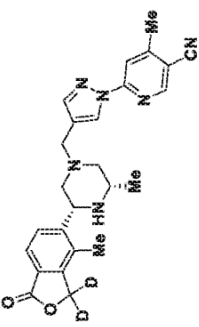
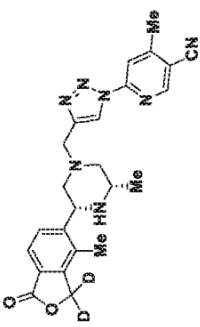
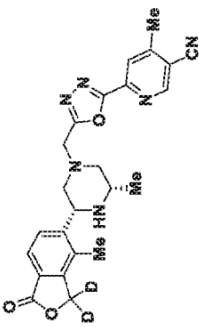
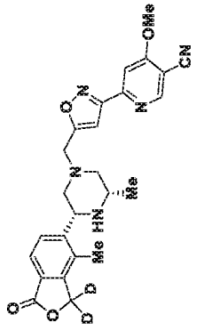
El **Ejemplo 277-I** se preparó (0,01 g, 14,80 %) en forma de un sólido de color blanco usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 96-I** y partiendo del **Intermedio 199-I** (0,05 g, 0,188 mmol) y el **Intermedio 28** (0,04 g, 0,188 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (d, *J* = 5,60 Hz, 3 H), 1,75 - 1,88 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,74 - 2,86 (m, 2 H), 2,92 - 3,04 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,14 - 4,18 (m, 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,60 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,10 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). HPLC (*Método-P*): tiempo de retención 7,71 min, pureza: 98,20 %, (*Método-Q*): tiempo de retención 5,65 min, pureza: 98,17 %. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,93 min, [M+H] 446,2. La relación isotópica de mono-D y di-D (17:83) se determinó por ¹H RMN.

Procedimiento alternativo para el Ejemplo 277-I:

El **Ejemplo 277-I** se preparó (0,001 g, 2,82 %) en forma de un sólido de color blanco usando un protocolo de síntesis similar al del **Intermedio 199A-I** y partiendo del **Intermedio 200-I** (0,04 g, 0,101 mmol) y LiHMDS 1 M (0,50 ml, 0,50 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (d, *J* = 5,60 Hz, 3 H), 1,75 - 1,88 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,61

(s, 3 H), 2,74 - 2,86 (m, 2 H), 2,92 - 3,04 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 4,14 - 4,18 (m, 1 H), 7,65 (d, $J = 7,60$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,10$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado). HPLC (*Método-P*): tiempo de retención 7,49 min, pureza: 92,50 %, (*Método-Q*): tiempo de retención 6,54 min, pureza: 93,04 %. LCMS (*Método-D*): tiempo de retención 1,84 min, $[M+H]$ 446,2. Pureza quiral (*Método-VIII*): tiempo de retención 4,99 min, 100 % de ee. La relación isotópica de mono-D y di-D (5:95) se determinó por ^1H RMN.

Los ejemplos de la **Tabla 5** se sintetizaron usando los procedimientos de los **Ejemplos 1-I a 24-I, 81-I: 84-I, 113-I a 123-I, 266-I y 277-I**:

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC/LCMS: TR (min), Pureza	RMN
278-I		4-metil-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-3,3-d2)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (relación isotópica de mono-D y di-D: 17:83)	445,2	P: 4,83, 96,00 % Q: 6,29, 97,80 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 (d, J = 6,00 Hz, 3 H), 1,69 (s, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,77 (d, J = 9,50 Hz, 2 H), 2,94 (s, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 4,13 (d, J = 8,50 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,50 Hz, 1 H), 7,70 - 7,89 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
279-I		4-metil-6-(4-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-3,3-d2)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo (relación isotópica de mono-D y di-D: 17:83)	446,2	P: 8,22, 97,00 % Q: 9,50, 96,30 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,01 (d, J = 6,00 Hz, 3 H), 1,66 - 1,87 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,82 (t, J = 8,80 Hz, 2 H), 2,95 (s, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 4,14 (d, J = 7,50 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
280-I		4-metil-6-(5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-3,3-d2)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo (relación isotópica de mono-D y di-D: 22:78)	447,2	T: 5,26, 94,27 % S: 12,13, 95,10 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,50 Hz, 3 H), 1,84 - 2,08 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,80 - 3,94 (m, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,18 (d, J = 8,00 Hz, 3 H), 7,50 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).
281-I		4-metoxi-6-(5-(((3S,5R)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-3,3-d2)piperazin-1-il)metil)isoxazol-3-il)nicotinonitrilo (relación isotópica de mono-D y di-D: 22:78)	462,2	P: 4,53, 90,04 % R: 5,64, 90,00 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,50 Hz, 3 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 2,95 - 3,0 (m, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 4,01 - 4,23 (m, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,73 - 7,85 (m, 2 H), 8,94 (s, 1 H), (1 protón intercambiable no observado).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los siguientes ensayos biológicos ilustrados, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

Cuando se ha generado más de un punto de datos para cualquier prueba en particular para un compuesto en particular, se representa como un promedio en la tabla.

Ensayo de flujo de talio

Soluciones y reactivos: El ensayo de flujo de talio se realizó usando el kit FluxOR (F10017, Life Technologies). El tampón de carga, el tampón de ensayo y el tampón de estímulo se prepararon utilizando componentes del kit. La HBSS (solución salina equilibrada de Hanks), n.º de cat. 14025-092) se adquirió por separado de Life Technologies.

Para preparar 10 ml de tampón de carga: primero se añadieron 10 µl de colorante FluxOR (reconstituido en DMSO) a 100 µl de concentrado powerload y esta mezcla junto con 100 µl de Probenicid (100X) se añadió luego a 9,79 ml de HBSS. Se preparó tampón de ensayo (10 ml) mediante la adición de 2 ml de tampón sin cloruro FluxOR (5X), 100 µl de Probenicid (100X) y 0,2 ml de Ouabaina (13,77 mM) a 7,7 ml de agua desionizada. El tampón de estímulo estaba compuesto por Ti_2SO_4 15 mM, K_2SO_4 0,75 mM en tampón sin cloruro FluxOR (diluido a IX utilizando agua desionizada). La concentración final de Ti_2SO_4 y K_2SO_4 en la placa de ensayo era respectivamente de 3 mM y 0,15 mM.

