

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 208**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 207/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 407/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 407/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/10</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2015 PCT/US2015/010089**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15103509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2015 E 15700613 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3092229**

54 Título: **Derivados de pirrolidinilsulfona y su uso como moduladores de ROR gamma**

30 Prioridad:

**06.01.2014 US 201461923896 P**

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

**24.05.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUAN, JINGWU;  
DHAR, T.G. MURALI;  
JIANG, BIN;  
LU, ZHONGHUI y  
XIAO, HAI-YUN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 669 208 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

Derivados de pirrolidinilsulfona y su uso como moduladores de ROR gamma

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a moduladores del receptor huérfano relacionado con retinoide ROR $\gamma$  y a métodos para usar tales moduladores. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser particularmente útiles para diagnosticar, prevenir, o tratar diversas enfermedades y trastornos en seres humanos y animales. Algunos trastornos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad aguda de injerto contra huésped, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

15 **Antecedentes de la invención**

Los receptores huérfanos relacionados con retinoide ROR $\alpha$ , ROR $\beta$ , y ROR $\gamma$  desempeñan un importante papel en numerosos procesos biológicos que incluyen el desarrollo de órganos, inmunidad, metabolismo, y ritmos circadianos. Véase, por ejemplo, Dussault et ál. en *Mech. Dev.* (1998) vol. 70, 147-153; Andre et ál. en *EMBO J.* (1998) vol. 17, 3867-3877; Sun et ál. en *Science* (2000) vol. 288, 2369-2373; y Jetten en *Nucl. Recept. Signal.* (2009) vol. 7, 1-32.

ROR $\gamma$  se expresa en varios tejidos incluyendo el timo, riñón, hígado y músculo. Se han identificado dos isoformas de ROR $\gamma$ : ROR $\gamma$ 1 y ROR $\gamma$ 2 (también conocidas, respectivamente, como ROR $\gamma$  y ROR $\gamma$ t). Véase, por ejemplo, Hirose et ál. en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1994) vol. 205, 1976-1983; Oritz et ál. en *Mol. Endocrinol.* (1995) vol. 9, 1679-1691; y He et ál. en *Immunity* (1998) vol. 9, 797-806. La expresión de ROR $\gamma$ t se restringe a tipos de células linfoides incluyendo timocitos CD4+CD8+, linfocitos T colaboradores productores de IL-17 (Th17), células inductoras de tejido linfóide (LTi), y células  $\gamma\delta$ . ROR $\gamma$ t es esencial para el desarrollo de ganglios linfáticos y placas de Peyer y para la diferenciación normal de células Th17,  $\gamma\delta$ , y LTi. Véase, por ejemplo, Sun et ál. en *Science* (2000) vol. 288, 2369-2373; Ivanov et ál. en *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133; Eberl et ál. en *Nat. Immunol.* (2004) vol. 5, 64-73; Ivanov et ál. en *Semin. Immunol.* (2007) vol. 19, 409-417; y Cua y Tato en *Nat. Rev. Immunol.* (2010) vol. 10, 479-489.

Las citoquinas proinflamatorias tales como IL-17A (también denominadas IL-17), IL-17F, e IL-22 producidas por las células Th17 y otros linfocitos ROR $\gamma$ + activan y dirigen la respuesta inmune a los patógenos extracelulares. Véase, por ejemplo, Ivanov et ál. en *Semin. Immunol.* (2007) vol. 19: 409-417; y Marks y Craft en *Semin. Immunol.* (2009) vol. 21, 164-171. ROR $\gamma$  regula directamente la transcripción de IL-17 y la alteración de ROR $\gamma$  en ratones atenúa la producción de IL-17. Véase, por ejemplo, Ivanov et ál. en *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133.

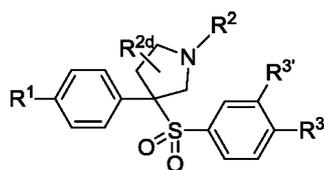
La producción no regulada de IL-17 se ha visto implicada en varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias humanas incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), y asma. Véase, por ejemplo, Lock et ál. en *Nat. Med.* (2002) vol. 8, 500-508; Tzartos et ál. en *Am. J. Pathol.* (2008) vol. 172, 146-155; Kotake et ál. en *J. Clin. Invest.* (1999) vol. 103, 1345-1352; Kirkham et ál. en *Arthritis Rheum.* (2006) vol. 54, 1122-1131; Lowes et ál. en *J. Invest. Dermatol.* (2008) vol. 128, 1207-1211; Leonardi et ál. en *N. Engl. J. Med.* (2012) vol. 366, 1190-1199; Fujino et ál. en *Gut* (2003) vol. 52, 65-70; Seiderer et ál. en *Inflamm. Bowel Dis.* (2008) vol. 14, 437-445; Wong et ál. en *Clin. Exp. Immunol.* (2001) vol. 125, 177-183; y Agache et ál. en *Respir. Med.* (2010) 104: 1131-1137. En modelos murinos de estas enfermedades, la inhibición de la función de IL-17 mediante anticuerpos neutralizantes o la alteración genética de IL-17 o el receptor de IL-17 mejora el curso o los síntomas clínicos de la enfermedad. Véase, por ejemplo, Hu et ál. en *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2011) vol. 1217, 60-76.

La alteración de ROR $\gamma$  en ratones también atenúa el progreso o la gravedad de la enfermedad en modelos animales de autoinmunidad e inflamación incluyendo encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), psoriasis inducida por imiquimod, colitis, y enfermedad alérgica de las vías aéreas. Véase, por ejemplo, Ivanov et ál. en *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133; Yang et ál. en *Immunity* (2008) vol. 28, 29-39; Pantelyushin et ál. en *J. Clin. Invest.* (2012) vol. 122, 2252-2256; Leppkes et ál. en *Gastroenterology* (2009) vol. 136, 257-267; y Tilley et ál. en *J. Immunol.* (2007) vol. 178, 3208-3218.

Existen agentes terapéuticos para tratar diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, pero aún existe una necesidad médica significativa no satisfecha en estas áreas terapéuticas. Dado el papel de IL-17 en la enfermedad humana y la validación de IL-17 y ROR $\gamma$  como dianas en modelos murinos de enfermedad, se contempla que los compuestos capaces de modular la actividad de ROR $\gamma$ t proporcionan un beneficio terapéutico en el tratamiento de múltiples trastornos inmunes e inflamatorios.

60 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la invención comprende compuestos, que tienen la siguiente fórmula:



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que todos los sustituyentes se definen en el presente documento.

5

En otro aspecto, la invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento, y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la invención comprende un compuesto, forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención para uso en métodos para antagonizar ROR $\gamma$  en una célula que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento. Este aspecto se puede realizar *in vitro* o *in vivo*.

15

En otro aspecto, la invención comprende un compuesto, forma estereoisomérica, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en métodos para tratar un sujeto que padece un trastorno o enfermedad modulado por ROR $\gamma$ , comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de acuerdo con la invención, forma estereoisomérica, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

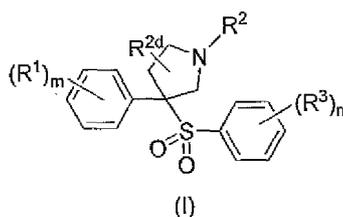
20

En otro aspecto, la invención comprende un compuesto, forma estereoisomérica, o sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en un método para tratar un trastorno o enfermedad seleccionado entre un trastorno o enfermedad inflamatorio, un trastorno o enfermedad autoinmune, un trastorno o enfermedad alérgico, un trastorno o enfermedad metabólico, y/o cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de acuerdo con la invención, o una forma estereoisomérica, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

25

### 30 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a la materia objeto definida en las reivindicaciones. En un aspecto, la divulgación del presente documento se refiere a compuestos de fórmula (I),



35

estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos, o profármacos de los mismos, en la que:

40  $R^1$  se selecciona entre H, halo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^{1a}$  y  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3  $R^{1a}$ ;  
 $R^{1a}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bS(O)_pR^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3  $R^a$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O) $_p$  sustituido con 0-3  $R^a$ ;  
 $R^2$  se selecciona entre hidrógeno,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^{2d}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^{2b}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_2R^{2c}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^{2a}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^{2a}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-10 miembros sustituido con 0-3  $R^a$ , y  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O) $_p$  sustituido con 0-3  $R^a$ ;

50

- $R^{2a}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bS(O)_pR^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3  $R^a$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3  $R^a$ ;
- $R^{2b}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno,  $CF_3$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-S(O)_pR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^{1d}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-OC(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^bC(O)R^{1c}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^bC(O)OR^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-S(O)_2NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^bS(O)_2R^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3  $R^a$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-2  $R^a$ ;
- $R^{2c}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, sustituido con 0-3  $R^a$ ;
- $R^{2d}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R^d$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-3  $R^d$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-2  $R^a$ , o un  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 4-10 miembros donde el heterociclo puede estar condensado, formar un puente o ser espirocíclico, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, sustituido con 0-3  $R^a$ ;
- $R^{2e}$  y  $R^{2f}$  son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, halo,  $N_3$ , CN,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^{3b}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^{3a}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-3  $R^{3a}$ , y fenilo sustituido con 0-3  $R^{3a}$ , o heterociclo de 4-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, sustituido con 0-3  $R^{3a}$ , o dos  $R^3$  situados en átomos de carbono adyacentes se unen para formar un carbociclo de 5-7 miembros o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, ambos opcionalmente sustituidos con 0-3  $R^{3a}$ ;
- $R^{3a}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bS(O)_pR^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3  $R^a$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3  $R^a$ ;
- $R^{3b}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno,  $CF_3$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-S(O)_pR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^{1d}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-OC(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^bC(O)R^{1c}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^bC(O)OR^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-S(O)_2NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_q-NR^bS(O)_2R^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3  $R^a$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3  $R^a$ ;
- $R^{11}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ ,  $CF_3$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-3  $R^f$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^d$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3  $R^d$ , o un  $R^{11}$  y un segundo  $R^{11}$ , ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3  $R^d$ ;
- $R^a$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bS(O)_pR^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros, o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3  $R^f$ ;
- $R^b$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^d$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R^d$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3  $R^f$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 6-10 miembros sustituido con 0-3  $R^d$ ;
- $R^c$  es, independientemente en cada caso, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^f$ ;
- $R^d$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-OR^e$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c$ ,  $-NR^eR^e$ ,  $-NR^eC(O)OR^c$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $-NR^eC(O)R^c$ ,  $CO_2R^c$ ,  $-NR^eSO_2R^c$ ,  $SO_2R^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^f$  o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3  $R^f$ ;  $R^e$  se selecciona, independientemente en cada caso, entre hidrógeno,  $C(O)NR^fR^f$ , alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^f$ ;
- $R^f$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, CN,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>,  $SO_2$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_{1-6}$ ), OH, cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $CF_3$  u O(alquilo  $C_{1-6}$ );
- o  $R^f$  es, independientemente en cada caso, un  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, fenilo o cicloalquilo  $C_3$ -

6, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> u O(alquilo C<sub>1-6</sub>);  
 m y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2 y 3;  
 p y q, independientemente en cada caso, son 0, 1 o 2; y  
 r es 0, 1, 2, 3 o 4.

5 En otro aspecto, se desvela un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos, o profármacos del mismo, en la que:

10 R<sup>1</sup> es halo, fenilo sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>; y  
 R<sup>1a</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF<sub>3</sub>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>b</sup>, y -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>.

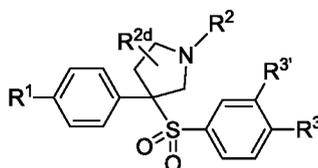
En otro aspecto, se desvela un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos, o profármacos del mismo, en la que:

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno, SO<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>2a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -C(O)R<sup>2d</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>; o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>,  
 R<sup>2a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;  
 20 R<sup>2b</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;  
 R<sup>2c</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-  
 25 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>; y  
 R<sup>2d</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup> (preferentemente, cicloalquilo es ciclobutilo, ciclohexilo, o ciclopentilo sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>), -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>. Preferentemente, el  
 30 heterociclo es furilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, aziridinilo, piroldinilo, pirrolilo, piridilo, o benzoisotiazolilo, cada uno sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>.

En otro aspecto, se desvela un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos, o profármacos del mismo, en la que:

35 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, N<sub>3</sub>, CN, OR<sup>3b</sup>, -NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>;  
 R<sup>3a</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)OR<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-OC(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -  
 40 (CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>; y  
 45 R<sup>3b</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup> o fenilo sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>.

La invención reivindicada proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



50 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

55 R<sup>1</sup> es halo, fenilo sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>;  
 R<sup>1a</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF<sub>3</sub>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>b</sup>, y -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, SO<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>2a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -C(O)R<sup>2d</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>; o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>,  
 60 R<sup>2a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>,  
 R<sup>2b</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup> (Me, Et, tBu), cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, -

(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;

R<sup>2c</sup> es independientemente en cada caso hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, o a -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;

R<sup>2d</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup> (Me), haloalquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-fenilo sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, o heterociclo de 4-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, o heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;

R<sup>2e</sup> y R<sup>2f</sup> son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, N<sub>3</sub>, CN, OR<sup>3b</sup>, -NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>;

R<sup>3a</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-OR<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-S(O)<sub>p</sub>R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-C(O)OR<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>; y

R<sup>3b</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup> o fenilo sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;

R<sup>11</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>, CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;

o un R<sup>11</sup> y un segundo R<sup>11</sup>, ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-OR<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-S(O)<sub>p</sub>R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-C(O)OR<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-OC(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

R<sup>b</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-carbociclo de 6-10 miembros sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;

R<sup>c</sup> es, independientemente en cada caso, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>, o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

R<sup>d</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>e</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>c</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>, -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup> o -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

R<sup>e</sup> se selecciona, independientemente en cada caso, entre hidrógeno, C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

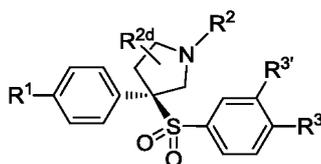
R<sup>f</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CF<sub>3</sub>, u O(alquilo C<sub>1-6</sub>);

o R<sup>f</sup> es, independientemente en cada caso, un -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, fenilo o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> u O(alquilo C<sub>1-6</sub>);

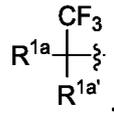
p y q, independientemente en cada caso, son 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la siguiente fórmula, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

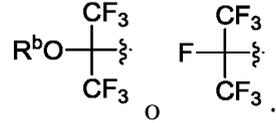


En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>1</sup> es



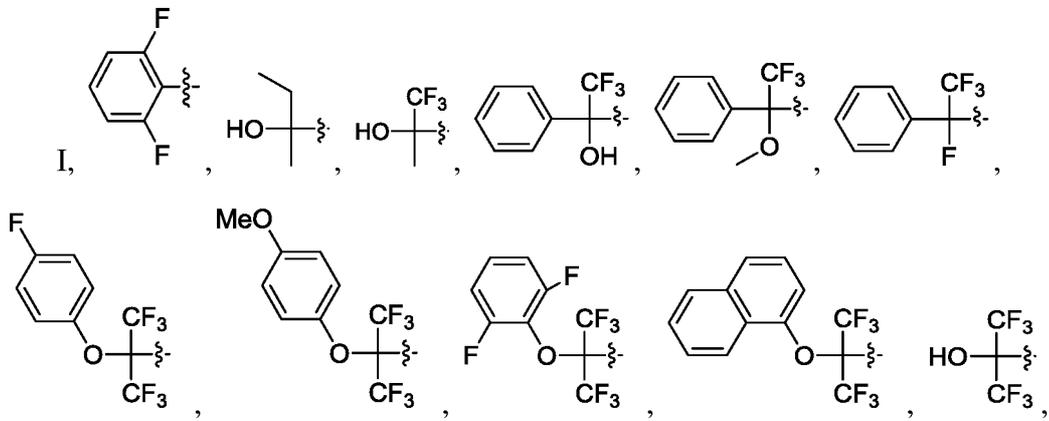
En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