Siembra en placas e inducción de las células: La línea celular estable CHO T-Rex ROMKh (Kir1.1 humano) se mantuvo en medio F12 de Ham complementado con SFB al 10 %, penicilina-estreptomina al 1 %, zeocina 500 µg/ml y blasticidina 10 µg/ml a 37 °C en una incubadora de CO_2 al 5 %. Un día antes del experimento, las células se disociaron mediante incubación con solución Versene (15040-066, Life Technologies) durante 10 minutos a 37 °C, seguido de la adición de medio de cultivo. La suspensión celular se centrifugó a 1200 rpm durante 5 min. Después de desechar el sobrenadante, las células se resuspendieron en medio de crecimiento recién preparado y se determinó la concentración celular utilizando un hemocitómetro. A continuación, se añadió doxiciclina 0,5 µg/ml a la suspensión celular para inducir la expresión del canal de ROMKh y se añadieron 50 µl (10.000 células/pocillo) de suspensión celular a cada pocillo de una placa negra de 384 pocillos con fondo ópticamente transparente recubierta con poli-D lisina (6007718, Perkin Elmer). La placa de ensayo se mantuvo a 37 °C en una incubadora de CO_2 al 5 %.

Protocolo de ensayo: El día del experimento, se retiró el medio y se añadió tampón de carga (30 µl/pocillo) a la placa de ensayo. Las células se incubaron en el tampón de carga durante 30 minutos a 37 °C. A continuación, el tampón de carga se sustituyó por tampón de ensayo (30 µl/pocillo) seguido de la adición de compuestos de prueba o de controles. Las células se incubaron con los compuestos durante 30 minutos y luego se montó la placa en FlexStation (Molecular Devices) para la lectura de fluorescencia con longitudes de onda de excitación y emisión respectivamente a 488 y 525 nm. Se leyó cada pocillo durante 90 segundos a un intervalo de 2 s y se añadió el tampón de estímulo después de 20 segundos de registro basal. La concentración final de DMSO fue del 0,5 o el 1 % en la placa de ensayo. Los controles positivos y negativos se definieron mediante la adición, respectivamente, de DMSO o de un inhibidor de ROMK convencional 3 µM, a los pocillos en lugar de un compuesto de prueba.

Análisis de los datos: La pendiente (durante un período de 15 segundos) del aumento de la fluorescencia después de la adición del tampón de estímulo se exportó desde SoftMax Pro a un programa informático a medida donde se convirtió en % de inhibición. Se utilizó una curva de respuesta a la concentración de 10 puntos para estimar el valor de CI_{50} de los compuestos de prueba.

Los datos de la Tabla 6 se informan con dos cifras significativas.

Tabla 6

Número de ejemplo de la patente	CI_{50} (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
1-I	14
2-I	15
3-I	210
4	640
5	270
6-I	40
7-I	1000
8-I	280

Número de ejemplo de la patente	CI_{50} (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
38-I	3400
39-I	770
40-I	27
41-I	980
42-I	490
43-I	110
44-I	200
45-I	370

(continuación)

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
9-I	44
10-I	620
11-I	30
12-I	530
13-I	110
14-I	36
15-I	84
16-I	33
17-I	900
18-I	870
19-I	180
20-I	490
21-I	93
22-I	26
23-I	30
24-I	500
1-II	800
25-I	51
26-I	69
27-I	32
28-I	85
29-I	120
30-I	260
31-I	190
32-I	24
33-I	690
34-I	190
35-I	120
36-I	680
37-I	16

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
76-I	300
77-I	820
78-I	810
79-I	320
80-I	490
81-I	22
82-I	13
83-I	23
84-I	52
85-I	45
86-I	64
87-III	62
88-III	36

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
46-I	26
47-I	49
48-I	62
49-I	23
50-I	670
51-I	29
52-I	2,8
53-I	370
2-II	1200
54-I	110
55-I	86
56-I	150
57-I	59
58-I	60
59-I	20
61-I	57
62-I	170
63-I	60
64-I	8,8
65-I	14
66-I	33
67-I	110
68-I	1700
69-I	900
70-I	59
71-I	800
72-I	550
73-I	150
74-I	570
75-I	680

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
114-I	32
115-I	23
116-I	39
117-I	34
118-I	290
119-I	140
120-I	160
121-I	31
122-I	50
123-I	74
125-I	30
126-I	34
127-I	21

(continuación)

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
89-III	30
90-I	49
91-I	56
92-I	35
93-I	44
94-I	39
95-I	26
96-I	27
97-I	28
98-I	45
99-I	33
100-I	40
101-I	26
102-I	48
103-I	25
104-I	36
105-I	26
106-I	57
107-I	26
108-I	30
109-I	56
110-I	25
111-I	23
112-I	18
113-I	25

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
153-I	84
154-I	12
155-I	11
156-I	14
157-I	12
158-I	36
159-I	16
160-I	130
161-I	170
162-I	260
163-I	29
164-I	31
165-I	67
166-I	30
167-I	26
168-I	20
169-I	23
170-I	39

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
128-I	66
129-I	26
130-I	52
131-I	75
132-I	170
133-I	84
134-I	43
135-I	170
136-I	28
137-I	26
138-I	670
139-I	36
140-I	26
141-I	69
142-I	76
143-I	63
144-I	24
145-I	15
146-I	25
147-I	87
148-I	27
149-I	52
150-I	100
151-I	43
152-I	490

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
191-I	29
192-I	16
193-I	44
194-I	60
195-I	66
196-I	35
197-I	15
198-I	83
199-IV	16
200-II	64
201-I	190
202-I	140
203-I	43
204-I	220
205-I	71
206-I	82
207-I	53
208-I	190