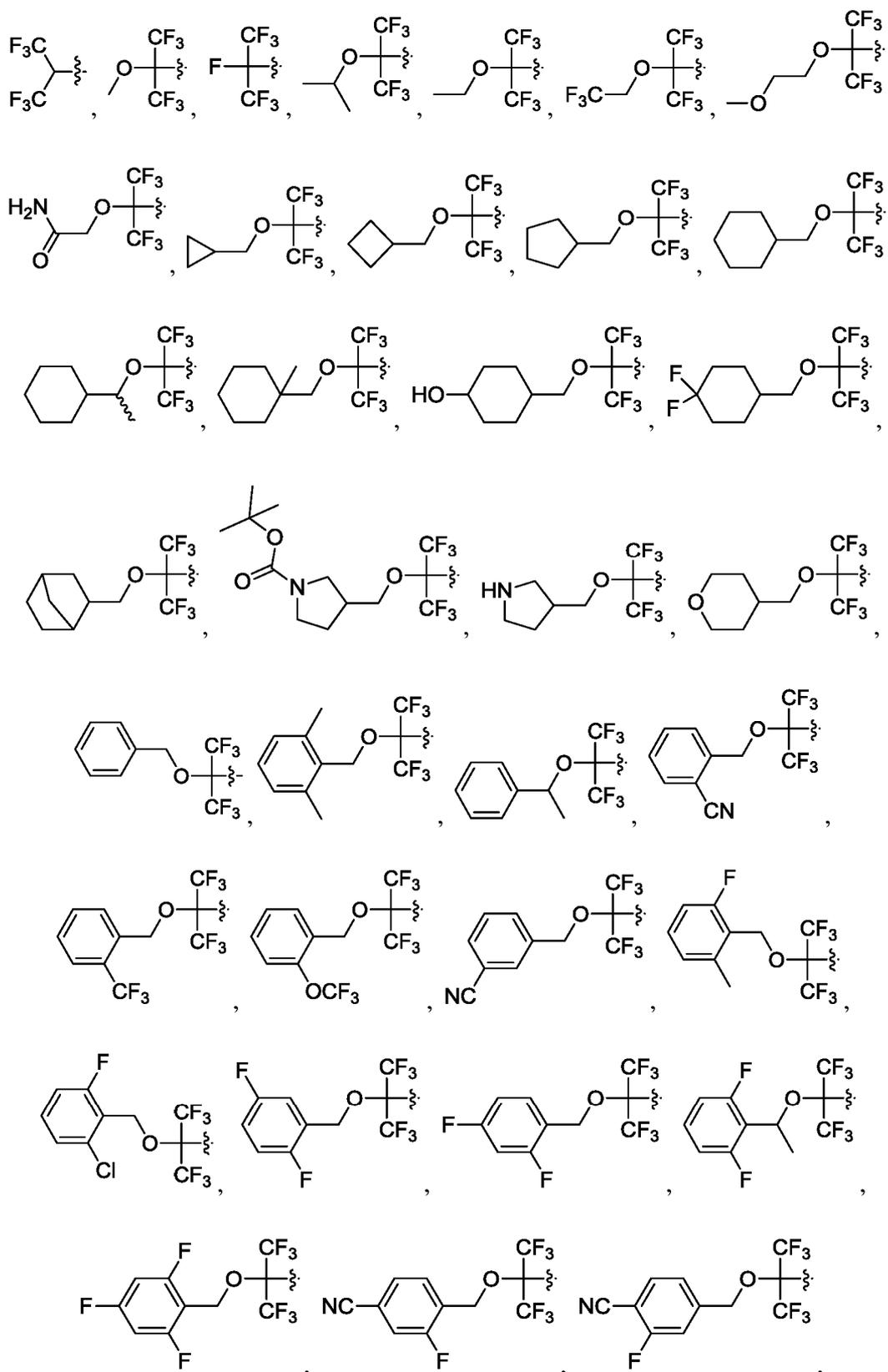
5

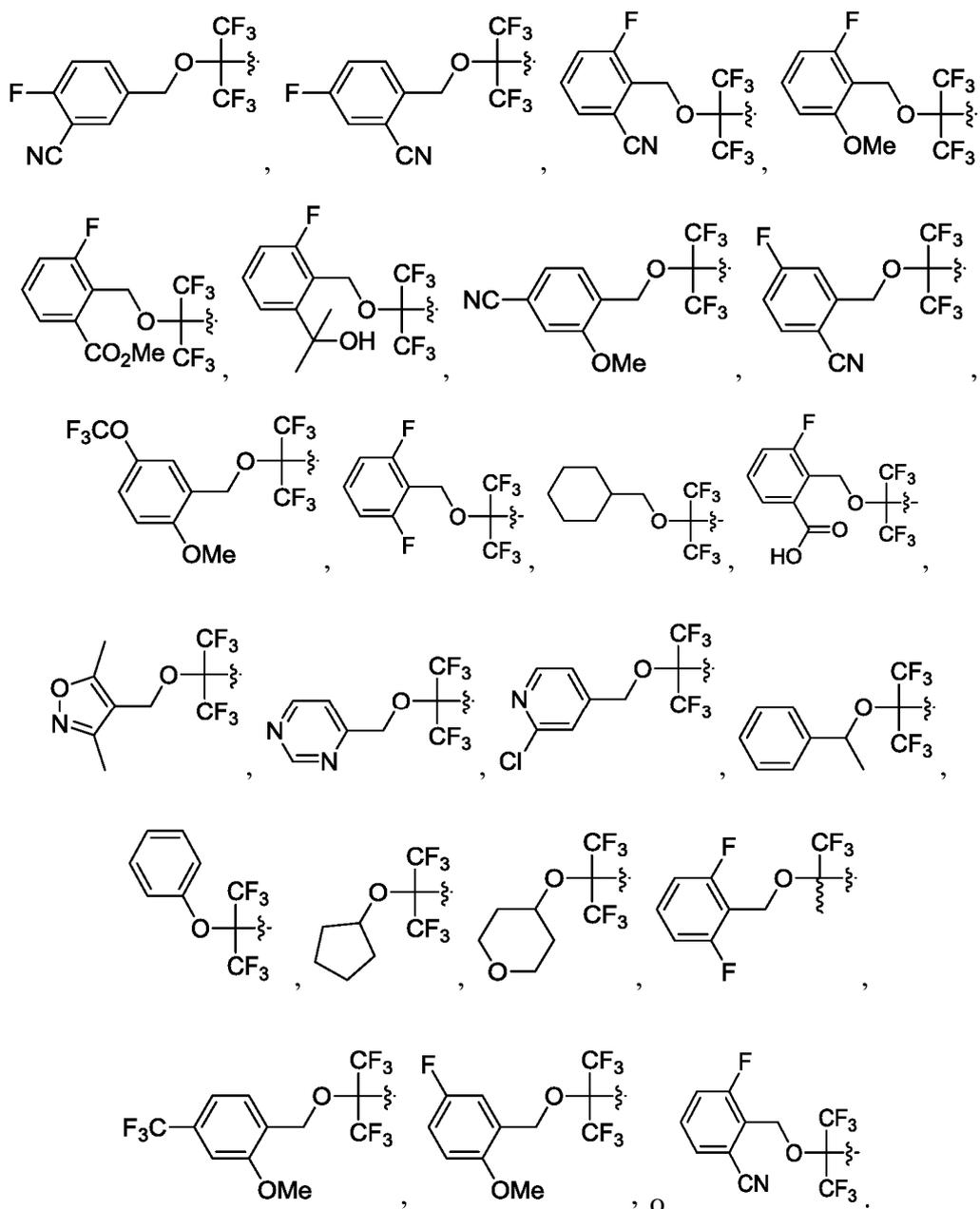


En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>1</sup> es:

10





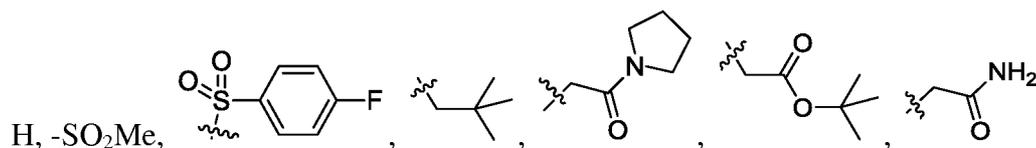


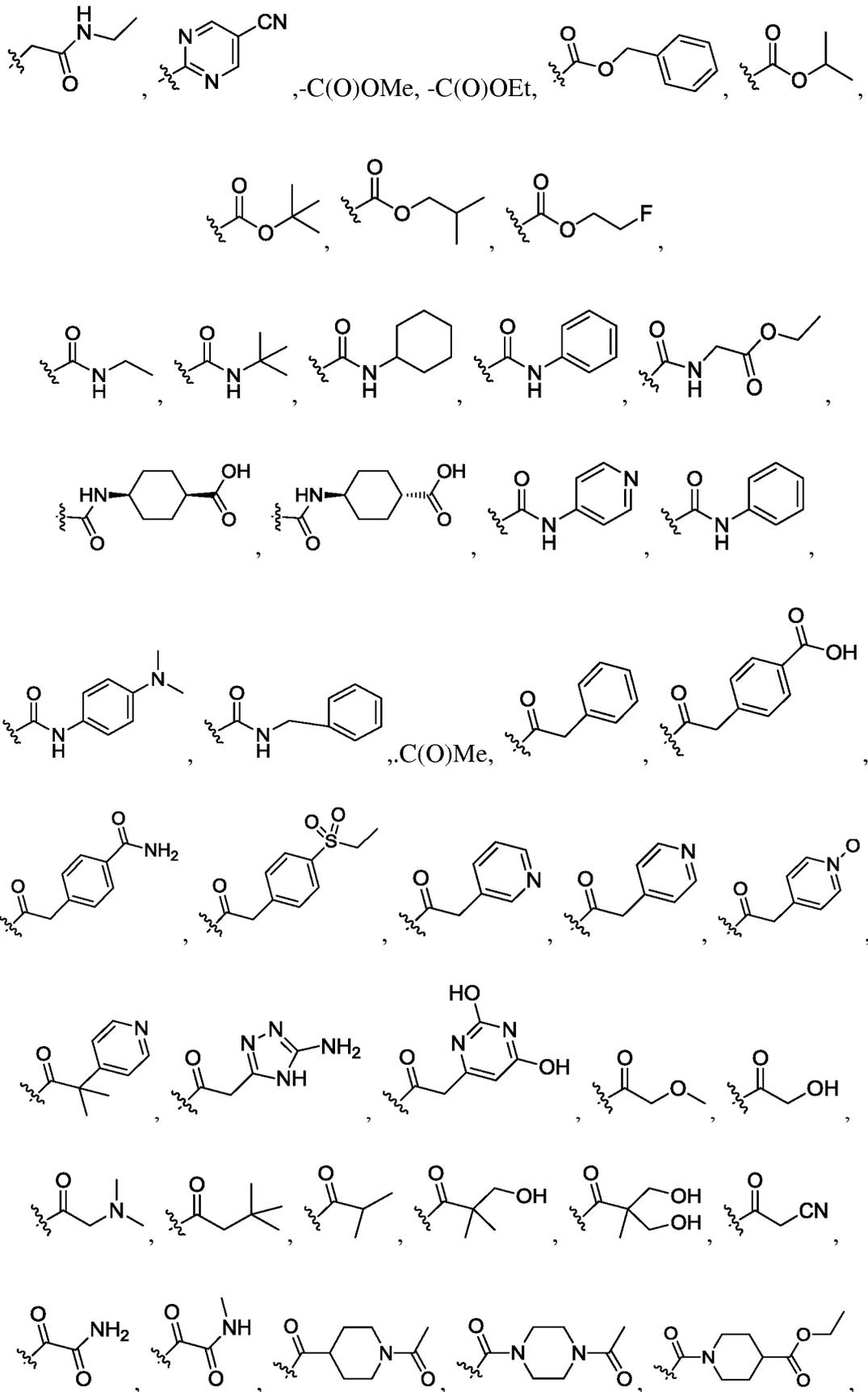
5

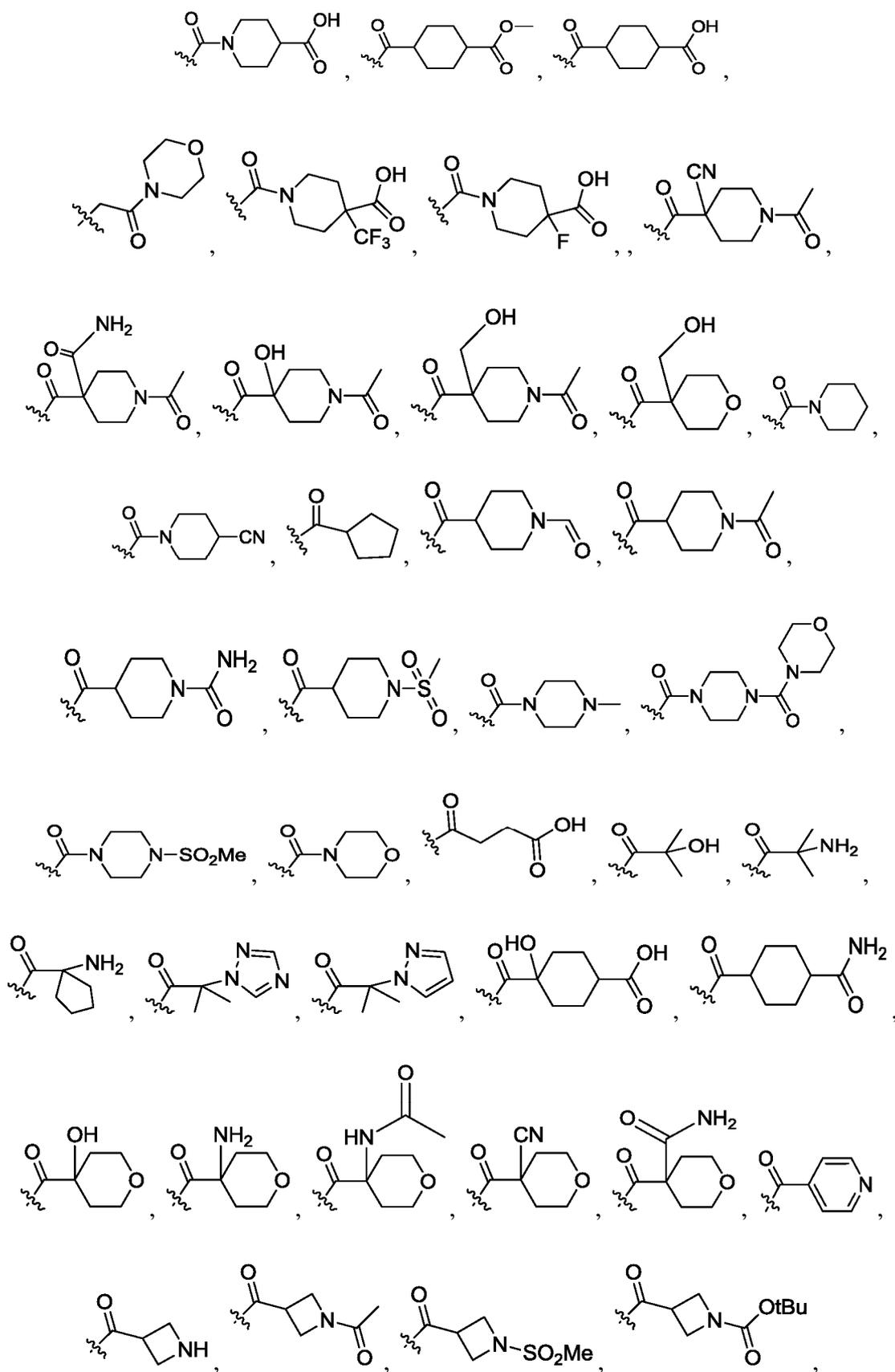
10 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>2</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -C(O)R<sup>2d</sup>, o C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>.

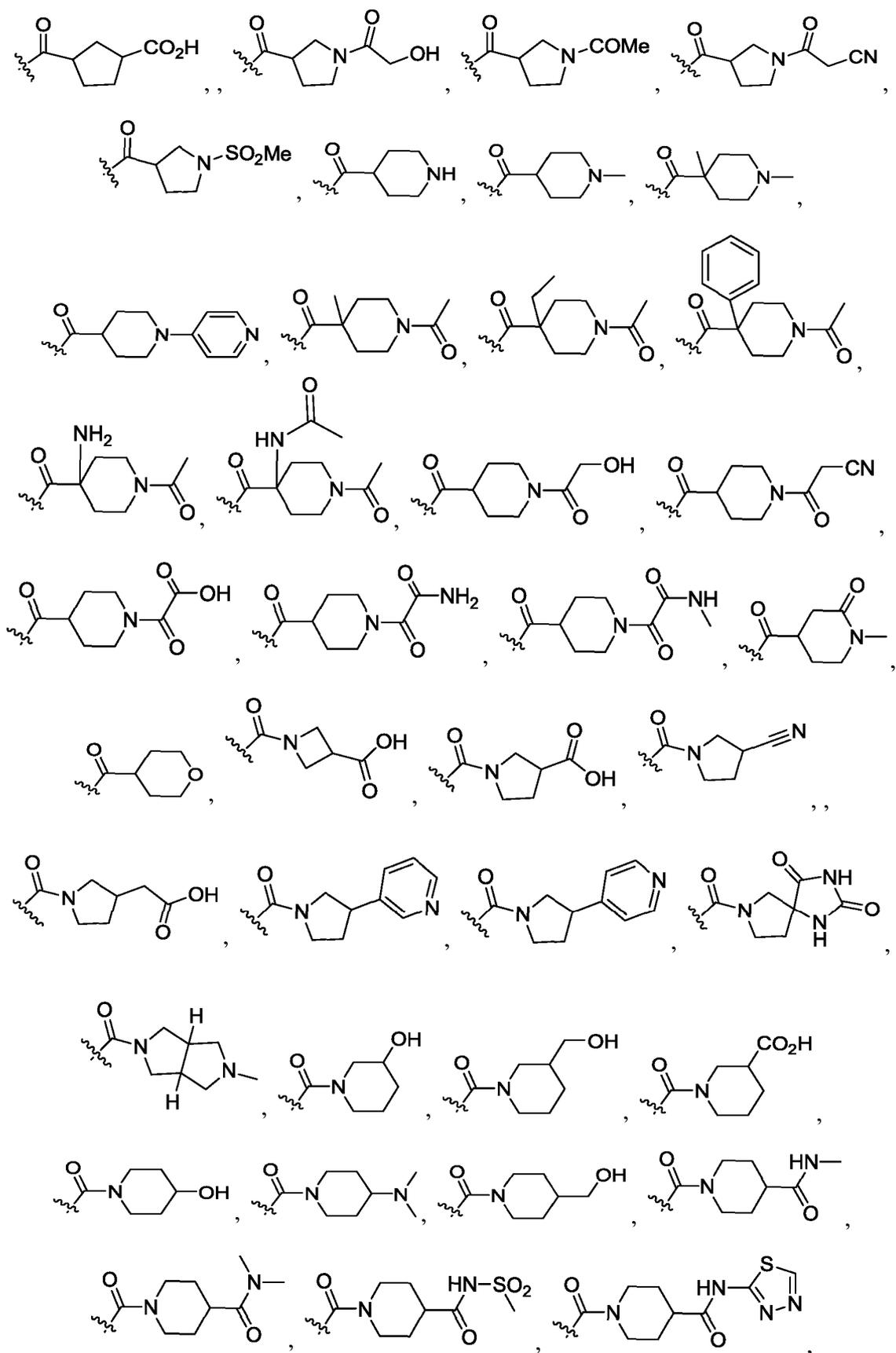
En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>2</sup> es:

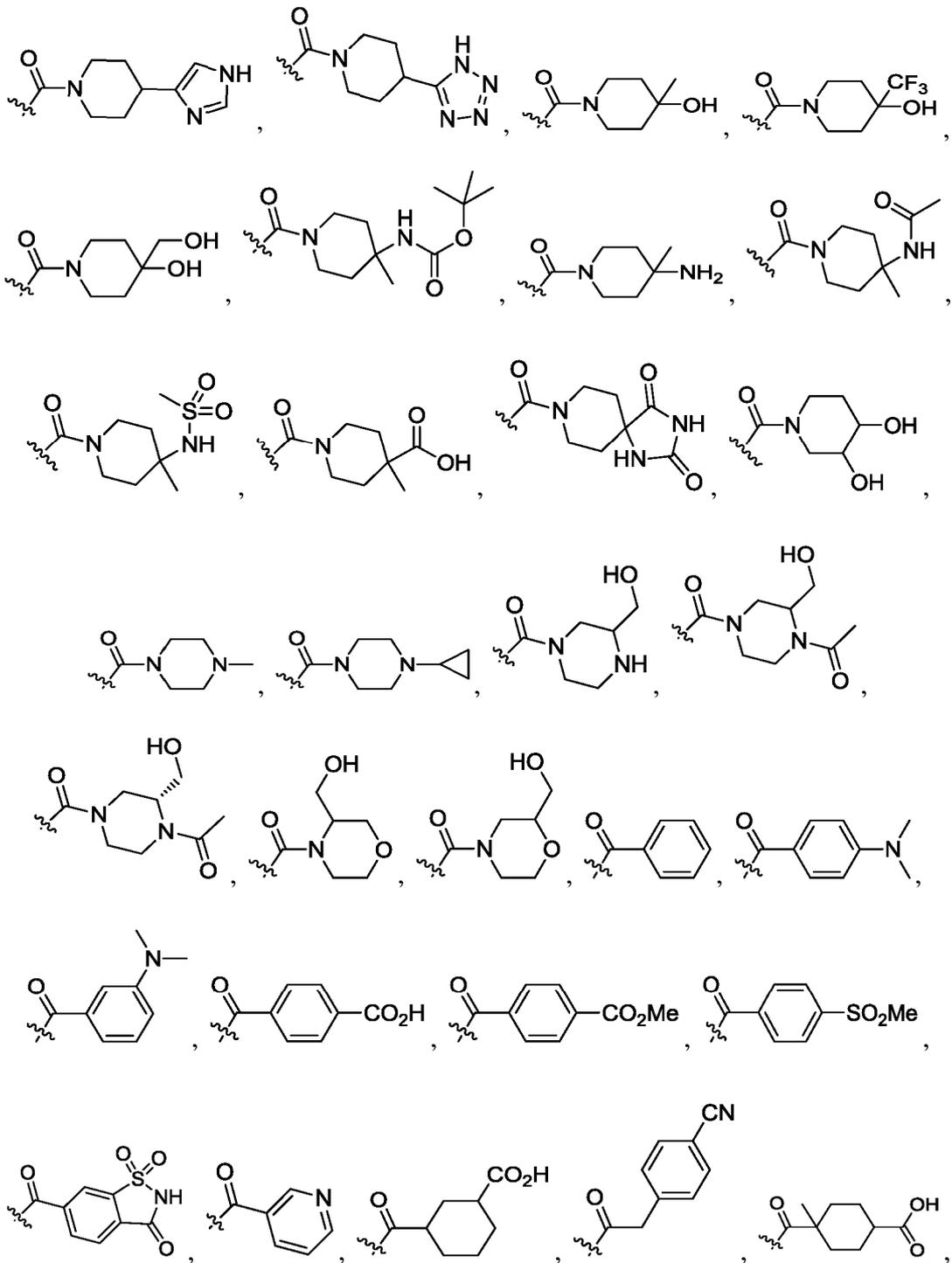
15

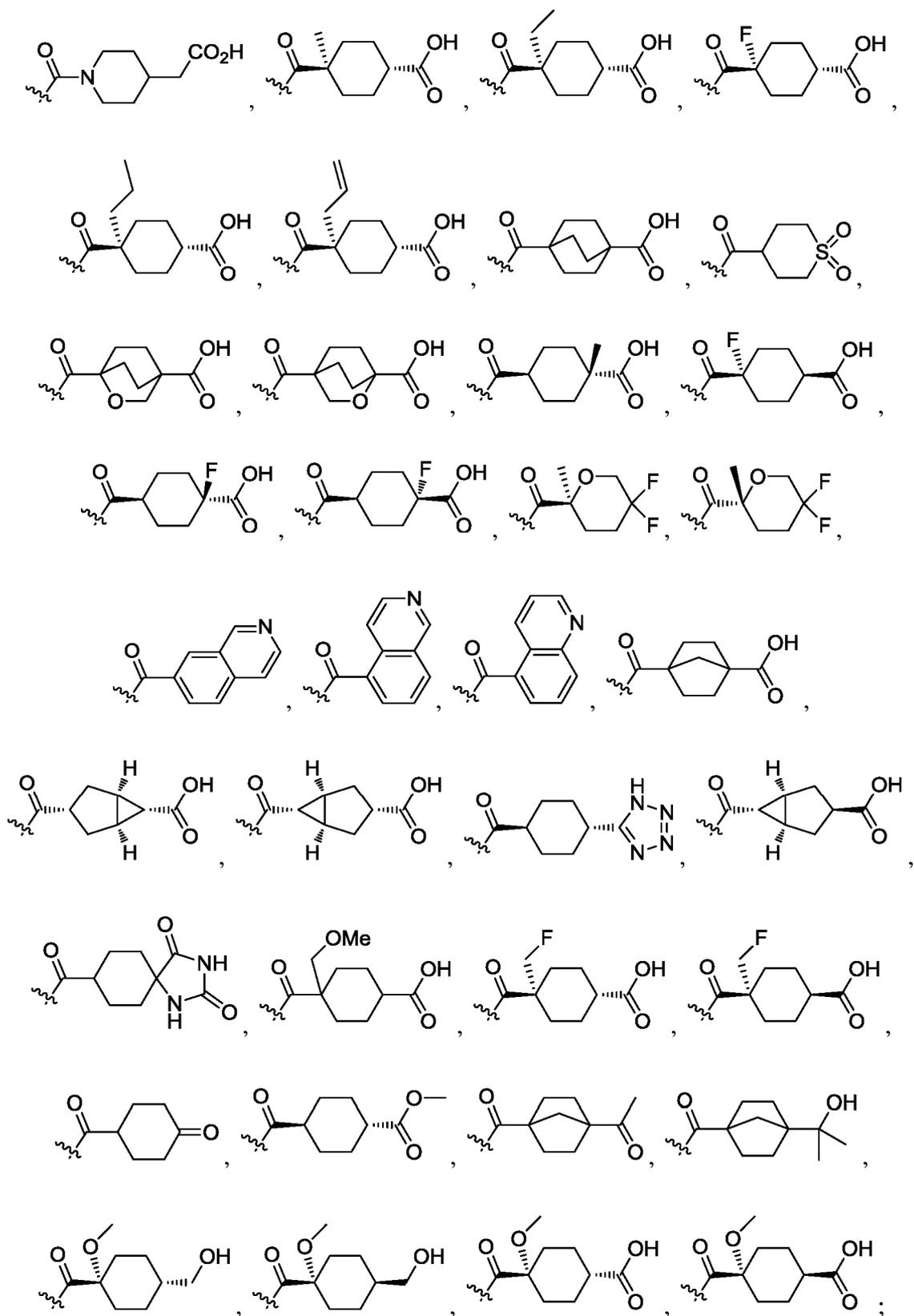


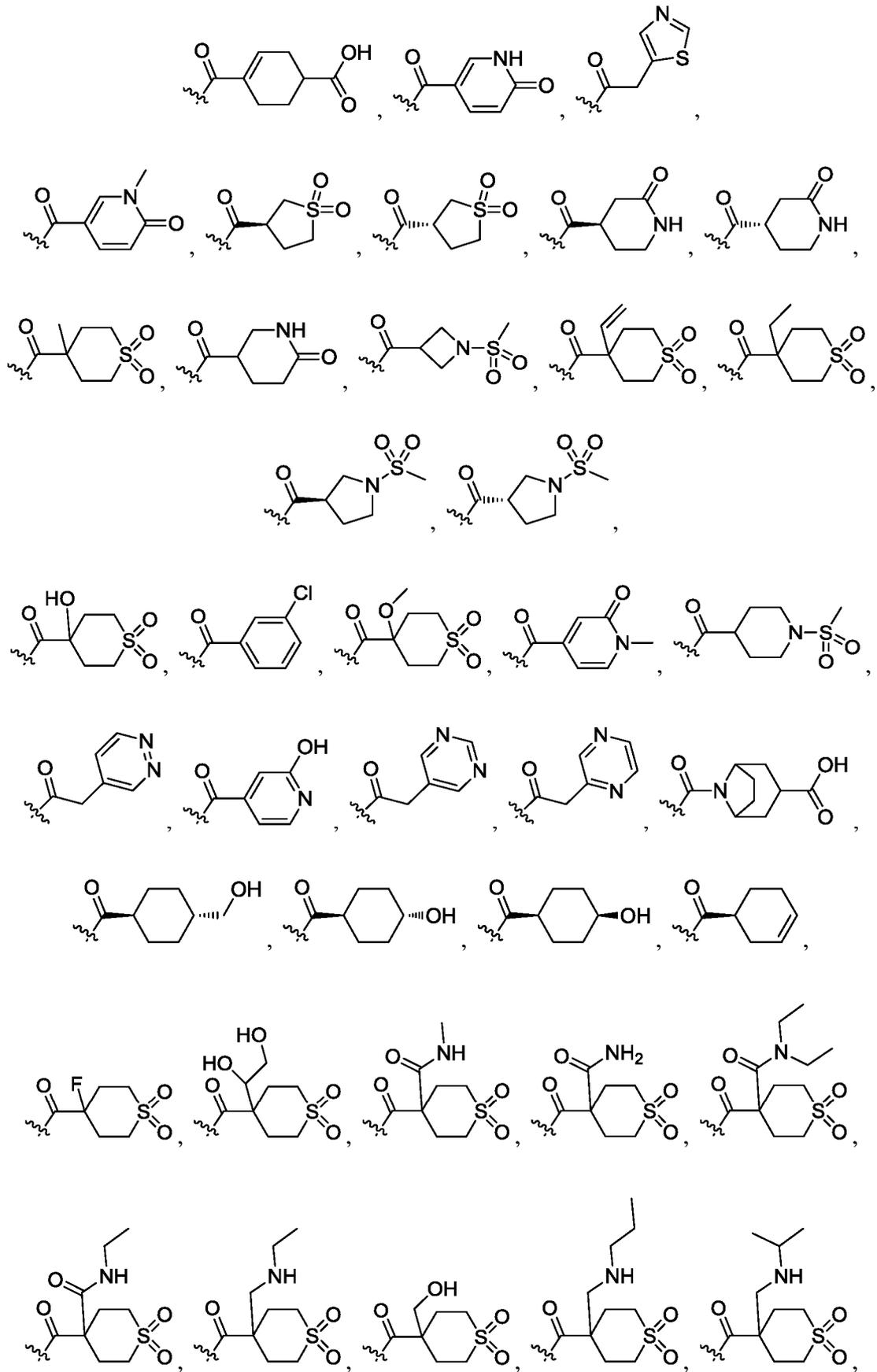


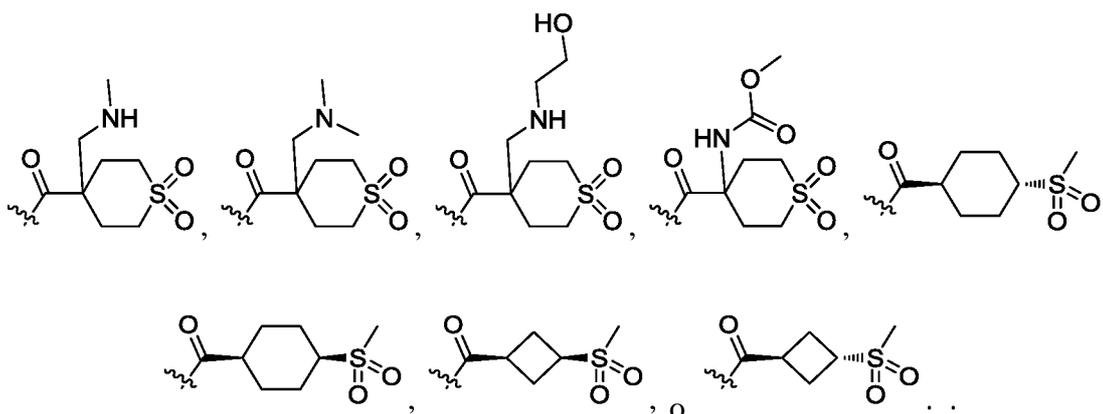




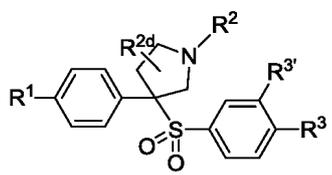








5 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención que tiene la siguiente estructura:



10 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que  $R^3$  y  $R^{3'}$  son, independientemente, hidrógeno, halo,  $N_3$ , CN, -O(fenilo),  $-NH_2$ , NH(alquilo  $C_{1-6}$ ), N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ . Preferentemente,  $R^3$  es F, H, OMe,  $NH_2$ ,  $N_3$ , CN, OPh, ciclopropilo, o  $CH_3$ , y  $R^{3'}$  es hidrógeno o  $CH_3$ .

15 En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ejemplificados dentro del alcance de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En otro aspecto, se desvela un compuesto seleccionado entre cualquier lista subconjunto de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

20 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, se desvela un proceso para preparar un compuesto de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

30 En otra realización, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

35 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de enfermedades (o un método para tratar enfermedades) en el que la inflamación es un componente incluyendo, sin limitación, enfermedades tales como psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad aguda de injerto contra huésped, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

40 Lo siguiente son definiciones de términos usados en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

45 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica, se sabe bien cómo preparar formas

ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se pretenden todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, salvo que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica.

5 Cuando cualquier variable (por ejemplo,  $R^3$ ) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De ese modo, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2  $R^3$ , entonces dicho grupo puede estar  
10 opcionalmente sustituido hasta con dos grupos  $R^3$  y en cada caso  $R^3$  se selecciona independientemente entre la definición de  $R^3$ . Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

15 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el que tal sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

20 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. De ese modo, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido ( $N \rightarrow O$ ).

25 De acuerdo con una convención usada en la técnica,



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

Un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo,  $-CONH_2$  está unido a través del átomo de carbono.

35 La expresión "opcionalmente sustituido" por referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I y el compuesto de la invención (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define posteriormente. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que no se pretende que tales grupos introduzcan ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente irrealizable, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.  
40

Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto".

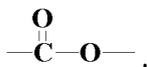
45 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena tanto lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo  $C_{1-10}$ " (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ , y  $C_{10}$ . Además, por ejemplo, "alquilo  $C_1-C_6$ " representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno estén reemplazados con otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.  
50

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo  $C_{2-6}$ " (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , y  $C_6$ . Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.  
55

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo en configuración tanto lineal como ramificada, y que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo  $C_{2-6}$ " (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , y  $C_6$ ; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.  
60

65

El experto en la materia entenderá que, cuando se usa la denominación "CO<sub>2</sub>" en el presente documento, esta pretende referirse al grupo



5

Cuando se usa el término "alquilo" junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta combinación define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. De ese modo, la expresión arilalquilo C<sub>0-4</sub> incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye cualquier arilo unido directamente a otro grupo, es decir, arilalquilo C<sub>0</sub>. El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

10

15

Cuando se hace referencia a un grupo alqueno, alquino, alqueno, alqueno, o alquino sustituido, estos grupos están sustituidos con uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

20

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

25

Se ha de entender que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo, y aminoalquilo, se realizarán por el experto en la materia para proporcionar compuestos estables.

30

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o grupo designado están reemplazados con una selección entre el grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo, o ceto, (es decir, =O) entonces se reemplazan 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura principal. Por ejemplo, se ha de entender que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura principal está en la parte alquilo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

35

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o compuestos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable pretende implicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado de pureza útil, y la posterior formulación en un agente terapéutico eficaz. Es preferente que los compuestos enumerados en el presente documento no contengan ningún grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H, o S(O)H.

40

45

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos mono, bi o policíclicos. Cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pretende incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, y C<sub>7</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo estable de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros monocíclico o bicíclico o de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros bicíclico o tricíclico, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra anteriormente, también se incluyen anillos con puente en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferentes, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo con puente cuando uno o más átomos de carbono unen átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferentes son uno a dos átomos de carbono. Se ha de observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

55

60

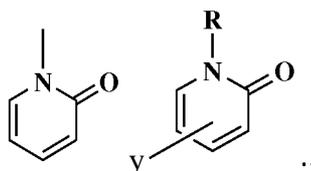
El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como grupos fenilo, y naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

Por consiguiente, en los compuestos de fórmula I y compuestos de la invención, el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicyclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillos:



usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico", y "heterociclilo" incluyen grupos "heteroarilo", como se define posteriormente.

Además de los grupos heteroarilo descritos posteriormente, los grupos heterociclo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen quinuclidinilo. Algunos grupos heterociclo monocíclicos adicionales incluyen



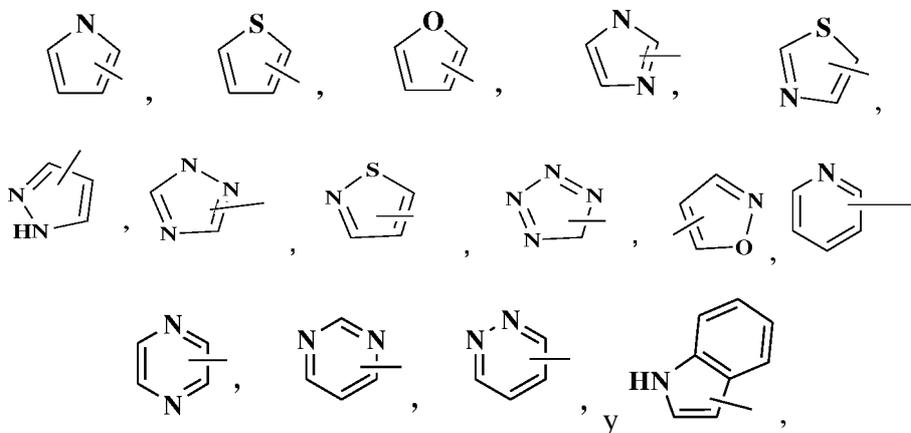
El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros, y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros, aromáticos, sustituidos y sin sustituir, que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y 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 siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados, o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternarizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero los demás anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Si la valencia lo permite, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo está además opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En los compuestos de fórmula I y compuestos de la invención, los grupos heteroarilo preferentes incluyen



y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidino, piperidino, y morfolino) o

heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, y furilo) la referencia pretende incluir anillos que tienen 0 a 3, preferentemente 0 a 2, sustituyentes seleccionados entre los enumerados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea adecuado.