(continuación)

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
171-I	27
172-I	160
173-I	55
174-I	220
175-I	31
176-I	120
177-I	500
178-I	220
179-I	360
180-I	77
181-I	150
182-I	260
183-I	180
184-I	30
185-I	100
186-I	18
187-I	43
188-I	37
189-I	25
190-I	17

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
209-I	100
210-I	41
211-I	30
212-II	97
213-I	1200
214-I	6,6
215-I	11
216-I	25
217-I	24
218-I	33
219-I	21
220-I	29
221-I	22
222-I	60
223-I	18
224-I	27
225-I	19
226-I	14
227-I	28
228-I	14

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
229-I	21
230-I	32
231-I	240
232-I	480
233-I	22
234-I	78
235-I	83
236-I	75
237-I	69
238-I	470
239-I	63
240-I	42
241-I	41
242-I	10
243-I	13
244-II	17
245-I	18
246-I	870
247-I	330
248-I	1500
249-I	120
250-I	27
251-I	61

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
267-I	16
268-I	20
269-I	24
270-I	580
271-I	100
272-I	65
273-I	720
274-I	58
275-I	42
276-I	35
277-I	38

(continuación)

Número de ejemplo de la patente	CI50 (nM) para el flujo de Th por ROMK humano
252-I	72
253-I	400
254-I	1600
255-I	33
256-II	57
257-I	1400
258-I	250
259-I	53
260-I	430
261-II	27
262-I	120
263-I	23
264-I	580
265-I	22
266-I	36

Ensayo de pinzamiento zonal manual para ROMK

- 5 Condiciones de los cultivos celulares: Las células se mantuvieron en condiciones similares a las del ensayo de flujo de talio. La expresión del canal de ROMKh se indujo añadiendo Doxíciclina 0,6 µg/ml 16-24 horas antes de los experimentos. El día del experimento, las células se disociaron utilizando Versene, se resuspendieron en medio de cultivo y se colocaron sobre cubreobjetos 15 minutos antes de su uso.
- 10 Electrofisiología: El cubreobjetos recubierto con células se colocó en la cámara del experimento perfundida con una solución de baño compuesta de (en mM): NaCl 135, KCl 5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, Glucosa 5 (pH 7,4). Se utilizaron pipetas zonales con resistencia entre 2-5 Megaohmios, cuando se llenan con una solución que contiene (en mM): KCl 135, EGTA 1, MgCl₂ 1, HEPES 10, Na₂ATP 2 (pH 7,3) para formar gigasellos. Las células se pinzaron con voltaje a -75 mV en configuración de célula completa utilizando un amplificador Axopatch 200b o Multiclamp
- 15 700b (Molecular Devices) controlado por pClamp Software (Molecular Devices). La corriente se registró aplicando una tensión de paso a -120 mV cada 10 segundos. Para cada compuesto, se aplicaron 4-6 concentraciones durante 3-8 minutos de manera sucesiva comenzando con la concentración más baja. Al final del experimento, las células se perfundieron con una solución de baño que contenía Ba²⁺ 2 mM para aislar la contribución de la corriente de ROMKh.
- 20
- 25 Análisis de los datos: Se exportaron los valores de la corriente brutos (5 trazados, cada uno para los grupos de tratamiento de control, distinta concentración de compuesto y Ba²⁺) de Clampfit a Microsoft Excel, en que la corriente restante después de la aplicación de Ba²⁺ se restó de la corriente bruta para obtener la corriente específica de ROMKh. Estos valores de corriente para ROMKh (promedio de 5 trazados para cada grupo) se importaron luego a una plantilla a medida para generar una curva de respuesta a la concentración, que posteriormente se ajustó con una ecuación de cuatro parámetros para calcular el valor de CI₅₀ del compuesto de prueba.

Los datos de la Tabla 7 se informan con dos cifras significativas.

30

Tabla 7

Número de ejemplo de la patente	CI50 de EP para ROMK (nM)
1-I	11
2-I	5,7
3-I	44
14-I	51
16-I	11
22-I	25
23-I	4,9

Número de ejemplo de la patente	CI50 de EP para ROMK (nM)
96-I	12
97-I	43
98-I	23
99-I	29
100-I	25
101-I	34
102-I	17

Número de ejemplo de la patente	CI50 de EP para ROMK (nM)
148-I	19
151-I	64
164-I	30
165-I	39
166-I	13
167-I	18
168-I	29

(continuación)

Número de ejemplo de la patente	CI50 de EP para ROMK (nM)
37-I	22
59-I	4,8
61-I	40
65-I	9,8
66-I	4,7
67-I	29
82-I	7,9
83-I	6,8
84-I	57
87-III	57
90-I	74
92-I	23
94-I	14

Número de ejemplo de la patente	CI50 de EP para ROMK (nM)
103-I	29
105-I	11
106-I	10
107-I	18
108-I	21
109-I	54
110-I	16
111-I	62
121-I	740
126-I	17
127-I	14
130-I	20
139-I	30

Número de ejemplo de la patente	CI50 de EP para ROMK (nM)
171-I	26
173-I	21
175-I	17
184-I	10
187-I	25
188-I	18
189-I	17
190-I	13
191-I	21
193-I	20
195-I	79
207-I	18
210-I	20

Número de ejemplo de la patente	CI50 de EP para ROMK (nM)
216-I	14
221-I	13
228-I	20
230-I	19
240-I	34
244-II	22
255-I	9,1
283-I	23
287-I	17