5 Los términos "carbociclo, carbociclilo o "carbocíclico" se refieren a un anillo monocíclico bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. De ese modo, el término incluye anillos de cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, aún más generalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, *por ejemplo*, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos mono y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre los enumerados anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

15 El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

Cuando se usa el término "insaturado" en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

20 A lo largo de la memoria descriptiva, el experto en la materia puede seleccionar grupos y sustituyentes de los mismos que proporcionen restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para preparar compuestos farmacéuticamente aceptables.

25 Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto de la invención se entiende que incluye la referencia a la forma libre y a las sales del mismo. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal(es)" pueden incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de la invención, contiene tanto un resto básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, de ese modo, están contempladas dentro del alcance de la invención. Pueden formarse sales de los compuestos de la invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de un 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.

40 Las sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), 45 metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinato, nitrato, oxalato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

50 Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc, y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trietilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables 55 similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contiene nitrógeno pueden estar cuaternarizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferentes incluyen sales de 60 monoclorhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, 65 respuesta alérgica u otro problema o complicación, que correlaciona con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, 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 sales no tóxicas convencionales o 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 aquellas derivadas 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.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, son preferentes los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos a través de la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos en virtud de rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca muy especialmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen actividad específica. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos por los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de la sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea.

También se desvelan en el presente documento profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" representa un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la invención, y/o una sal y/o solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la invención) es un profármaco dentro del alcance y el ánimo de la divulgación. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir compuestos de la invención por sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la invención incluyen alquil  $\text{C}_{1-6}$ benzilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi  $\text{C}_{1-6}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxycarboniloxi  $\text{C}_{1-6}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilinas y cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véanse:

- a) Bundgaard, H., ed., Design de Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et ál., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985); b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et ál., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); y c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992).

Los compuestos de la invención y las sales de los mismos pueden existir en su forma tautomérica, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Se ha de entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Además, se ha de entender que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la invención también están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que incluye un compuesto, forma estereoisomérica, o sal farmacéutica que se describe en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden generalmente la combinación de un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones están básicamente exentas de componentes no farmacéuticamente aceptables, es decir, contienen cantidades de componentes no farmacéuticamente aceptables inferiores a las permitidas por los requisitos reglamentarios de Estados Unidos en el momento de la presentación de la presente solicitud. En algunas realizaciones de este aspecto, si el compuesto se disuelve o suspende en agua, la composición comprende opcionalmente además un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimido, cápsulas, etc.).

Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse por diversas vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una única dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y las formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, de polvo o aceitosas, espesantes y similares.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener, como el principio activo, uno o más de los compuestos descritos anteriormente en el presente documento junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones descritas en el presente documento, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de tal vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. De ese modo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de malla de menos de 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente 40 de malla.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes de lubricación tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes saporíferos. Las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular de modo que proporcionen liberación rápida, sostenida o retrasada del principio activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del sujeto

individual, la gravedad de los síntomas del sujeto, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente de manera uniforme a través de la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de un compuesto descrito en el presente documento.

Los comprimidos o píldoras se pueden revestir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación exterior, estando esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Pueden usarse diversos materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo tales materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas a las que se pueden incorporar los compuestos y composiciones para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una máscara facial, o una máquina de respiración de presión positiva en tienda o intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un sujeto variará dependiendo de lo que se administra, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del sujeto, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un sujeto que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la patología que se esté tratando, así como del juicio del clínico asistente, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condiciones generales del sujeto, y similares.

Las composiciones administradas a un sujeto pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas se pueden envasar para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto estará normalmente entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y lo más preferentemente de 7 a 8. Se ha de entender que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condiciones del sujeto, y el juicio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto descrito en el presente documento en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de cierto número de factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse en una solución tampón acuosa fisiológica que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del sujeto particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo de modelos *in vitro* o animales.

Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir, diagnosticar, y tratar diversos trastornos médicos

en seres humanos o animales. Los compuestos se usan para inhibir o reducir una o más actividades asociadas a receptores ROR $\gamma$ , con respecto a los receptores ROR $\gamma$  en ausencia de los mismos compuestos. De ese modo, en un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento para uso en un método para tratar un trastorno o enfermedad seleccionado entre un trastorno o enfermedad autoinmune, asma, un trastorno o enfermedad alérgico, un trastorno o enfermedad metabólico, y cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención, forma estereoisomérica, o sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento. Véase, por ejemplo, L.A. Solt et ál., "Action of RORs and their ligands in (patho)physiology," Trends Endocrinol Metab., preimpresión disponible en línea el 11 julio de 2012 en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000926>; M.S. Maddur et ál., "Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and enfermedades inflamatorias, and therapeutic strategies," Am. J. Pathol. julio de 2012;181(1):8-18; y A.M. Jetten, "Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, y celular metabolism," Nucl. Recept. Signal. 2009;7:e003, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes. En ciertas realizaciones, el trastorno o enfermedad autoinmune se selecciona entre artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis psoriásica, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino y lupus. En ciertas realizaciones, el trastorno o enfermedad alérgico se selecciona entre rinitis alérgica y dermatitis. En ciertas realizaciones, el trastorno o enfermedad metabólico se selecciona entre obesidad, resistencia a la insulina inducida por obesidad y diabetes de tipo II.

En ciertas realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis reumatoide. Véase, por ejemplo, L.A. Solt *et ál.*, citado anteriormente, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es esclerosis múltiple. Véase, por ejemplo, L. Codarri et ál., "ROR $\gamma$ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation," Nat. Immunol., junio de 2011;12(6):560-7, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es espondilitis anquilosante. Véase, por ejemplo, E. Toussiot, "The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases," Inflamm. Allergy Drug Targets, abril de 2012; 11(2): 159-68, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad inflamatoria del intestino. Véase, por ejemplo, M. Leppkes et ál., "ROR $\gamma$ -expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F," Gastroenterology, enero de 2009; 136(1): 257-67, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es lupus. Véase, por ejemplo, K. Yoh et ál., "Overexpression of ROR $\gamma$ t under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice." Eur. J. Immunol., agosto de 2012;42(8):1999-2009, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es psoriasis. Véase, por ejemplo, S. Pantelyushin et ál., "ROR $\gamma$ t+ innate lymphocytes and  $\gamma\delta$  T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice," J. Clin. Invest., 1 de junio de 2012;122(6):2252-6; y S.P. Raychaudhuri, "Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis," Clin. Rev. Allergy Immunol., preimpresión disponible en línea el 24 febrero 2012 en <http://rd.springer.com/article/10.1007/s12016-012-8307-1> (PubMed PMID: 22362575), así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis psoriásica. Véase, por ejemplo, SP Raychaudhuri, citado anteriormente, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Y. Yu et ál., "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR $\gamma$ t in mice," Blood, 3 de noviembre de 2011;118(18):5011-20, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es uveítis autoinmune. Véase, por ejemplo, R. Horai et ál., "Cytokines in autoimmune uveitis," J. Interferon Cytokine Res., octubre de 2011;31(10):733-44, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es obesidad y/o resistencia a la insulina. Véase, por ejemplo, B. Meissburger et ál., "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma," EMBO Mol. Med., noviembre de 2011;3(11):637-51, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es melanoma. Véase, por ejemplo, Purwar R, et ál. Robust tumor

immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. Nat. Med., julio de 2012: 18:1248-53, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

5 En ciertos aspectos, el trastorno médico que se diagnostica, trata, o previene mediante el uso de los compuestos desvelados en el presente documento puede ser, por ejemplo, un trastorno autoinmune. En otras realizaciones, el trastorno médico que se diagnostica, trata, o previene mediante el uso de los compuestos desvelados en el presente documento puede ser un trastorno inflamatorio. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el trastorno se selecciona entre artritis, diabetes, esclerosis múltiple, uveítis, artritis reumatoide, psoriasis, asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, infección por *H. pylori* y enfermedad inflamatoria del  
10 intestino. En otras realizaciones, el trastorno se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca y alergias alimentarias. En otras realizaciones, el trastorno es encefalomiелitis autoinmune experimental, psoriasis inducida por imiquimod, colitis o enfermedad alérgica de las vías aéreas.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individual o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.

20 En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad adecuada para (1) prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibición de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; o (3) mejora de la enfermedad; por ejemplo, mejora de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminución de la gravedad de la  
25 enfermedad.

30 Como se usa aquí, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) mejora de la patología referenciada, por ejemplo, mejora de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología) tal como disminución de la gravedad de la enfermedad; (ii) provocar la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individual o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico; o (iii) inhibición de la patología referenciada; por ejemplo, inhibición de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno.  
35

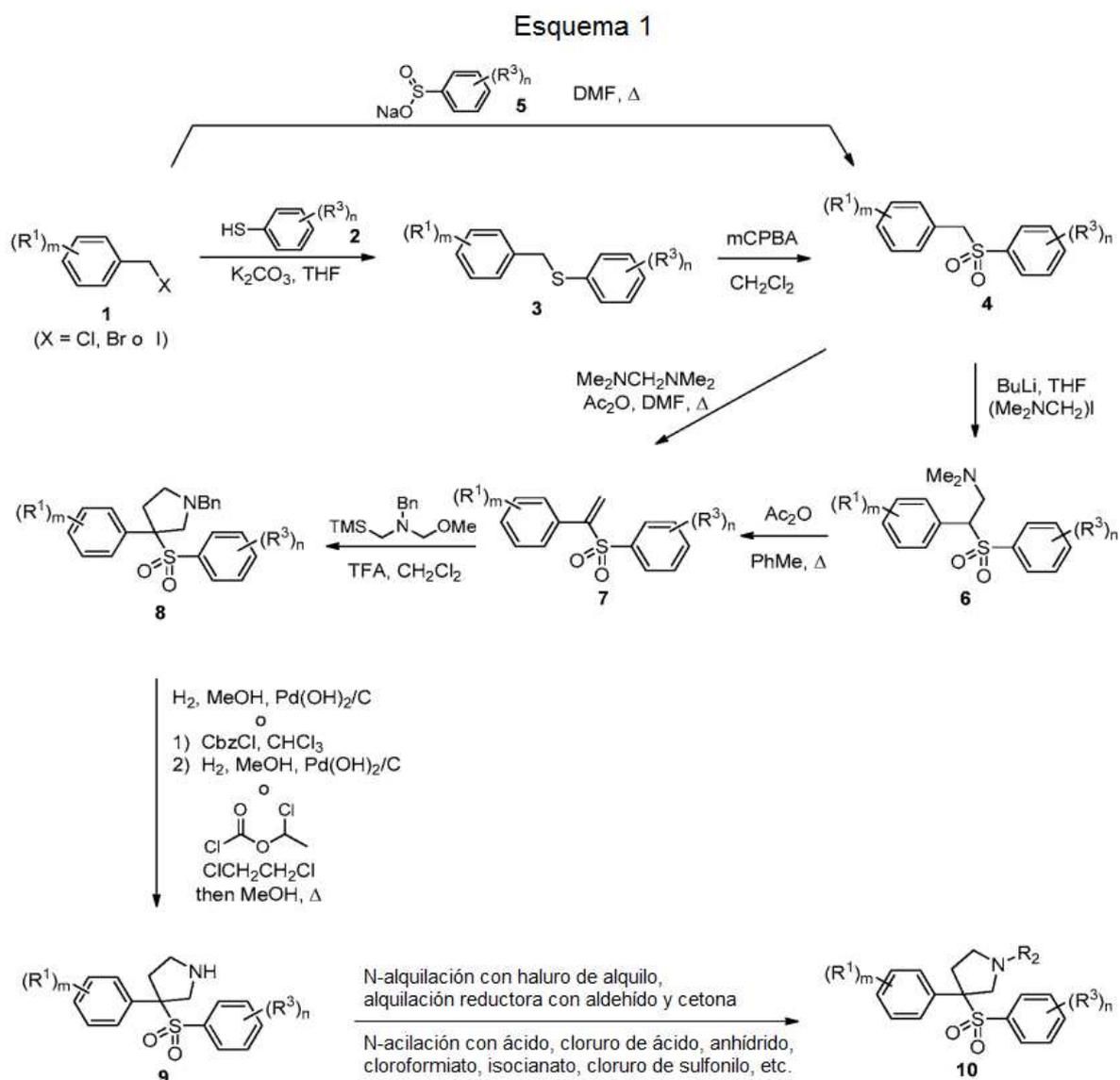
## MÉTODOS DE PREPARACIÓN

40 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica. Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados. Se dan ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante métodos descritos en los esquemas generales en la sección de preparaciones y ejemplos expuesta posteriormente en el presente documento. La preparación de ejemplos homocirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homocirales por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos.  
45  
50

El Esquema 1 ilustra una síntesis general del compuesto **10**. El haluro de bencilo funcionalizado apropiadamente **1** se puede hacer reaccionar con el tiofenol funcionalizado **2** usando una base tal como carbonato potásico o hidróxido sódico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, etanol o N,N-dimetilformamida para proporcionar el sulfuro intermedio **3**. La oxidación de **3** a sulfona **4** puede realizarse con mCPBA u otro oxidante tal como oxone y tungstato sódico. Como alternativa, la sulfona **4** puede sintetizarse en una etapa tratando **1** con benenosulfonato sódico **5** en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Después del tratamiento con n-butillitio, el derivado de anión resultante de **4** puede hacerse reaccionar con sal de Eschenmoser (yoduro de dimetilmetilidenamonio) para producir el derivado de amina **6**, que puede convertirse en la vinil sulfona **7** después de calentar en anhídrido acético y tolueno. La vinil sulfona **7** también puede sintetizarse directamente a partir de **4** calentando con N,N,N',N'-tetrametilmetilendiamina y anhídrido acético en N,N-dimetilformamida. A partir de la vinil sulfona **7**, puede sintetizarse la pirrolidina **8** por reacción con N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina usando ácido trifluoroacético como catalizador.  
55  
60  
65

La retirada del grupo bencilo en **8** puede conseguirse con hidrogenólisis catalizada con hidróxido de paladio(II) en un

- disolvente tal como metanol o etanol. Como alternativa, la bencilamina **8** puede convertirse en un intermedio protegido con Cbz usando cloroformiato de bencilo. Posteriormente, la hidrogenólisis catalizada con hidróxido de paladio(II) proporcionaría la misma amina intermedia **9**. La bencilamina **8** también puede hacerse reaccionar con cloroformiato de 1-cloroetil para dar el intermedio deseado **9** directamente, después de procesamiento con metanol para descomponer el intermedio de carbamato de 1-cloroetil. Finalmente, la funcionalización del penúltimo intermedio **9** puede conseguirse usando diversas transformaciones bien conocidas tales como reacción de alquilación con haluro de alquilo y una base tal como base de Hunig, alquilación reductora con aldehído/cetona y un reactivo reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, reacción de acoplamiento con ácido carboxílico usando un agente de activación tal como BOP o HOBt/EDC, y otras reacciones de acilación usando cloruro de ácido, anhídrido, cloroformiato, isocianato, y cloruro de sulfonylo. Opcionalmente, los enantiómeros de **8**, **9** y **10** pueden separarse usando HPLC quiral y, si fuera necesario, cada enantiómero puede llevarse adelante individualmente para proporcionar el producto **10** en forma hemoquiral.

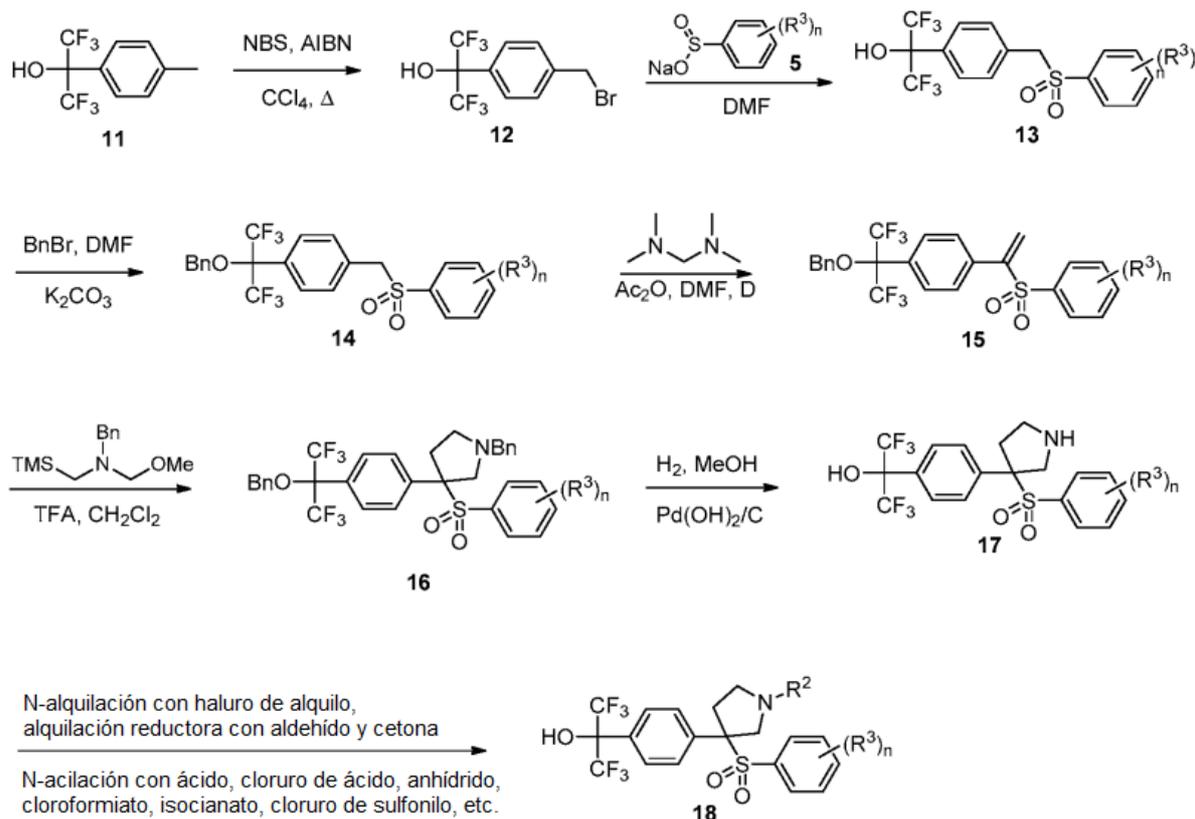


- El Esquema 2 ilustra una síntesis de una serie de compuestos **18** donde  $R^1$  es un grupo 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxi-propan-2-ilo. Puede bromarse selectivamente 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol (**11**) disponible comercialmente con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono a reflujo usando AIBN como iniciador de radicales para producir el bromuro **12**. La reacción de **12** con benenosulfonato sódico **5** en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida podría conducir al producto de sulfona **13**. El grupo hidroxilo en **13** puede protegerse como bencil éter usando condiciones tales como bromuro de bencilo y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida. A vinil sulfona **15** puede sintetizarse a partir de **14** calentando con N,N,N',N'-tetrametilmetilendiamina y anhídrido acético en N,N-dimetilformamida. A partir de la vinil sulfona **15**, puede sintetizarse la piperidina **16** por reacción con N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina usando ácido trifluoroacético como catalizador. En esta etapa, el

racémico **16** puede llevarse adelante a productos finales, o resolverse usando HPLC quiral y cada enantiómero llevarse adelante separadamente. La hidrogenólisis catalizada con hidróxido de paladio(II) de **16** podría escindir tanto bencil éter como bencilamina para proporcionar el amino alcohol **17**, que se puede convertir en el compuesto final **18** siguiendo condiciones descritas previamente.