Ensayo de pinzamiento zonal manual para ERGh

5

Ensayo de electrofisiología para ERGh: Los compuestos experimentales se evaluaron en cuanto a la actividad de ERGh en células HEK 293 que expresaban de forma estable canales ERGh utilizando la técnica de pinzamiento zonal. Se colocaron en la cámara experimental cubreobjetos sembrados con células que expresaban ERGh y se perfundieron con una solución compuesta por (en mM): NaCl 140, KCl 4, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1, Glucosa 10, HEPES 10 (pH 7,4, NaOH) a temperatura ambiente. Las pipetas zonales de borosilicato tenían resistencias de punta de 2-4 Mohmios cuando se llenaban con una solución interna que contenía: KCl 130, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1, EGTA 10, HEPES 10, ATP-K₂ 5 (pH 7,2, KOH). Las células se pinzaron a -80 mV en configuración de célula completa utilizando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon instruments, Union City, CA) controlado por el programa informático pClamp (Axon instruments). Tras la formación de un gigasello, se aplicó repetidamente el siguiente protocolo de voltaje (0,05 Hz) para registrar corrientes de cola: etapa de despolarización de -80 mV a +20 mV durante 2 segundos seguida de una etapa de hiperpolarización a -65 mV (3 segundos) para suscitar corrientes de cola. Los compuestos se aplicaron después de la estabilización de la corriente de cola. En primer lugar, se registraron corrientes de cola en presencia de solución extracelular sola (control) y, posteriormente, en solución extracelular que contenía concentraciones crecientes de compuesto. Cada concentración de compuesto se aplicó durante 2-5 minutos. El porcentaje de inhibición en cada concentración se calculó como reducción de la corriente de cola máxima con respecto a la corriente de cola máxima registrada en presencia de solución de control. El análisis de datos se realizó en una plantilla personalizada. Se representaron los porcentajes de inhibición a las distintas concentraciones para obtener una curva de respuesta a la concentración, que posteriormente se ajustó con una ecuación de cuatro parámetros para calcular el valor de CI₅₀ de ERGh.

25

Algunos compuestos de la presente invención se analizaron en el ensayo con ERGh. Los compuestos preferidos tienen una baja inhibición de ERGh o una CI₅₀ alta.

Tabla 8

Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
1-I	26
2-I	19
3-I	26
6-I	38
9-I	47
11-I	40
14-I	1,7
15-I	5,8
16-I	7,3
21-I	8,5
22-I	6,0
23-I	12
25-I	8,7
26-I	20
27-I	11
28-I	15
32-I	6,2
35-I	20
37-I	6,2
40-I	54
46-I	43

Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
47-I	49
48-I	78
49-I	27
51-I	43
52-I	72
57-I	26
59-I	15
63-I	23
64-I	45
65-I	21
66-I	0
67-I	7,1
70-I	8,4
81-I	7,7
82-I	7,1
83-I	11
84-I	6,7
85-I	11
86-I	8,8
87-III	4,9
88-III	8,3

Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
89-III	14
90-I	2,6
91-I	0
92-I	5,2
93-I	23
94-I	4,3
95-I	13
98-I	9,6
98-I	9,3
99-I	9,6
100-I	3,6
101-I	3,0
102-I	5,6
103-I	14
104-I	3,4
105-I	9,7
106-I	0,98
107-I	13
108-I	8,7
109-I	3,6
110-I	9,2

Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
111-I	5,1
112-I	22
114-I	4,2
115-I	45
116-I	6,4
121-I	10
122-I	6,6
123-I	7,2
125-I	8,3
126-I	7,8
127-I	16
128-I	19
129-I	32
130-I	8,4
134-I	22
136-I	29
137-I	23
139-I	6,6
140-I	49
141-I	7,1
142-I	8,5

Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
143-I	49
144-I	7,8
145-I	25
146-I	16
148-I	8,8
149-I	7,6
150-I	14
151-I	5,1
153-I	10
154-I	43
155-I	26
156-I	51
157-I	40
158-I	20
159-I	21
163-I	4,5
164-I	6,0
165-I	5,4
166-I	6,0
167-I	11
168-I	22

Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
169-I	12
170-I	26
171-I	16
173-I	4,0
175-I	15
184-I	6,1
185-I	9,6
187-I	11
188-I	18
189-I	8,9
190-I	9,1
191-I	4,3
192-I	46
193-I	14
194-I	11
195-I	5,9
196-I	18
197-I	75
198-I	0
199-IV	22
200-II	27

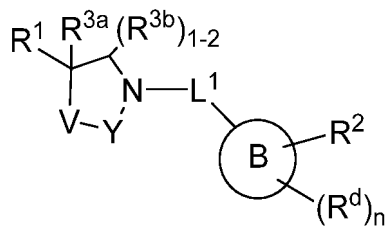
Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
203-I	16
205-I	10
207-I	10
210-I	5,2
211-I	58
214-I	22
215-I	29
216-I	5,6
217-I	16
218-I	39
219-I	75
220-I	30
221-I	5,4
222-I	12
223-I	56
225-I	39
226-I	33
227-I	18
228-I	16
229-I	25
230-I	2,2

Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
233-I	31
236-I	20
237-I	37
239-I	18
240-I	8,3
241-I	18
242-I	36
243-I	9,8
245-I	17
249-I	9,1
250-I	20
251-I	7,6
252-I	8,8
255-I	9,5
256-II	13
259-I	8,6
261-II	44
263-I	10
265-I	20
266-I	3,1
267-I	9,9

Número de ejemplo de la patente	% de inh. por EP para ERGh a 1 uM
268-I	9,0
269-I	9,5
272-I	5,2
274-I	43
275-I	8,4
276-I	5,4
277-I	7,0

REIVINDICACIONES

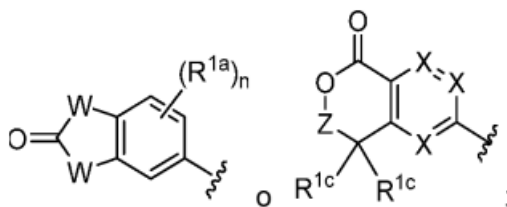
1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I)



(I)

o una sal del mismo, en la que:

R¹ es:



cada W es independientemente NR^{1b} u O;

Z es un enlace o CHR^{1d};

X es independientemente N o CR^{1a}, en donde X es N solo en 0, 1 o 2 posiciones;

cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃;

cada R^{1b} es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₆

R^{1c} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1d} es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