5

## Esquema 2

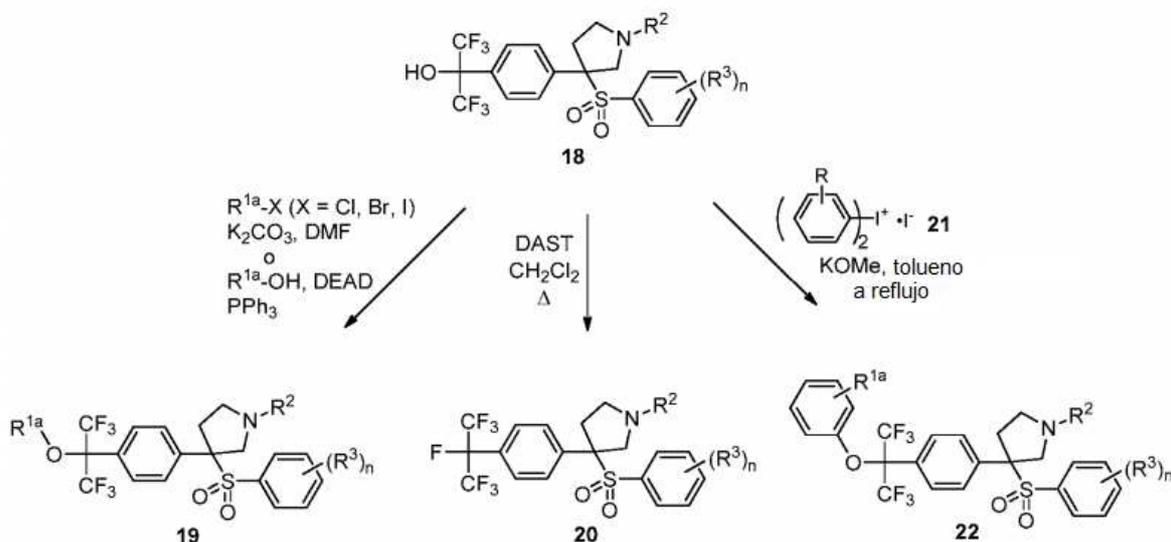


El compuesto **18** también puede ser un intermedio útil para derivatización adicional (Esquema 3). Por ejemplo, puede alquilarse con R<sup>1a</sup>-haluro (cloruro, bromuro o yoduro) en condiciones básicas tales como carbonato potásico o hidruro sódico para dar **19**. Como alternativa, el compuesto **19** puede sintetizarse a partir de **18** y alcohol R<sup>1a</sup>-OH usando condiciones de Mitsunobu que implican un azodicarboxilato tal como DEAD y un ligando fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina. El grupo hidroxilo en **18** también puede reemplazarse con un grupo fluoro usando trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) para dar el análogo de perfluoroisopropilo **20**. Además, el grupo OH en **18** puede arilarse con yoduro de difeniliodonio **21** usando una base tal como metóxido potásico o hidruro sódico para dar el fenil éter **22**. Todas las transformaciones del Esquema 3 también pueden realizarse en la pirrolidina **18** protegida adecuadamente (R<sup>2</sup> = grupo protector tal como Bn, Boc o Cbz). La posterior desprotección y manipulación química para instalar el grupo R<sup>2</sup> completaría la síntesis.

10

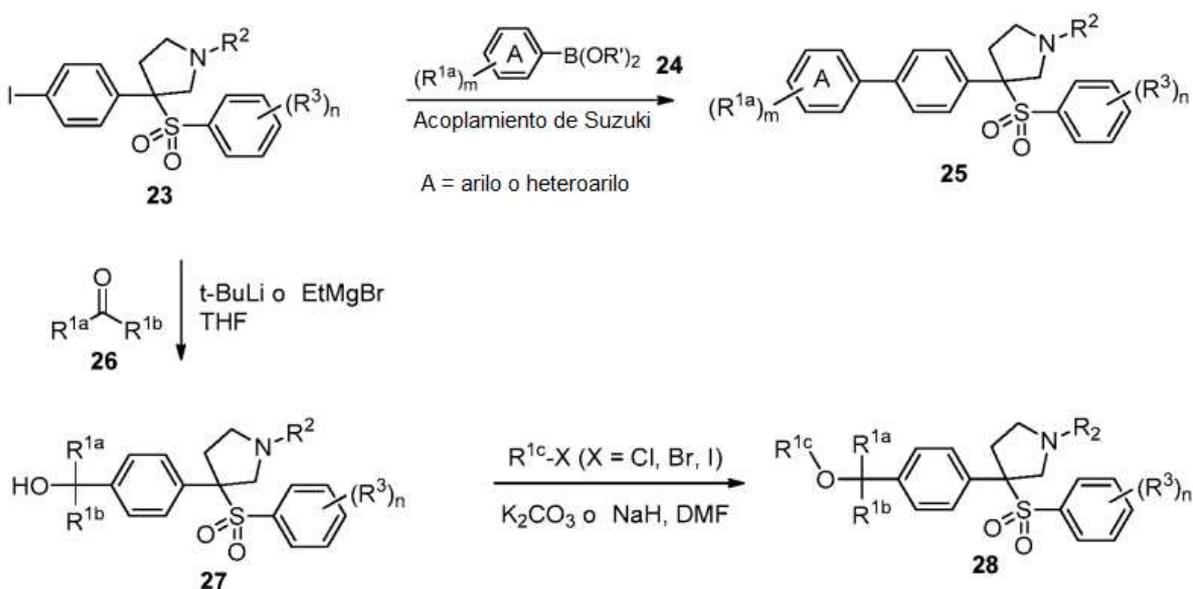
15

## Esquema 3



El yoduro **23**, preparado a partir de la secuencia perfilada en el Esquema 1, puede ser un intermedio útil para diversificación adicional para preparar **25**, **27** y **28** (Esquema 4). Puede hacerse a reaccionar con un ácido (o éster) aril/heteroaril borónico **24** en condiciones bien conocidas de acoplamiento de Suzuki usando un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o  $Pd(dppf)Cl_2$  para dar el compuesto **25**. El compuesto **25** también puede obtenerse usando condiciones de acoplamiento de Stille usando aril/heteroarilestano en lugar del ácido borónico **24**. El yoduro **23** también puede tratarse con terc-butillitio o bromuro de etilmagnesio para producir la correspondiente especie de arillitio o arilmagnesio, que puede reaccionar con la cetona **26** para producir el alcohol **27**. El compuesto **27** puede convertirse a su vez en el éter **28** usando condiciones descritas previamente. Todas las transformaciones del Esquema 4 también pueden realizarse en la piperidina **23** protegida adecuadamente ( $R^2$  = grupo protector tal como Bn, Boc o Cbz). La posterior desprotección y manipulación química para instalar el grupo  $R^2$  completaría la síntesis.

## Esquema 4



## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones particulares y preferentes de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención. Las abreviaturas y símbolos químicos así como las abreviaturas y símbolos científicos tienen sus significados usuales y habituales a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas adicionales empleadas en los Ejemplos y otro lugar en la presente solicitud se han definido anteriormente. Los intermedios comunes son generalmente útiles para la preparación de más de un Ejemplo y se identifican secuencialmente (por ejemplo, Intermedio 1, Intermedio 2, etc.) y se abrevian **Int. 1**, **Int. 2**, etc. Los compuestos de los Ejemplos se identifican mediante el ejemplo y la etapa en que se prepararon (por ejemplo, "1-A" representa el Ejemplo 1, etapa A), o mediante solo el ejemplo cuando el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "1" representa el compuesto del título del Ejemplo 1). En algunos casos se describen preparaciones alternativas de intermedios o ejemplos. Frecuentemente los químicos expertos en la materia de síntesis pueden concebir preparaciones alternativas que pueden basarse deseablemente en una o más consideraciones tales como menor tiempo de reacción, materiales de partida menos caros, facilidad de operación, susceptibilidad a catálisis, evitar reactivos tóxicos, accesibilidad a instrumentación especializada, y número disminuido de etapas lineales, etc. La intención de describir preparaciones alternativas es para permitir además la preparación de los ejemplos de la presente invención. En algunos casos algunos grupos funcionales de los ejemplos perfilados y las reivindicaciones pueden reemplazarse con reemplazos bioisómeros bien conocidos en la técnica, por ejemplo, el reemplazo de un grupo ácido carboxílico con un resto tetrazol o fosfato.

Condiciones de HPLC

### Condición A:

Columna: YMC Combiscreen ODS-A 4,6 x 50 mm (4 min.); Gradiente lineal de 0 a 100 % de disolvente B durante 4 min con 1 min de mantenimiento a 100 % de B; Visualización UV a 220 nm; Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H<sub>2</sub>O, 0,2 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,2 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; Caudal: 4 ml/min.

### Condición B:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

### Condición C:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

### Condición D:

Columna: XBridge Fenilo, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

### Condición E:

Columna: ZORBAX CN, 4,6 x 150 mm, 5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

### Condición F:

Columna: SUNFIRE C18, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

### Condición G:

Columna: Ascentis Express C18 (4,6X50) mm, 2,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 45 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos; Caudal: 4,00 ml/min.

### Condición H:

Columna: Ascentis Express C18 (2,1X50) mm, 2,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 3,4 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.

5 Condición I:

Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50) mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50  $^{\circ}\text{C}$ ; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 98 % de B; Caudal: 0,80 ml/min.

10

Condición J:

Columna: XBridge Fenilo, 3,0 x 150 mm, 3,5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 10-100 % de B durante 12 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

15

Condición K:

Columna: Phenomenex Kinetex, C18 (2,1 x 50) mm, 2,6 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 10:90 con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 90:10 con 0,1 % de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 1,5 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

20

Condición L:

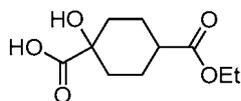
Columna: SUNFIRE C18, 3,0 x 150 mm, 3,5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 10-100 % de B durante 12 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

25

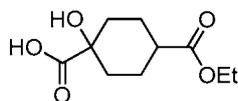
**Intermedios 1 y 2**

30

ácido 4-(etoxicarbonil)-1-hidroxiclohexanocarboxílico

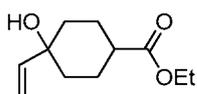


Isómero-1

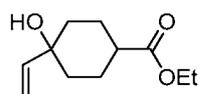


Isómero-2

**Etapa A:** 4-hidroxi-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo



Isómero-1



Isómero-2

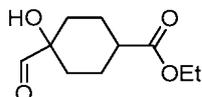
35

Se añadió cloruro de cerio(III) (3,04 g, 12,34 mmol) a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (2,10 g, 12,34 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió solución 1,0 M en tetrahidrofurano de bromuro de vinilmagnesio (12,34 ml, 12,34 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y se calentó hasta  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (10 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en hexanos, dio el isómero 1 de 4-hidroxi-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo deseado como el primer componente retirado por elución de la columna (530 mg, 22 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,94 (dd,  $J = 17,4, 10,8$  Hz, 1H), 5,26 (dd,  $J = 17,3, 1,2$  Hz, 1H), 5,04 (dd,  $J = 10,8, 1,1$  Hz, 1H), 4,16 (dc,  $J = 18,3, 7,1$  Hz, 2H), 2,94 - 2,64 (m, 1H), 2,55 - 2,41 (m, 2H), 2,41 - 2,15 (m, 2H), 2,04 (ddd,  $J = 14,6, 9,8, 4,8$  Hz, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,40 - 1,06 (m, 3H). También dio el isómero 2 de 4-hidroxi-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo deseado como el segundo componente retirado por elución de la columna (790 mg, 32 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6,03 (dd,  $J = 17,4, 10,8$  Hz, 1H), 5,60 - 5,22 (m, 1H), 5,14 (dd,  $J = 10,8, 1,1$  Hz, 1H), 4,13 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,44 (tt,  $J = 8,4, 4,2$  Hz, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,89 - 1,66 (m, 4H), 1,61 - 1,52 (m, 2H), 1,34 - 1,08 (m, 3H).

40

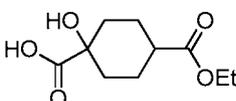
45

50

**Etapa B:** 4-formil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo

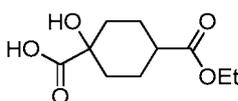
Isómero-1

5 Se burbujeó ozono en una solución de isómero 1 de 4-hidroxi-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo (310 mg, 1,564 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C hasta que la mezcla se volvió de color azul. Se retiró el ozono y se burbujeó con nitrógeno hasta que desapareció el color azul. A la mezcla se añadió dimetilsulfóxido (0,231 ml, 3,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el isómero 1 de 4-formil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo deseado (126 mg, 40 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,51 (s, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,43 - 2,12 (m, 1H), 2,09 - 1,78 (m, 4H), 1,78 - 1,50 (m, 4H), 1,32 - 1,18 (m, 3H).

**Etapa C:** ácido 4-(etoxicarbonil)-1-hidroxiciclohexanocarboxílico

Isómero-1

15 Se añadieron dihidrogenofosfato sódico (162 mg, 1,348 mmol) y clorito sódico (244 mg, 2,70 mmol) a una mezcla de isómero 1 de 4-formil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (180 mg, 0,899 mmol) y solución 2,0 M en tetrahidrofurano de 2-metilbut-2-eno (4,49 ml, 8,99 mmol) en terc-butanol (6 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml) y se extrajo con hidróxido sódico acuoso 0,5 N (2x10 ml). La fase orgánica combinada se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el isómero 1 de ácido 4-(etoxicarbonil)-1-hidroxiciclohexanocarboxílico deseado como un material en bruto (120 mg). Se usó sin purificación adicional. LC/MS (M-1): 215,3; Tiempo de retención de LC: 1,07 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,14 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 1,99 - 1,67 (m, 8H), 1,31 - 1,18 (m, 3H).

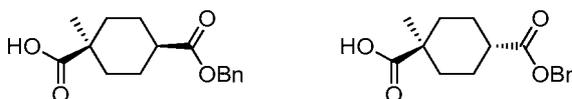
**Etapa D:** ácido 4-(etoxicarbonil)-1-hidroxiciclohexanocarboxílico

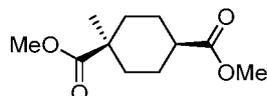
Isómero-2

30 Siguiendo procedimientos similares a las Etapas B y C, se convirtió el isómero 2 de 4-hidroxi-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo (320 mg, 1,614 mmol, de la Etapa A) se convirtió en el isómero 2 deseado de ácido 4-(etoxicarbonil)-1-hidroxiciclohexanocarboxílico como material en bruto (230 mg). Se usó sin purificación adicional. LC/MS (M-1): 215,4; Tiempo de retención de LC: 1,04 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,24 - 4,09 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 6H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,31 - 1,11 (m, 3H).