Y es -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(O)-, -C(O)-C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(O)- o -SO₂-;

V es -O-, -NR⁴-, -CR⁵R⁵-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -C(O)-; en donde si V es -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -C(O)-, entonces Y no es -SO₂-, y en donde si V es -O-, -S- o NR⁴, entonces Y no es C(R⁶)₂, y en donde si V es -S(O)-, -SO₂- o C(=O)-, entonces Y no es -C(=O)-, -C(=O)-C(R⁶)₂-;

L¹ es -C(R)₂-, -C(O)- o -C(R)₂-C(R)₂-; en donde R es independientemente H, F, OH, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcóxialquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃; en donde R no es -OH o F si está unido a un átomo de carbono que es adyacente a un átomo de nitrógeno;

el anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirrolidinilo o imidazolidinilo;

R² es un arilo C₆₋₁₀ o un anillo heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, conteniendo el anillo heterociclo opcionalmente una sustitución oxo, los anillos arilo o heterociclo están sustituidos con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es independientemente OH, =O, CN, halo, alquilo C₁₋₄, deutoalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, deutoalcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, C(=O)NR^{4b}R^{4b}, C(=O)alquilo C₁₋₄, SO₂R^e, NR^{4b}SO₂R^{4b} o un heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, conteniendo el heterociclo opcionalmente una sustitución oxo y está sustituido con 0-3 R^{2b};

R^{2b} es independientemente alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o fluorocicloalquilo C₃₋₆;

R^{3a} es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆, en donde si V es -O-, -NR⁴-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -C(=O)-, entonces R^{3a} no es halo, y en donde si V es -O-, -NR⁴-, -S-, entonces R^{3a} no es OH, CN;

R^{3b} es H, =O, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₂₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃, CO₂R^{4a}, C(O)R^{4a}, SO₂R^{4a}, C(O)N(R^{4b}R^{4b}), SO₂N(R^{4b}R^{4b}) u OH;

R^{4a} es alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando el arilo o el heterociclo sustituidos con 0-3 R^{4c};

R^{4b} es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

como alternativa, 2 R^{4b}, junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3 a 6

miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N;

R^{4c} es independientemente H, F, Cl o alquilo C_{1-3} ;

R^5 es independientemente H, F, OH, alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , $NR^{5b}R^{5b}$, $O-R^{5c}$ o 2 R^5 son =O; en donde si un R^5 es F, OH o $NR^{5b}R^{5b}$, entonces el otro R^5 no es OH o $NR^{5b}R^{5b}$.

R^{5b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , $C(O)R^a$, SO_2R^a o $C(O)NR^bR^b$;

como alternativa, 2 R^{5b} , junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

R^{5c} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o $C(O)NR^bR^b$;

R^6 es independientemente H, OH, F, alquilo C_{1-3} , deuteroalquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , hidroxideuteroalquilo C_{1-3} , alcoxialquilo C_{1-3} o fluoroalcoxialquilo C_{1-3} o $NR^{6b}R^{6b}$; en donde si un R^6 en un átomo de carbono es F, OH o $NR^{6b}R^{6b}$, entonces el otro R^6 en el mismo átomo de carbono no es OH o $NR^{6b}R^{6b}$.

R^{6b} es independientemente H, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , $C(O)R^a$, SO_2R^a o $C(O)NR^bR^b$; como alternativa, dos R^6 junto con el mismo átomo al que están unidos pueden formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

R^a es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} o un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

R^b es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} o un heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

como alternativa, dos R^b junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros, que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

cada R^d es independientemente H, F, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , halo, OH, =O, CN, OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2CF_3 o $C(O)NR^eR^e$;

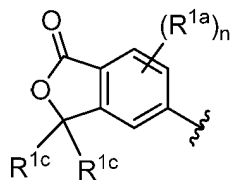
cada R^e es independientemente H, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{2-3} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{2-3} , alcoxialquilo C_{2-3} , arilo C_{6-10} o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

como alternativa, 2 R^e junto con el átomo al que están unidos, se unen para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros, que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; y

n es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o sal del mismo, en donde:

R^1 es:



cada R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{1c} es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-2} o cicloalquilo C_{3-6} ;

n es cero, 1 o 2.

3. Un compuesto de las reivindicaciones 1-2, o sal del mismo, en donde:

R^2 es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazolono, pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2-onilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazolilo, benzo[d][1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[d]imidazolilo, imidazolilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tetrazolilo, 1,2,4-triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2-onilo, triazolilo, oxadiazolilo o pirrolopiridinilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a} .

4. Un compuesto de las reivindicaciones 1-3, o sal del mismo, en donde:

el anillo B es piridinilo, pirimidinilo, pirrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, oxazolilo o piridazinilo.

5. Un compuesto de las reivindicaciones 1-4, o sal del mismo, en donde:

V es -O-, $-NR^4$ -, $-CR^5R^5$ - o $-C(=O)-$;

en donde si V es -O- o NR^4 , entonces Y no es $C(R^6)_2$;

Y es $-C(R^6)_2$ -, $-C(R^6)_2-C(R^6)_2$ -, $-C(=O)-$, $-C(=O)-C(R^6)_2$ - o $-C(R^6)_2-C(O)-$;

L^1 es $-C(R)_2$ -, $-C(O)-$ o $-CH_2-C(R)_2$;- en donde R se selecciona independientemente entre hidrógeno, F, OH,

alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃.

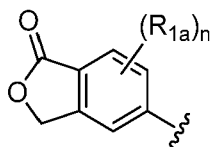
6. Un compuesto de las reivindicaciones 1-5, o sal del mismo, en donde:

- 5 R² es fenilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, pirazolo[4,3-b]piridinilo, piridin-2(1H)-onilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, tiofenilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a}; y
 10 R^{2a} es OH, =O, CN, halo, SO₂alquilo C₁₋₄, oxazolidin-2-ona sustituida con 0-1 R^{2b}; R^{2b} es alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃.