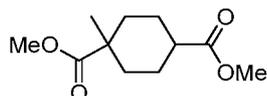
**Intermedios 3 y 4**

40 ácido (1s,4s)-4-((benciloxi)carbonil)-1-metilciclohexanocarboxílico y ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carboxil)-1-metilciclohexanocarboxílico

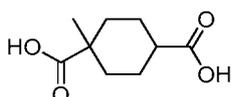


**Etapa A:** (1s,4s)-1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

- 5 Una solución 2,5 M en hexanos de butillitio (3,78 ml, 9,44 mmol) se añadió a otra solución de diisopropilamina (1,345 ml, 9,44 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de (1r,4r)-ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (1,80 g, 8,99 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió yodometano (0,562 ml, 8,99 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de
- 10 inactivar con cloruro amónico saturado (5 ml), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos, dio el (1s,4s)-1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo deseado (1,51 g, 78 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,74 - 3,57 (m, 6H), 2,35 - 2,16 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,55 - 1,38 (m, 2H), 1,23 - 1,18 (m, 1H), 1,16 (s, 3H).
- 15

**Etapa B:** 1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

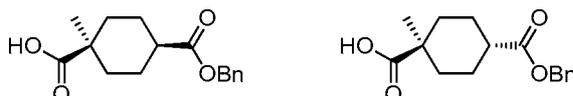
- 20 Una solución 2,5 M en hexanos de butillitio (2,96 ml, 7,40 mmol) se añadió a otra solución de diisopropilamina (1,055 ml, 7,40 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de (1s,4s)-1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (1,51 g, 7,05 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar a -78 °C durante 1 h, la mezcla se inactivó con metanol (2 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo deseado como una mezcla 2 a 3 de dos isómeros (1,25 g, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para los isómeros cis y trans.
- 25
- 30

**Etapa C:** ácido 1-metilciclohexano-1,4-dicarboxílico

- 35 Una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (13,72 ml, 13,72 mmol) se añadió a una mezcla de 1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (490 mg, 2,287 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, la mezcla se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el ácido 1-metilciclohexano-1,4-dicarboxílico deseado como material en bruto (400 mg, 94 % de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. LC/MS (M-1): 185,3; Tiempo de retención de LC: 0,17 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para los isómeros cis y trans.
- 40

**Etapa D:** ácido (1s,4s)-4-((benciloxi)carbonil)-1-metilciclohexanocarboxílico y ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carbonil)-1-metilciclohexanocarboxílico

45

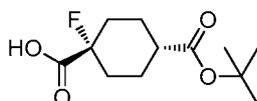


- 50 Se añadió N,N-dimetilformamida (0,1 ml) a una solución de ácido 1-metilciclohexano-1,4-dicarboxílico (400 mg, 2,148 mmol) y cloruro de oxalilo (1,128 ml, 12,89 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió piridina (1,390 ml, 17,19 mmol) y se enfrió a 0 °C. La mezcla se añadió una solución de alcohol bencilico (0,223 ml, 2,148 mmol) en diclorometano (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 1N (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre
- 55

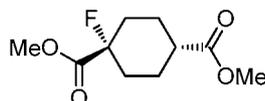
gel de sílice, eluyendo con 0-5 % metanol en diclorometano, dio el ácido 4-((benciloxi)carbonil)-1-metilciclohexanocarboxílico deseado como una mezcla de dos isómeros (410 mg, 69 % de rendimiento). Se separó además mediante columna quiral OJ-H (0,46x25cm, 5 µm), CO<sub>2</sub>/metanol (90/10), 40 °C, 100 bar para proporcionar el ácido (1s,4s)-4-((benciloxi)carbonil)-1-metilciclohexanocarboxílico deseado como el primer componente retirado por elución de la columna (160 mg). LC/MS(M-1): 275,3; Tiempo de retención de LC: 1,27 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,65 - 6,95 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 2,51 - 2,21 (m, 3H), 1,93 (dd, J = 14,0, 3,0 Hz, 2H), 1,77 - 1,47 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,19 - 0,80 (m, 2H). También proporcionó el ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carbonil)-1-metil-ciclohexanocarboxílico deseado como el segundo componente retirado por elución de la columna (130 mg). LC/MS(M-1): 275,3; Tiempo de retención de LC: 1,15 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,63 - 7,24 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 2,41 (dd, J = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 2,02 - 1,74 (m, 6H), 1,74 - 1,43 (m, 2H), 1,23 (s, 3H).

### Intermedio 5

15 ácido (1s,4s)-4-(terc-butoxicarbonil)-1-fluorociclohexanocarboxílico

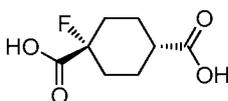


20 **Etapa A:** (1s,4s)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo



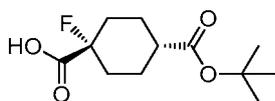
Una solución 2,5 M en hexanos de butillio (4,07 ml, 10,16 mmol) se añadió a otra solución de diisopropilamina (1,448 ml, 10,16 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de (1r,4r)-ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (1,85 g, 9,24 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (3,06 g, 9,70 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de inactivar con cloruro amónico saturado (20 ml), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el (1s,4s)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo deseado como el segundo componente retirado por elución de la columna (330 mg, 16 % de rendimiento, isómero minoritario). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,76 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 2,26 - 1,73 (m, 8H).

35 **Etapa B:** ácido (1s,4s)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxílico



Una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (4,95 ml, 4,95 mmol) se añadió a una mezcla de (1s,4s)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (180 mg, 0,825 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el ácido (1s,4s)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxílico deseado como material en bruto (142 mg, 91 % de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDC<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,55 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 1,80 (m, 5H), 1,72 (cd, J = 12,6, 3,6 Hz, 2H).

**Etapa C:** ácido (1s,4s)-4-(terc-butoxicarbonil)-1-fluorociclohexanocarboxílico

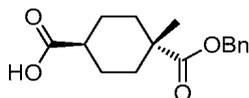


Se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (9,64 mg, 0,079 mmol) a una solución de ácido (1s,4s)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxílico (50 mg, 0,263 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,073 ml, 0,316 mmol) en terc-butanol (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se trató con acetato de etilo (60 ml), se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 0,2 N (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró

y se concentró a presión reducida para dar el ácido (1s,4s)-4-(terc-butoxicarbonil)-1-fluorociclohexanocarboxílico deseado como material en bruto (55 mg). Se usó sin purificación adicional. LC/MS (M-1): 244,9; Tiempo de retención de LC: 0,94 min (HPLC analítica Método I).

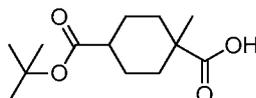
## 5 Intermedio 6

ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carbonil)-4-metilciclohexanocarboxílico



10

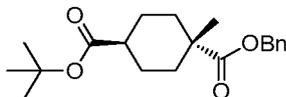
**Etapa A:** ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-1-metilciclohexanocarboxílico



15 Se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (49,2 mg, 0,403 mmol) a una solución de ácido 1-metilciclohexano-1,4-dicarboxílico (250 mg, 1,343 mmol, del intermedio 3 Etapa C) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,468 ml, 2,104 mmol) en terc-butanol (8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 0,2 N (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-1-metilciclohexanocarboxílico deseado como material en bruto (310 mg). Se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H

20 mostró dos conjuntos de señales para los isómeros cis y trans.

**Etapa B:** (1r,4r)-1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo



25

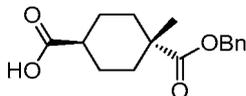
Se añadió carbonato potásico (214 mg, 1,548 mmol) a una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-1-metilciclohexanocarboxílico (250 mg, 1,032 mmol) y bromuro de bencilo (0,184 ml, 1,548 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con cloruro amónico saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo deseado como una mezcla de dos isómeros (300 mg). Se separó adicionalmente mediante columna quiral AD (0,46x25cm, 5 µm), CO<sub>2</sub>/metanol (90/10), 40 °C, 100 bar para proporcionar el (1r,4r)-1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo deseado como el segundo componente retirado por elución de la columna (130 mg, 38 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 2,30 - 2,12 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,53 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,22 (s, 3H).

30

35

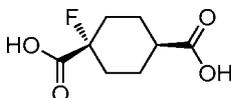
**Etapa C:** ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carbonil)-4-metilciclohexanocarboxílico

40

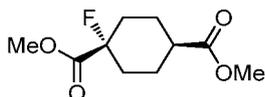


45

Se añadió ácido trifluoroacético (0,33 ml, 4,28 mmol) a una solución de (1r,4r)-1-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo (20 mg, 0,060 mmol) en diclorometano (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carbonil)-4-metilciclohexanocarboxílico deseado (16 mg, 96 % de rendimiento). LC/MS(M+23): 299,2; Tiempo de retención de LC: 0,89 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,74 - 7,06 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 1,93 - 1,68 (m, 7H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

**Intermedio 7**ácido (1r,4r)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxílico

5

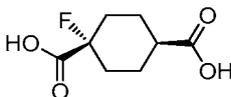
**Etapa A:** (1r,4r)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

10

Una solución 2,5 M en hexanos de butilitio (4,07 ml, 10,16 mmol) se añadió a otra solución de diisopropilamina (1,448 ml, 10,16 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de (1r,4r)-ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (1,85 g, 9,24 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (3,06 g, 9,70 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de inactivar con cloruro amónico saturado (20 ml), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el (1r,4r)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo deseado como el primer componente retirado por elución de la columna (940 mg, 47 % de rendimiento, isómero mayoritario). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,74 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,60 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 2,15 - 1,72 (m, 8H).

15

20

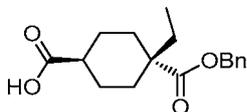
**Etapa B:** ácido (1r,4r)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxílico

25

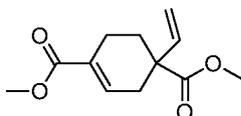
Una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (7,52 ml, 7,52 mmol) se añadió a una mezcla de (1r,4r)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (205 mg, 0,939 mmol) en THF (8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el ácido (1r,4r)-1-fluorociclohexano-1,4-dicarboxílico deseado como material en bruto (170 mg, 95 % de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDC<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,61 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 2,24 - 1,94 (m, 5H), 1,93 - 1,74 (m, 4H).

30

35

**Intermedio 8**ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carbonil)-4-etilciclohexanocarboxílico

40

**Etapa A:** 4-Vinilciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de dimetilo

45

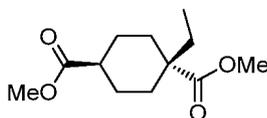
A una solución agitada de 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo (2,56 g, 21,13 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C en atmósfera inerte se añadió TEA (11,78 ml, 85 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (2,14 ml, 27,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la agitación. Después de 12 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1,5 N (2 x 50 ml) seguido de 50 ml solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de un líquido amarillo pálido (3,7 g). El producto en bruto se purificó por cromatograma ISCO Combi-Flash (se usó una columna de sílice

50

de 24 g Red-Sep; eluyendo con 5-7 % de EtOAc en éter de petróleo) para producir 4-vinilciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (1,9 g, 8,47 mmol, 40,1 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 6,97 (m, 1H), 5,89 (dd, J = 18,9 Hz, 1H), 5,02-5,20 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,92-2,72 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,20-2,02 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 1H).

5

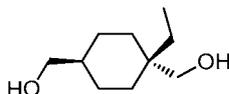
**Etapa B:** (1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo



10 A una solución de 4-vinilciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de dimetilo (1 g, 4,46 mmol) en DCM (100 ml) se añadió CATALIZADOR DE CRABTREE (0,072 g, 0,089 mmol). La solución se agitó en atmósfera de hidrógeno (presión Bladder). El progreso de la reacción se controló por RMN <sup>1</sup>H. Después de 24 h mostró una señal de protón a δ 6,9 ppm que indicó que la reacción no se había completado. Se añadió de nuevo otra porción de CATALIZADOR DE CRABTREE (0,072 g, 0,089 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otras 24 horas. Tras  
15 completarse, se evaporó completamente DCM de la mezcla de reacción a presión reducida para producir un sólido en bruto gomoso pardusco (1,2 g). Al producto en bruto se añadieron 30 ml de dietil éter y se agitó durante 5 min, precipitaron sólidos amarillentos de la solución. La solución se filtró y los sólidos se lavaron dos veces con 15 ml dietil éter. La solución de éter combinada se evaporó para producir un líquido amarillo en bruto (1,1 g). El material obtenido de ese modo se purificó por cromatograma ISCO Combi-Flash (se usó columna de sílice de 12 g Red-Sep; eluyendo con 5 % de EtOAc en éter de petróleo) para producir (1r, 4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo  
20 (1 g, 4,38 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3,69 (s, 6H), 2,52-2,28 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 10H), 0,82 (t, J = 3,9 Hz, 3H).

**Etapa C:** ((1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-diil)dimetanol

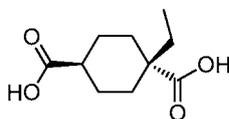
25



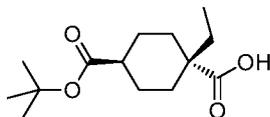
Una solución en tolueno (25 ml) de (1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (200 mg, 0,876 mmol) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón. A la solución anterior, se añadió lentamente (gota a gota durante 10 min)  
30 DIBAL-H (4,38 ml, 4,38 mmol). Después de que se completara la adición, se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (usando 10 % de EtOAc en Hexanos). Después de conversión completa, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con una solución saturada de cloruro amónico (~ 5 ml). La mezcla se diluyó además con 30 ml de solución de cloruro amónico y se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir un líquido incoloro de ((1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-diil)dimetanol (150 mg, 0,871 mmol, 99 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3,52-3,45 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 3H), 1,43 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,28-1,05 (m, 6H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Etapa D:** ácido (1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxílico

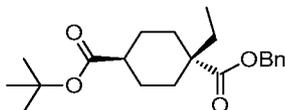
40



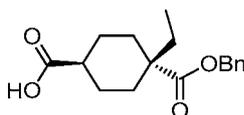
A una solución de ((1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-diil)dimetanol (150 mg, 0,871 mmol) en acetona (15 ml) a 0 °C se añadió lentamente solución de ácido crómico preparada recientemente [preparada añadiendo H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,278 ml, 5,22 mmol) a una solución fría de dicromato sódico·2H<sub>2</sub>O (1038 mg, 3,48 mmol) en 5 ml de agua a 0 °C con agitación durante 10 min]. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se monitorizó por TLC. Tras completarse la reacción, la acetona se evaporó a presión reducida y la parte acuosa restante se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada (de color ligeramente rojizo) se lavó  
50 repetidamente con salmuera (15 ml en cada lavado) hasta que la fase orgánica se volvió incolora. La fase orgánica incolora se secó después sobre sulfato sódico y se concentró para producir sólidos blancos de ácido (1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxílico (117 mg, 0,584 mmol, 67,1 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 12,08 (s a, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 6H), 1,55-1,40 (m, 4H), 0,75 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

**Etapa E:** ácido (1r,4r)-4-(terc-butoxicarbonil)-1-etilciclohexanocarboxílico

- 5 Se añadieron  $\text{BoC}_2\text{O}$  (0,139 ml, 0,599 mmol) y DMAP (7,32 mg, 0,060 mmol) a una solución de ácido (1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxílico (120 mg, 0,599 mmol) en t-BuOH (0,23 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. El t-BuOH se evaporó de la mezcla y el material gomoso remanente se diluyó con 15 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir sólidos gomosos de color amarillento claro (115 mg)
- 10 de producto en bruto, que se purificaron por HPLC preparativa para producir sólidos blancos de ácido (1r,4r)-4-(terc-butoxicarbonil)-1-etilciclohexanocarboxílico puro (59,33 mg, 0,231 mmol, 38,5 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  ppm 12,10 (s, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 1,45-1,80 (m, 10H), 1,39 (s, 9H), 0,74 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ELSD): Información del método: ACN/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>COOH, Ascentis Express C18 (50 x 2,1 mm-2,7  $\mu\text{m}$ ), gradiente = 4 min; 98,73 % de producto @ TR=2,04 min [ADC1 A, ADC1 CANAL A]; EM (ES): m/z = 255,2 [M-1; -modo Ve].
- 15 Pureza por HPLC (ELSD): Información del método: H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 95/05 a 05/95; 0,05 % de TFA, flujo = 1 ml/min, gradiente = 30 min, *Xbridge-Fenil* 3,5  $\mu\text{m}$  150 x 4,6 mm: TA = 14,00 min; 99,81 % de pureza.

**Etapa F:** (1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo

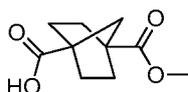
- 20 Se añadió carbonato potásico (20,2 mg, 0,146 mmol) a una solución de ácido (1r,4r)-4-(terc-butoxicarbonil)-1-etilciclohexanocarboxílico (25 mg, 0,098 mmol) y bromuro de bencilo (0,017 ml, 0,146 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se trató con acetato de etilo (60 ml), se lavó con cloruro amónico saturado (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5 % de acetato de etilo en hexanos, dio el (1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo deseado (29 mg, 86 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,56 - 7,23 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 2,43 - 2,13 (m, 1H), 1,89 - 1,53 (m, 10H), 1,44 (s, 9H), 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
- 30

**Etapa G:** ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carbonil)-4-etilciclohexanocarboxílico

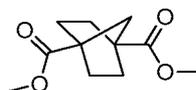
- 35 Se añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml, 3,89 mmol) a una solución de (1r,4r)-1-etilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo (29 mg, 0,084 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el ácido (1r,4r)-4-((benciloxi)carbonil)-4-etilciclohexanocarboxílico deseado (24 mg, 99 % de rendimiento). LC/MS(M+23): 313,2; Tiempo de retención de LC: 0,94 min (HPLC analítica Método C); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7,81 - 7,14 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 2,63 - 2,23 (m, 1H), 1,98 - 1,58 (m, 10H), 0,75 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
- 40

**Intermedio 9**ácido (1r,4r)-4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

45

**Etapa A:** (1r,4r)-biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

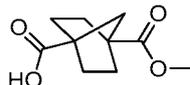
50



Una solución 2,5 M en hexanos de butilitio (2,74 ml, 6,85 mmol) se añadió a otra solución de diisopropilamina (0,976

ml, 6,85 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de (1R,3S)-ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (510 mg, 2,74 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió una solución de 1-bromo-2-cloroetano (589 mg, 4,11 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de inactivar con cloruro amónico saturado (5 ml), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el (1r,4r)-biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo deseado (425 mg, 73 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,69 - 3,56 (m, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,88 (s, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 4H).

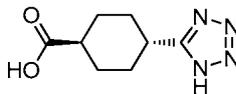
**Etapa B:** ácido (1r,4r)-4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



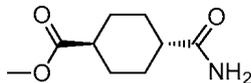
Una solución de hidróxido sódico (80 mg, 2,002 mmol) en metanol (1 ml) se añadió a una mezcla de (1r,4r)-biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (425 mg, 2,002 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml), se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el ácido (1r,4r)-4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico deseado como material en bruto (310 mg, 78 % de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,70 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,77 - 1,60 (m, 4H).

**Intermedio 10**

ácido (1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexanocarboxílico

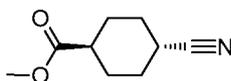


**Etapa A:** (1r,4r)-4-carbamoilciclohexanocarboxilato de metilo

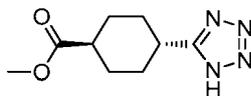


Una mezcla de ácido (1r,4r)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (560 mg, 3,01 mmol), BOP (1397 mg, 3,16 mmol) y amoníaco acuoso al 30 % (0,868 ml, 12,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1r,4r)-4-carbamoilciclohexanocarboxilato de metilo deseado como material en bruto (530 mg, 95 % de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 186,2; Tiempo de retención de LC: 0,84 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,67 (s, 3H), 2,40 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 1,96 (m, 5H), 1,88 - 1,84 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 4H).

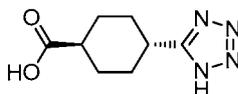
**Etapa B:** (1r,4r)-4-cianociclohexanocarboxilato de metilo



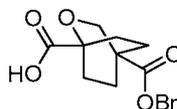
Se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (2,379 ml, 16,84 mmol) una solución de (1r,4r)-4-carbamoilciclohexanocarboxilato de metilo (520 mg, 2,81 mmol) en piridina (1,817 ml, 22,46 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 1N (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos, dio el (1r,4r)-4-cianociclohexanocarboxilato de metilo deseado (320 mg, 68 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,70 (s a, 3H), 2,64 - 2,32 (m, 2H), 2,26 - 1,97 (m, 4H), 1,72 - 1,39 (m, 4H).

**Etapa C:** (1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

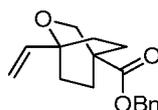
- 5 Una mezcla de (1r,4r)-4-cianociclohexanocarboxilato de metilo (150 mg, 0,897 mmol) y azidotributilestaño (0,737 ml, 2,69 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 ml) y N-metilpirrolidona (0,2 ml) se calentó a 200 °C con microondas durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % metanol en diclorometano, dio el (1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexanocarboxilato de metilo deseado (95 mg, 50 % de rendimiento). LC/MS(M+1): 211,1; Tiempo de retención de LC: 0,56 min (HPLC analítica Método C).

**Etapa D:** ácido (1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexanocarboxílico

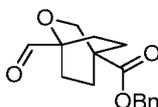
- 15 Una solución acuosa 1N de hidróxido de litio (1,808 ml, 1,808 mmol) se añadió a una mezcla de (1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (95 mg, 0,452 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, el tetrahidrofurano se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el ácido (1r,4r)-4-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexanocarboxílico deseado como material en bruto (85 mg, 96 % de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. LC/MS(M+1): 197,2; Tiempo de retención de LC: 0,46 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,13 - 2,98 (m, 1H), 2,40 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 4H).

**Intermedio 11**ácido 4-((benciloxi)carbonil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

- 30 **Etapa A:** 1-vinil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de bencilo



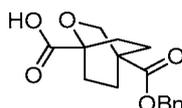
- 35 Se añadió carbonato potásico (1,775 g, 12,84 mmol) a una solución de 1-vinil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de bencilo (780 mg, 4,28 mmol, preparado siguiendo procedimiento de bibliografía, patente WO2013003383) y bromuro de bencilo (0,764 ml, 6,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se trató con acetato de etilo (200 ml), se lavó con cloruro amónico saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-vinil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de bencilo deseado (990 mg, 85 % de rendimiento). LC/MS(M+1): 273,1; Tiempo de retención de LC: 1,03 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,48 - 7,28 (m, 5H), 5,81 (dd, J = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 17,5, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,03 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 1,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,85 (m, 6H), 1,81 - 1,67 (m, 2H).

**Etapa B:** 1-formil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de bencilo

- 50 Se burbujeó ozono en una solución de 1-vinil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de bencilo (505 mg, 1,854

mmol) en diclorometano (10 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta que la mezcla se volvió de color azul. Se retiró el ozono y se burbujeó con nitrógeno hasta que desapareció el color azul. A la mezcla se añadió sulfuro de dimetilo (0,274 ml, 3,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el 1-formil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de bencilo deseado como material en bruto (530 mg). Se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9,56 (s, 1H), 7,60 - 7,25 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,13 - 1,69 (m, 8H).

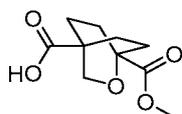
**Etapa C:** ácido 4-((benciloxi)carbonil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



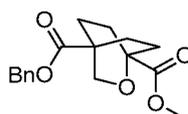
Se añadieron dihidrogenofosfato sódico (334 mg, 2,78 mmol) y clorito sódico (503 mg, 5,57 mmol) a una mezcla de 1-formil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de bencilo (509 mg, 1,856 mmol) y solución 2,0 M en tetrahidrofurano de 2-metilbut-2-eno (9,28 ml, 18,56 mmol) en terc-butanol (30 ml) y agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido 4-((benciloxi)carbonil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico deseado como material en bruto (460 mg, 85 % de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 291,1; Tiempo de retención de LC: 0,81 min (HPLC analítica Método C); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,54 - 7,18 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,22 - 1,86 (m, 8H), 1,54 - 1,17 (m, 1H), 0,98 - 0,80 (m, 1H).

**Intermedio 12**

ácido 1-(metoxicarbonil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico

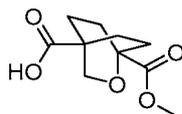


**Etapa A:** 2-oxabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-metilo

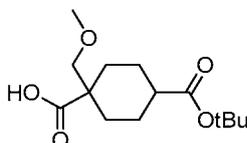


Una solución 0,6 M en hexanos de trimetilsilildiazometano (1,722 ml, 1,033 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 4-((benciloxi)carbonil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (150 mg, 0,517 mmol, intermedio 11) en tolueno (8 ml) y metanol (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 2-oxabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-metilo deseado (130 mg, 83 % de rendimiento). LC/MS(M+1): 305,1; Tiempo de retención de LC: 0,92 min (HPLC analítica Método C); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,46 - 7,17 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,19 - 1,86 (m, 8H).

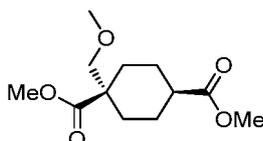
**Etapa B:** ácido 1-(metoxicarbonil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico



Una mezcla de 2-oxabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-metilo (130 mg, 0,427 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (45,5 mg, 0,043 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó a 40 psi (276 kPa) de hidrógeno usando un Agitador de Parr durante 2 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró para dar el ácido 1-(metoxicarbonil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico deseado (90 mg, 98 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 215,1; Tiempo de retención de LC: 0,55 min (HPLC analítica Método C); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 4,04 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,19 - 1,91 (m, 8H).

**Intermedio 13**ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-1-(metoximetil)ciclohexanocarboxílico

5

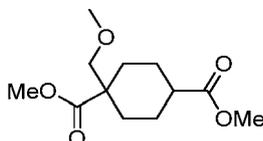
**Etapa A:** (1s,4s)-1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

10

Una solución 2,5 M en hexanos de butillitio (2,088 ml, 5,22 mmol) se añadió a otra solución de diisopropilamina (0,744 ml, 5,22 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (950 mg, 4,74 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió bromo(metoxi)metano (652 mg, 5,22 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de inactivar con cloruro amónico saturado (10 ml), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el (1s,4s)-1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo deseado (310 mg, 27 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 1,22 (m, 2H).

15

20

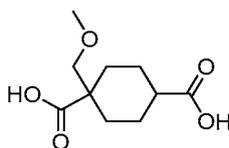
**Etapa B:** 1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

25

Una solución 2,5 M en hexanos de butillitio (0,486 ml, 1,216 mmol) se añadió a otra solución de diisopropilamina (0,173 ml, 1,216 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de (1s,4s)-1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (270 mg, 1,105 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar a -78 °C durante 1 h, la mezcla se inactivó con metanol (2 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo deseado como una mezcla 1 a 1 de dos isómeros (203 mg, 75 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para los isómeros cis y trans.

30

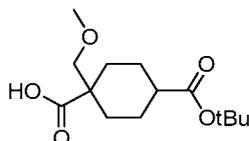
35

**Etapa C:** ácido 1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxílico

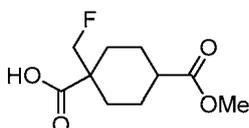
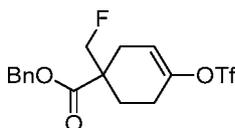
40

Una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (6,58 ml, 6,58 mmol) se añadió a una mezcla de 1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (201 mg, 0,823 mmol) en THF (10 ml) y se calentó a 50 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el ácido 1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxílico deseado como material en bruto (170 mg, 96 % de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para los isómeros cis y trans.

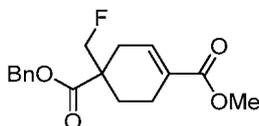
45

**Etapa D:** ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-1-(metoximetil)ciclohexanocarboxílico

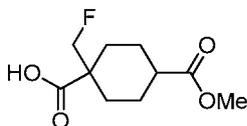
5 Se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (28,8 mg, 0,236 mmol) a una solución de ácido 1-(metoximetil)ciclohexano-1,4-dicarboxílico (170 mg, 0,786 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,201 ml, 0,865 mmol) en terc-butanol (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se trató con acetato de etilo (60 ml), se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 0,2 N (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-1-(metoximetil)ciclohexanocarboxílico deseado como material en bruto (130 mg). Se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H indicó que no estaba limpio.

**Intermedio 14**ácido 1-(fluorometil)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico**Etapa A:** 1-(fluorometil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enecarboxilato de bencilo

Una solución 0,5 M en tolueno de bis(trimetilsilil)amida potásica (7,74 ml, 3,87 mmol) se añadió a una mezcla de 1-(fluorometil)-4-oxociclohexanocarboxilato de bencilo (930 mg, 3,52 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (1,38 g, 3,87 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 30 min. Se enfrió a -78 °C y se inactivó con cloruro amónico saturado (10 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-(fluorometil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enecarboxilato de bencilo deseado (910 mg, 65 % de rendimiento). LC/MS (M+18): 414,3; Tiempo de retención de LC: 1,08 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,50 - 7,30 (m, 5H), 5,76 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 5,45 - 4,94 (m, 2H), 4,66 - 4,34 (m, 2H), 2,92 - 2,68 (m, 1H), 2,50 - 2,14 (m, 4H), 1,97 - 1,85 (m, 1H).

**Etapa B:** 4-(fluorometil)ciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-metilo

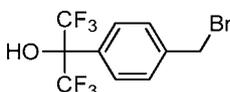
Una mezcla de 1-(fluorometil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enecarboxilato de bencilo (380 mg, 0,959 mmol), base de Hunig (0,502 ml, 2,88 mmol) y tetraquis paladio (55,4 mg, 0,048 mmol) en metanol (2 ml) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se desgasificó y intercambió con monóxido de carbono en un vial sellado. La mezcla se agitó a 50 °C en 1 atmósfera de monóxido de carbono durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 4-(fluorometil)ciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-metilo deseado (120 mg, 41 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 307,2; Tiempo de retención de LC: 0,98 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,49 - 7,27 (m, 5H), 7,06 - 6,84 (m, 1H), 5,16 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,70 - 4,28 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,80 (dt, J = 18,5, 2,0 Hz, 1H), 2,42 - 2,17 (m, 3H), 2,10 - 1,93 (m, 1H), 1,78 (dd, J = 13,6, 7,8 Hz, 1H).

**Etapa C:** ácido 1-(fluorometil)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico

- 5 Una mezcla de 4-(fluorometil)ciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-metilo (80 mg, 0,261 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (27,8 mg, 0,026 mmol) en etanol (10 ml) se hidrogenó a 40 psi (276 kPa) de hidrógeno usando un Agitador de Parr durante 15 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró para dar el ácido 1-(fluorometil)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico deseado (56 mg, 98 % de rendimiento). LC/MS (M+18): 236,1; Tiempo de retención de LC: 0,92 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm
- 10 4,81 - 4,15 (m, 2H), 3,84 - 3,55 (m, 3H), 2,52 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 1,50 (m, 5H), 1,49 - 1,05 (m, 2H).

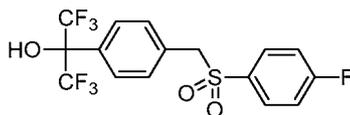
**Ejemplo 1**1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina

15

**Etapa A:** 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

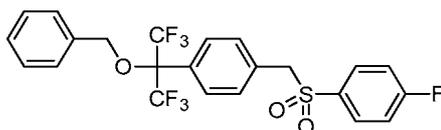
- 20 Se añadieron N-bromosuccinimida (13,79 g, 77 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,025 g, 0,155 mmol) a una solución de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol (20,00 g, 77 mmol) en tetracloruro de carbono (80 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite. La torta de filtro se aclaró con éter y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con éter (100 ml) y hexanos (50 ml), se agitó durante 15 min y se filtró. El
- 25 filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un líquido de color tostado (27,07 g). El análisis por RMN <sup>1</sup>H mostró una proporción molar 69:15:16 del 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseado, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol sin reaccionar y 2-(4-(dibromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. La mezcla se usó sin purificación adicional, suponiendo ~70 % de pureza del 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseado.

30

**Etapa B:** 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((fenilsulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol

- 35 Se añadió 4-fluorobencenosulfonato sódico (12,62 g, 69,3 mmol) en pequeñas porciones a una solución agitada de 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (20,00 g, ~70 % puro de la Etapa A) en N,N-dimetilformamida (80 ml). La mezcla se calentó ligeramente durante la adición. Después de 6 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1 l), se lavó con agua (3x200 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se trituroó con hexanos (400
- 40 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío para dar 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((fenilsulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (14,84 g, 82 % de rendimiento). LC/MS (M+23): 439,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,59 (s, 1H).

- 45 **Etapa C:** 1-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)benceno

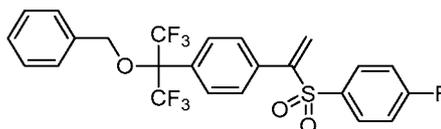


- 50 Una mezcla de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol (14,84 g, 35,6 mmol), bromuro de bencilo (6,71 g, 39,2 mmol) y carbonato potásico (14,78 g, 107 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (100 ml), se diluyó con acetato de etilo (800 ml), se lavó con agua (2x200 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (40 ml),

se trituró con hexanos (500 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío para dar el primer lote de 1-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)benceno en forma de un sólido de color amarillo (14,239 g). El filtrado se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio el segundo lote del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,480 g). El rendimiento combinado del producto es un 87 %.

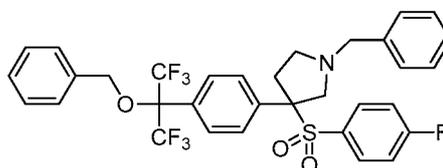
LC/MS (M+18): 524,3; Tiempo de retención de LC: 4,486 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,34 (s, 2H).

10 **Etapla D:** 1-[2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il]-4-[1-(4-fluorobencenosulfonyl)etenil] benceno



Se añadieron N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (15,34 ml, 112 mmol) y anhídrido acético (10,61 ml, 112 mmol) a una solución de 1-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)benceno (14,239 g, 28,1 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (15,34 ml, 112 mmol) en N,N-dimetilformamida (140 ml) a temperatura ambiente. El matraz de reacción se equipó con un condensador, se puso en un baño de aceite a 60 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Se añadieron N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (15,34 ml, 112 mmol) y anhídrido acético (10,61 ml, 112 mmol) adicionales. Después de otras 8 h a 60 °C, se añadió más anhídrido acético (10,61 ml, 112 mmol). Después de 4 h a 60 °C, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1,2 l), se lavó con bicarbonato sódico saturado (3x200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2-25 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-[2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il]-4-[1-(4-fluorobencenosulfonyl)etenil]benceno deseado en forma de un aceite viscoso incoloro (8,062 g, 55 % de rendimiento). LC/MS (M+23): 541,2; Tiempo de retención de LC: 4,606 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,32 (m, 7H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,61 (s, 2H).

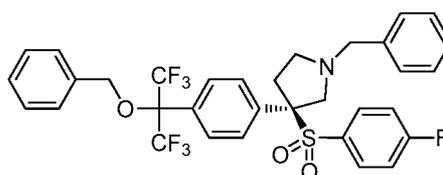
30 **Etapla E:** 1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina



Una solución 0,2 M en diclorometano de ácido trifluoroacético (3,11 ml, 0,622 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)vinil)benceno (8,062 g, 15,55 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (7,38 g, 31,1 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. Después de agitar en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2x50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-40 % de acetato de etilo en hexanos, dio el Ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanquecino (9,721 g, 96 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 652,1; Tiempo de retención de LC: 4,196 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,20 (m, 14H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,77 - 3,62 (m, 3H), 3,28 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,09 - 2,87 (m, 2H), 2,78 (td, J = 8,1,4,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,46 (m, 1H).

45 **Ejemplo 2**

(R)-1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina



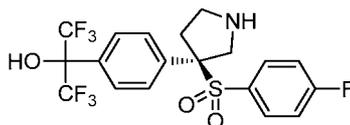
Se separó 1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (9,72 g, del Ejemplo 1) en sus componentes homoquirales usando una columna quiral OJ-H, 15 % de metanol con 0,1 %

de dietilamina en CO<sub>2</sub>, 35 °C, 100 bar para proporcionar (S)-1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (4,065 g) como el primer componente retirado por elución de la columna y (R)-1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (Ejemplo 2, 4,177 g) como el segundo componente retirado por elución de la columna.

- 5 Datos espectroscópicos para el Ejemplo 2: LC/MS (M+1): 652,0; Tiempo de retención de LC: 4,145 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 - 7,21 (m, 14H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,77 - 3,62 (m, 3H), 3,28 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,78 (td, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 1H).

### 10 Ejemplo 3

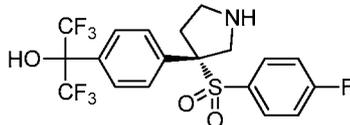
(R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol



- 15 Una mezcla de (R)-1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (4,18 g, 6,41 mmol, del Ejemplo 2), ácido clorhídrico acuoso 1 M (12,83 ml, 12,83 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (1,126 g, 1,604 mmol) en metanol (40 ml) se hidrogenó a 40 psi (276 kPa) de hidrógeno usando un Agitador de Parr durante 15 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró para dar sal de clorhidrato de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol (3,22 g, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (M+1): 472,0; Tiempo de retención de LC: 3,246 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 11,6, 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,66 (ddd, J = 11,7, 9,4, 3,6 Hz, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 2,78 (dt, J = 14,8, 9,7 Hz, 1H).

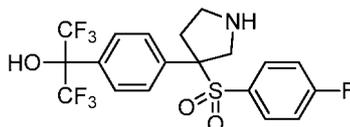
### Ejemplo 4

(S)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol

- 30 
- 35 Siguiendo condiciones similares al Ejemplo 3, se convirtió (S)-1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (4,050 g, 6,22 mmol, del Ejemplo 2) en sal de clorhidrato de (S)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol (3,143 g). LC/MS (M+1): 472,0; Tiempo de retención de LC: 3,250 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 4,53 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 11,4, 9,8, 7,9 Hz, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 2,79 (dt, J = 14,8, 9,7 Hz, 1H).