7. Un compuesto de las reivindicaciones 1-6, o sal del mismo, en donde:

R¹ es

15



R^{1a} es independientemente H o -CH₃.

20 8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, o sal del mismo, en donde:

el anillo B es piridinilo, triazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo o pirrazolilo; y
 R² es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno sustituido con 0-3 R^{2a}.

25

9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, o sal del mismo, en donde:

V es -O-, -NR⁴- o -CR⁵R⁵-;

Y es -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂- o -C(R⁶)₂-;

30

L¹ es -C(R)₂-; en donde R es independientemente hidrógeno, F, OH, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃; y

R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, o sal del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre:

35

(R)-4-metil-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (R)-3-metil-5-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

40

5-(4-((4,4-difluoro-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

6-(4-((4,4-difluoro-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;

45

(R)-6-(5-metoxi-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;

(R)-4-metil-5-(4-((1-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;

(R)-4-ciclopropil-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;

50

(R)-4-metil-6-(4-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxoxazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;

(R)-4-metil-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxomorfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;

(R)-4-metoxi-6-(4-(2-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;

55

(R)-6-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo;

(R)-4-metil-6-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo;

(R)-4-metoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo;

60

(R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;

(R)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;

- (R)-4-metoxi-5'-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo;
6-(4-(1-hidroxi-2-((R)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Diastereómero I y II);
- 5 (R)-3-metil-5-(5-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)tiazol-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
(R)-3-metil-5-(5-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolin-4-carbonil)tiazol-2-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
(R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
- 10 (R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo;
(R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
(R)-4-((1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de metilo;
- 15 (S)-4-metil-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
(R)-3-metil-5-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
(R)-6-(5-metoxi-4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
- 20 (R)-4-metoxi-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo;
(R)-6-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo;
(R)-3-metil-5-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-imidazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 (R)-4-metil-6-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo;
(R)-4-metil-6-(4-(2-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)etil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
(R)-4-metoxi-6-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)tiazol-2-il)nicotinonitrilo;
(R)-4-metil-6-(5-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolin-4-carbonil)tiazol-2-il)nicotinonitrilo;
- 30 (R)-4-metoxi-6-(5-(2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolin-4-carbonil)tiazol-2-il)nicotinonitrilo;
(R)-4-metoxi-5'-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)H₂,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo;
(R)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)tiazol-5-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
(R)-1-(5-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
(R)-4-metil-5-(4-((1-(tiofen-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
- 35 (R)-4-metil-5-(4-((1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
(R)-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo;
(R)-4-metil-5-(4-((1-(6-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
(R)-5-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
(R)-3-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo;
- 40 (R)-4-metil-5-(4-((1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
(R)-4-metil-5-(4-((1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
(R)-2-metil-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo;
(R)-3-metil-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo;
- 45 (R)-5-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)picolinonitrilo;
(R)-2-metoxi-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo;
(R)-4-metil-5-(4-((1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
(R)-3-metoxi-4-(4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo;
(R)-4-metil-6-(3-metil-4-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
- 50 (R)-4-metil-6-(3-((2-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
(S)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
(R)-5-(5-metoxi-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
(R)-7-fluoro-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 (R)-7-metoxi-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
(R)-3,7-dimetil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
(R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 (R)-4-metoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
(R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 65 (R)-6-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo;
(R)-4-metoxi-5'-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)H₂,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo;

- (R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 (R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
 (R)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
 (R)-4-metil-5-(4-((6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
 5 (R)-6-(4-((4-acetil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 (R)-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (R)-4-metil-6-(4-((4-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 10 (R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 (R)-3-metil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 15 (R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo;
 (R)-4-metoxi-5'-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo;
 (R)-6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-((6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-ona;
 20 (R)-6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-ona;
 (R)-4-metil-6-(4-((4-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-oxopiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (R)-4-metoxi-6-(4-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo;
 25 (R)-6-(5-metoxi-4-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 (R)-3-metil-5-(4-((5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1H-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 30 6-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 6-(4-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo;
 35 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 2,4-dimetil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo;
 40 4-metoxi-2-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 6-(4-((3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo, (Enantiómero III);
 6-(4-((3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo, (Enantiómero III);
 45 6-(4-((3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo, (Enantiómero III);
 6-(4-((3-(hidroximetil-*d*2)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo, (Enantiómero I);
 50 1-(5-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-2,4-dimetilnicotinonitrilo;
 2-metoxi-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 55 5-((2*R*,6*S*)-4-((2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona;
 4,6-dimetil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 60 4-metil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-metoxi-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo;
 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)nicotinonitrilo;
 65 4-metoxi-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-

- il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-metil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 2-metoxi-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo;
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
 4-metoxi-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 2-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilpirimidin-5-carbonitrilo;
 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 4-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 4-metoxi-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo;
 3-metil-1-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 5-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoxinicotinonitrilo;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo;
 4,4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)nicotinonitrilo;
 6-(4-((4-hidroxi-4-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 4-metil-6-(4-((2-metil-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 6-(4-((4-hidroxi-3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxooxazol-3(2H)-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-4-metil-6-(4-((4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-4-metil-6-(4-((4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 2-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona;
 4-metil-6-(4-(1-((*R*)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (Dia-I:Ena-I);
 4-metil-6-(4-(1-((*R*)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (Dia-II:Ena-I);
 4-metil-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 6-(4-((2-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Dia-I:Ena-I);
 6-(4-((2-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Dia-I:Ena-II);
 6-(5-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona;
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
 1-(difluorometil)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona;
 1-(5-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 1-(difluorometil)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)piridin-2(1H)-ona;

- 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)oxazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)oxazol-2-il)nicotinonitrilo;
 5 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (R)-3,4-dimetil-5-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-ona;
 10 (R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;
 (R)-4-etoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (R)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 (R)-5-(4-((2-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (R)-4-isopropoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 15 (R)-4-metil-5-(4-((4-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (R)-4-metil-5-(4-((2-metil-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (R)-4,6'-dimetoxi-5'-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo;
 20 (R)-5-(4-((5-fluoro-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (R)-4-metil-6-(3-metil-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (R)-4-metil-6-(5-metil-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 25 (R)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (R)-5-(4-((2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (R)-5-(4-((4-metoxi-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (R)-5-(4-((2-(5-(difluorometil)-4-metil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 30 4,6-dimetil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 3-(3-metil-5-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)oxazolidin-2-ona;
 (R)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridazin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 35 4-metoxi-6-(3-(((R)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I);
 4-metoxi-6-(3-(((R)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero II);
 4-metil-6-(3-(((R)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I);
 40 4-metil-6-(3-(((R)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero II);
 4-metil-6-(4-(((R)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero II);
 45 4-metoxi-6-(4-(((R)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I);
 4-metil-6-(5-(((R)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)nicotinonitrilo (Diastereómero II);
 50 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(5-(metilsulfonyl)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 4-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 55 4-metil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((6'-(metilsulfonyl)-[2,3'-bipiridin]-5-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 4-metoxi-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 60 4-metoxi-2-(2-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 (R)-4-metoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo;
 (R)-4-metil-6-(4-metil-5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo;
 65 4-metoxi-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxopirrolidin-

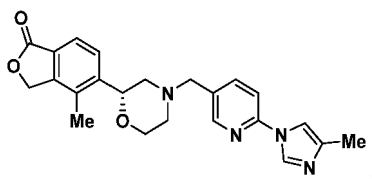
- 1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I);
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo;
 6-(3-isopropil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo;
 3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1-(2-metilpirimidin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona;
 3-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)oxazolidin-2-ona;
 6-(4-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I);
 4-metil-6-(5-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-4-metil-5-(4-((1-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(*p*-tolil)-1*H*-imidazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(3-metilpiridin-4-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1*H*-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (*R*)-4-metil-6-(2-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-2,4-dimetil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-3-(2-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-4-il)oxazolidin-2-ona;
 (*R*)-2,4-dimetil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-4-metoxi-2-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-4-metoxi-2-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-2-metoxi-4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 6-(4-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-4-metoxinicotinonitrilo (Enantiómero I);
 4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nicotinonitrilo;
 4-metoxi-6-(4-(2-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 6-(5-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)isoxazol-3-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 6-(4-(((3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-4-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo;
 4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (Enantiómero I);
 (*R*)-2-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo;
 6-(4-((3-hidroxi-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero IV);
 6-(4-((3-metoxi-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero II);
 (*R*)-5-(4-((2-(3,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 3-metil-2-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo;
 6-(4-((3-fluoro-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I);
 6-(4-((3-(1-hidroxietil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metoxinicotinonitrilo (Enantiómero I);
 6-(4-((3-(difluorometil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I);
 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(5-metilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;

- 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(6-metoxipirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 5 4-metil-5-((2*R*,6*S*)-6-metil-4-((1-(2-metilpirimidin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 4-metil-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)nicotinonitrilo;
 6-(4-((3-hidroxi-4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Diastereómero I: Enantiómero I);
 10 6-(4-((3-fluoro-4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Diastereómero I: Enantiómero II);
 6-(4-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I);
 4-metil-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)isoxazol-3-il)nicotinonitrilo;
 15 (*R*)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (*R*)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo;
 (*R*)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo;
 20 (*R*)-3-ciclopropil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 (*R*)-3-(difluorometoxi)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 25 (*R*)-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-morfolinonicotinonitrilo;
 (*R*)-3-metil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 (*R*)-4-metil-5-(4-((6-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 30 (*R*)-3-metoxi-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 (*R*)-4-metil-5-(4-((2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)morfolin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (*R*)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
 35 (*R*)-3-etil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 (*R*)-3-metoxi-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 (*R*)-3-etil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 40 (*R*)-3-(difluorometil)-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 (*R*)-4-metil-2-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo;
 45 (*R*)-2-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-5-(pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo;
 4-metil-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-oxopiperidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-6-(3-(difluorometil)-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 50 (*R*)-5-(4-((2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (*R*)-5-(4-((6-(4-(difluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (*R*)-4-metil-5-(4-((2-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
 (*R*)-6-(3-ciclopropil-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 55 1'-metil-5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'(1'*H*)-ona;
 (*R*)-4-metil-6-(4-((3-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo;
 4-metil-6-(4-(((6*R*)-2-metil-6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I);
 60 (*R*)-3-metil-1-(6-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
 (*R*)-4-metil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;
 65 (*R*)-4-metil-1-(5-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

- 4-metil-6-(4-((2-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)nicotinonitrilo (Enantiómero II);
 6-(3-(difluorometil)-4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 5 6-(4-(((3*S*,5*R*)-4-hidroxi-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 4'-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-carbonitrilo;
 N-(1-((1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-4-il)acetamida (Diastereómero II Enantiómero I);
 10 3-(6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)oxazolidin-2-ona;
 6-(4-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;
 15 3-(2-metil-6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)oxazolidin-2-ona;
 N-metil-N-(6-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)metanosulfonamida;
 20 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-6-metil-piperazin-2-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona;
 1-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-2-ona (Diastereómero I);
 (*R*)-4-metoxi-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 25 6-(4-((2,2-dimetil-6-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)morfolino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero II);
 N-(1-((1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-3-il)acetamida (Enantiómero I);
 metilcarbamato de 1-((1-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-4-ilo (Enantiómero I);
 30 4-metil-6-(3-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)nicotinonitrilo;
 (*R*)-1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-N-metil-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 35 6-(4-((3-(hidroximetil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Diastereómero II: Enantiómero II);
 (*R*)-1-(5-ciano-4-metoxipiridin-2-il)-4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (*R*)-4-(metoxi-d3)-6-(4-((3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinonitrilo;
 40 (*R*)-4-metil-5-(4-((6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)metil)piperazin-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona;
 2-metil-4-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo;
 3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 45 6-(5-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I);
 6-(5-((3,3-dimetil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)isoxazol-3-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I);
 50 4-metoxi-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)isoxazol-3-il)nicotinonitrilo;
 1-(difluorometil)-4-(4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2(1H)-ona;
 5-((2*R*,6*S*)-4-((1-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)metil)-6-metilpiperazin-2-il)-4-metil-isobenzofuran-1(3H)-ona;
 55 4-(5-(((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-il)metil)-2H-tetrazol-2-il)-2-metoxibenzonitrilo;
 6-(5-((3-(difluorometil)-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metilnicotinonitrilo (Enantiómero I);
 60 4-metoxi-6-(3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)nicotinonitrilo (Diastereómero I);
 1-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
 1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-3-metil-4-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona; y
 65 4-metoxi-6-(5-(((3*S*,5*R*)-3-metil-5-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-3,3-d2)piperazin-1-il)metil)isoxazol-

3-ii)nicotinonitrilo.

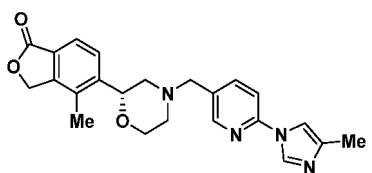
11. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es



5

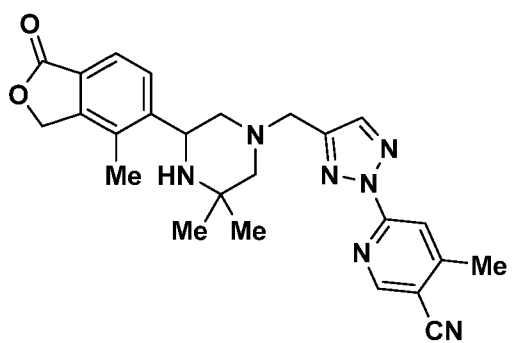
o sal del mismo.

12. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es



10

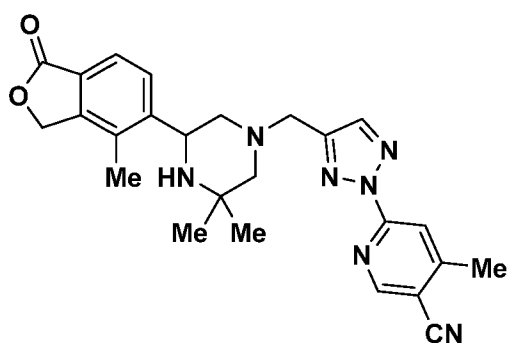
13. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es



15

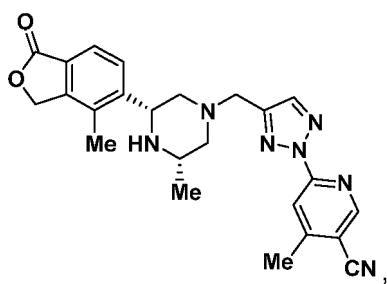
o sal del mismo.

14. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es



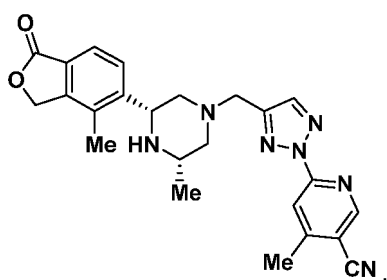
20

15. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es

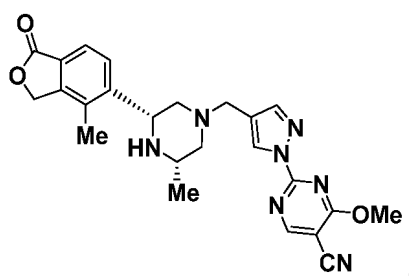


o sal del mismo.

- 5 16. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es

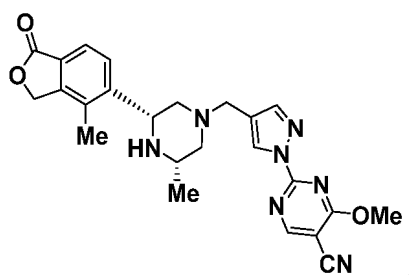


- 10 17. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es

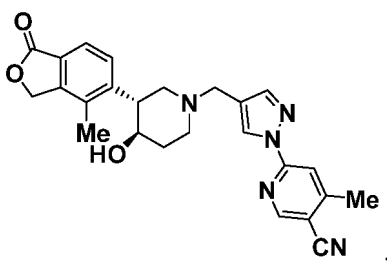


o sal del mismo.

- 15 18. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es

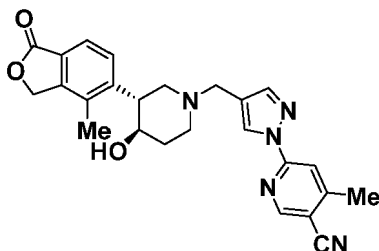


- 20 19. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es



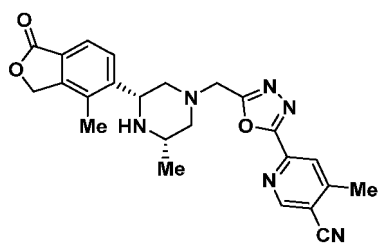
o sal del mismo.

20. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es



5

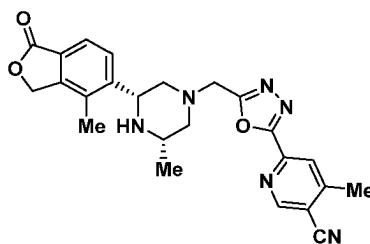
21. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es



10

o sal del mismo.

22. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 10, en donde el compuesto es



15

23. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 22, o una sal de los mismos; y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

20 24. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 - 22, o sal farmacéuticamente aceptable, solo o junto con otro agente terapéutico.

25 25. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 22, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

30 26. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la enfermedad cardiovascular se selecciona entre hipertensión, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca descompensada aguda, sobrecarga de volumen posoperatoria, edema idiopático, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar arterial, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la promoción de la diuresis o la natriuresis.