### 40 Ejemplo 5

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol

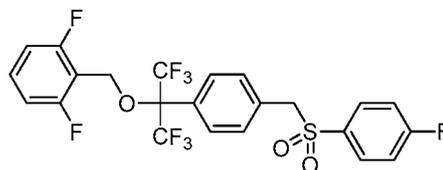


- 45 Siguiendo condiciones similares al Ejemplo 3, se convirtió 1-bencil-3-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (0,674 g, 1,034 mmol, Ejemplo 1) en sal de clorhidrato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol (480 mg). LC/MS (M+1): 472,0; Tiempo de retención de LC: 1,528 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,14 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 1H).

**Ejemplo 6**

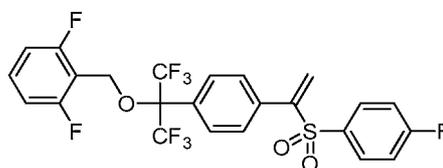
1-bencil-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina

5 **Etapa A:** 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno



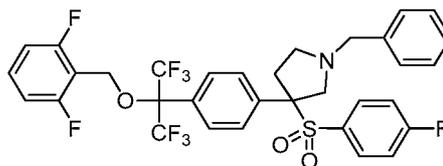
Una mezcla de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol (12,625 g, 30,3 mmol, de la Etapa B del Ejemplo 1), 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (6,59 g, 31,8 mmol) y carbonato potásico (12,57 g, 91 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (100 ml), se diluyó con acetato de etilo (800 ml), se lavó con agua (3x100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (20 ml) y tolueno (40 ml), se sometió a ultrasonidos, se trituró con hexanos (500 ml), se agitó durante 15 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío para dar el primer lote de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno en forma de un sólido de color blanco (14,881 g). El filtrado se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio el segundo lote del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,735 g). La cantidad combinada del producto es 15,616 g (95 % de rendimiento). LC/MS (M+18): 560,2; Tiempo de retención de LC: 4,460 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,68 - 7,57 (m, 4H), 7,37 (tt, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,36 (s, 2H).

25 **Etapa B:** 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorophenil)sulfonyl)vinil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno



Se añadió anhídrido acético (10,35 ml, 110 mmol) a una solución de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno (14,88 g, 27,4 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (14,97 ml, 110 mmol) en N,N-dimetilformamida (140 ml) a temperatura ambiente. El matraz de reacción se equipó con un condensador, se puso en un baño de aceite a 60 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Se añadieron N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (14,97 ml, 110 mmol) y anhídrido acético (10,35 ml, 110 mmol) adicionales gota a gota y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. Se añadió anhídrido acético (5 ml) adicional. Después de otras 1 h a 60 °C, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1,2 l), se lavó con bicarbonato sódico saturado (3x200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-25 % de acetato de etilo en hexanos, dio 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)vinil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno impuro en forma de un sólido de color tostado (8,834 g). Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

40 **Etapa C:** 1-bencil-3-(4-(2-[(2,6-difluorofenil)metoxi]-1,1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-(4-fluorobencenosulfonyl)pirrolidina



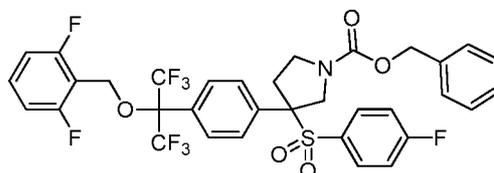
Una solución 0,2 M en diclorometano de ácido trifluoroacético (3,55 ml, 0,710 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)vinil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno impuro (9,840 g) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (8,43 g, 35,5 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2x100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a

presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-40 % de acetato de etilo en hexanos, dio 1-bencil-3-(4-{2-[(2,6-difluorofenil)metoxi]-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il}fenil)-3-(4-fluorobencenosulfonyl)pirrolidina impura en forma de un sólido de color blanquecino (11,86 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Una pequeña muestra del material anterior (18 mg) se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 45-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 25 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 6 (8,3 mg). LC/MS (M+1): 688,2; Tiempo de retención de LC: 2,74 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 9H), 7,03 (dt, J = 11,4, 8,2 Hz, 4H), 4,79-4,65 (m, 3H), 3,81 - 3,64 (m, 3H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,82 (td, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 2,63 (dt, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H).

### Ejemplo 7

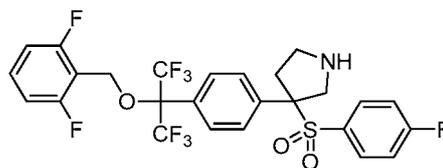
3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió cloroformiato de bencilo (4,92 ml, 34,5 mmol) a una solución de 1-bencil-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina impura (11,86 g, de la Etapa C del Ejemplo 6) en cloroformo (150 ml). La solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 36 h. Se añadió cloroformiato de bencilo (2,5 ml) adicional. Después de 4 h a 60 °C, la mezcla se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-50 % de acetato de etilo en hexanos, separó el producto deseado. Las fracciones medias del pico de producto se combinaron para proporcionar el Ejemplo 7 en forma de un sólido de color blanco (7,50 g, 57 % de rendimiento en 3 etapas). LC/MS (M+1): 732,0; Tiempo de retención de LC: 4,781 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,48 - 7,29 (m, 7H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,03 - 6,84 (m, 4H), 5,30 - 5,11 (m, 2H), 4,76 - 4,59 (m, 3H), 3,99 - 3,80 (m, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,39 - 3,10 (m, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 1H). Las fracciones del hombro anterior y posterior se combinaron para dar producto adicional (684 mg), que es menos puro.

### Ejemplo 8

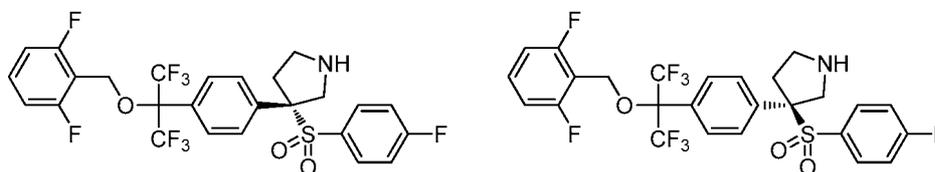
3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina



Una mezcla de 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (7,500 g, 10,25 mmol, del Ejemplo 7), hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (2,159 g, 3,08 mmol), metanol (160 ml) y acetato de etilo (80 ml) se agitó a presión de globo de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con metanol-acetato de etilo (mezcla 1:1). El filtrado se concentró, se trató con metanol (100 ml), diclorometano (100 ml), y HCl 4 N en dioxano (5 ml), se agitó durante 15 min, y se filtró con una membrana de nailon de 0,45 µm para retirar las partículas de impureza negras. El filtrado se concentró para dar clorhidrato de 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina en forma de un sólido de color tostado (6,296 g, 97 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 598,2; Tiempo de retención de LC: 3,946 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,58 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 11,6, 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,40 (ddd, J = 14,7, 7,8, 3,0 Hz, 1H), 2,81 (dt, J = 14,7, 9,7 Hz, 1H).

**Ejemplos 9 y 10**

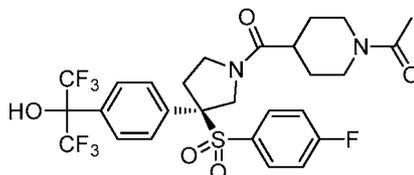
(S)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina y (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina,  
 5 respectivamente



Se separó clorhidrato de 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-  
 10 fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (6,29 g, del Ejemplo 8) en sus componentes homocirales usando una Lux Cellulose-4  
 quiral (3x25cm, 5 µm), CO<sub>2</sub>/metanol (65/35), 40 °C, 100 bar para proporcionar (S)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-  
 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (Ejemplo 9, 2,94 g) como el primer  
 15 componente retirado por elución de la columna y (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-  
 il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (Ejemplo 10, 2,88 g) como el segundo componente retirado por elución de  
 la columna. El análisis por rayos X de cristal individual estableció que el Ejemplo 9 tiene la configuración S. Datos  
 espectroscópicos para el Ejemplo 9: LC/MS (M+1): 597,9; Tiempo de retención de LC: 3,945 min (HPLC analítica  
 20 Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,32  
 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 13,6  
 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 11,5, 9,8, 8,0 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, J = 7,4, 7,4, 3,3 Hz, 1H), 2,81 (dt, J  
 = 14,7, 9,7 Hz, 1H). Datos espectroscópicos para el Ejemplo 10: LC/MS (M+1): 597,9; Tiempo de retención de LC:  
 3,968 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (tt, J = 8,4,  
 6,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,58  
 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 11,6, 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,40 (ddd, J  
 = 14,7, 7,8, 3,3 Hz, 1H), 2,81 (dt, J = 14,8, 9,7 Hz, 1H).

**Ejemplo 11**

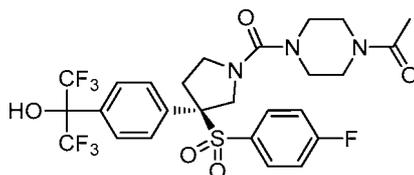
(R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-  
 30 carbonil)piperidin-1-il)etanona



Se añadió base de Hunig (0,258 ml, 1,477 mmol) gota a gota a una suspensión de clorhidrato de (R)-1,1,1,3,3,3-  
 35 hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-3-il)fenil)propan-2-ol (150 mg, 0,295 mmol, del Ejemplo 3) y cloruro  
 de 1-acetilpiperidin-4-carbonilo (140 mg, 0,738 mmol) en diclorometano (8 ml). Después de 1 h a temperatura  
 ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2x20 ml), agua  
 (20 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La  
 40 cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-8 % de metanol en diclorometano dio el Ejemplo 11 en forma de  
 un sólido de color blanco (174 mg, 94 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 625,0; Tiempo de retención de LC: 3,780  
 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de isómeros de amida cis y trans.

**Ejemplo 12**

(R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbon-  
 45 il)piperazin-1-il)etanona

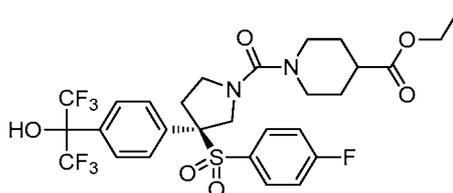


Se añadió base de Hunig (0,413 ml, 2,363 mmol) gota a gota a una suspensión de clorhidrato de (R)-1,1,1,3,3,3-  
 50 hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-3-il)fenil)propan-2-ol (300 mg, 0,591 mmol, del Ejemplo 3) y cloruro

de 4-acetilpiperazina-1-carbonilo (169 mg, 0,886 mmol) en diclorometano (12 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (2x20 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % metanol en diclorometano, dio el Ejemplo 12 en forma de un sólido de color blanco (349 mg, 94 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 626,0; Tiempo de retención de LC: 3,848 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,54 (m, 5H), 3,48 - 3,27 (m, 4H), 3,20 (ddd, J = 13,7, 7,6, 3,1 Hz, 1H), 2,62 (dt, J = 13,9, 8,8 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H).

### 10 Ejemplo 13

(R)-1-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo



15

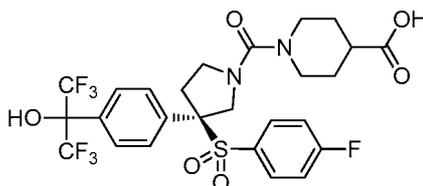
Se añadió base de Hunig (0,138 ml, 0,788 mmol) gota a gota a una suspensión de clorhidrato de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-3-il)fenil)propan-2-ol (100 mg, 0,197 mmol, del Ejemplo 3) y 1-(clorocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (78 mg, 0,354 mmol) en diclorometano (4 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-8 % de metanol en hexanos, para dar el Ejemplo 13 en forma de un sólido de color blanquecino (127 mg, 99 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 655,0; Tiempo de retención de LC: 4,230 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,47 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 4,09 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,93 (td, J = 9,3, 7,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,52 (td, J = 9,3, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (ddd, J = 13,7, 7,3, 2,9 Hz, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

20

25

### Ejemplo 14

30 ácido (R)-1-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxílico



35 Una mezcla de (R)-1-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (13,0 mg, 0,020 mmol, del Ejemplo 13), hidróxido sodico acuoso 1 N (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se neutralizó a pH~4-5 con ácido clorhídrico 1 N. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se trató con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 14 (10,8 mg, 84 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 627,1; Tiempo de retención de LC: 1,43 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 4,59 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,54 (td, J = 9,4, 3,6 Hz, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 2,67 - 2,43 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H).

40

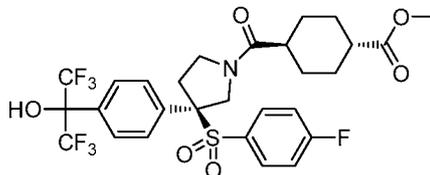
45

50

**Ejemplo 15**

(1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo

5



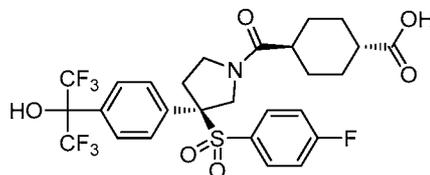
Se añadió base de Hunig (0,344 ml, 1,969 mmol) gota a gota a una suspensión de clorhidrato de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol (200 mg, 0,394 mmol, del Ejemplo 3), trans-1,4-ciclohexanodicarboxílico éster de monometilo del ácido (147 mg, 0,788 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (348 mg, 0,788 mmol) en diclorometano (6 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con bicarbonato sódico sat (2x10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-8 % de metanol en hexanos, dio (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo impuro (326 mg). El material se disolvió en diclorometano (4 ml), se trituró con hexanos (8 ml) y se agitó durante 15 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con diclorometano-hexanos (1:2, 2x2 ml) para dar el Ejemplo 15 (222 mg, 84 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 640,0; Tiempo de retención de LC: 4,236 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de isómeros de amida cis y trans.

20

**Ejemplo 16**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

25



30

35

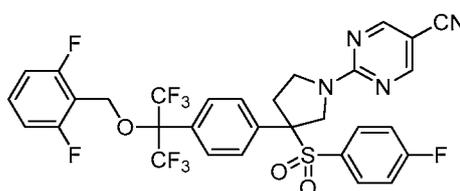
40

Una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1 ml) se añadió a una mezcla de (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (15 mg, 0,023 mmol, del Ejemplo 15), tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, a temperatura ambiente durante 30 min, y se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1 N. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se trató con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 16 (12,5 mg, 87 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 626,2; Tiempo de retención de LC: 1,33 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de isómeros de amida cis y trans.

**Ejemplo 17**

2-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonitrilo

45

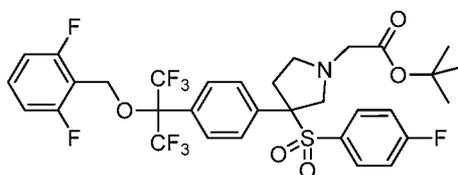


Una mezcla de clorhidrato de 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-

flurofenil)sulfonil)pirrolidina (10 mg, 0,016 mmol, del Ejemplo 8), 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo (4,40 mg, 0,032 mmol) y carbonato potásico (8,72 mg, 0,063 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) en un vial sellado se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 17 (8,2 mg, 72 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 701,0; Tiempo de retención de LC: 2,443 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,32 - 7,17 (m, 4H), 5,04 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,71 - 4,59 (m, 2H), 4,12 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,83 (dt, J = 14,2, 9,5 Hz, 1H).

### Ejemplo 18

2-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo

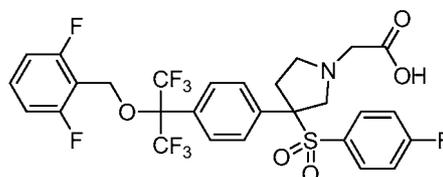


Se añadió base de Hunig (0,138 ml, 0,789 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina (50 mg, 0,079 mmol, del Ejemplo 8) y 2-bromoacetato de terc-butilo (61,5 mg, 0,315 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 17 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con hidróxido amónico (0,05 ml), se agitó durante 30 min, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-50 % de acetato de etilo en hexanos, dio el Ejemplo 18 en forma de un líquido incoloro (50,7 mg, 86 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 712,1; Tiempo de retención de LC: 4,270 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 5H), 6,95 (td, J = 8,2, 2,5 Hz, 4H), 4,76 - 4,61 (m, 2H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,47 - 3,28 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

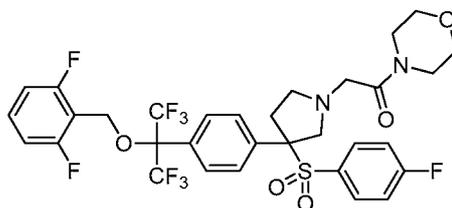
### Ejemplo 19

2-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-1-il)-1-morfolinoetanol

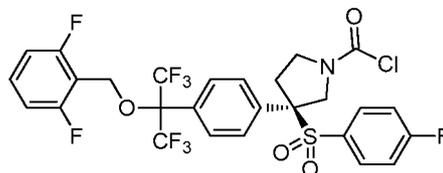
**Etapas A:** ácido 2-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-1-il)acético



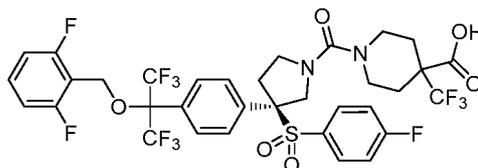
Una solución 4 M en dioxano de cloruro de hidrógeno (2 ml) se añadió a una solución de 2-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (46,3 mg, 0,065 mmol, del Ejemplo 18) en diclorometano (4 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, se añadió hidrógeno cloruro (2 ml) adicional. Después de otras 18 h, la reacción se completó. La mezcla se concentró y se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 2-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-1-il)acético en bruto, que se usó sin purificación. LC/MS (M+1): 656,0.

**Etapa B:** 2-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-1-il)-1-morfolinoetanon

5 Se añadió base de Hunig (0,014 ml, 0,081 mmol) a una mezcla de clorhidrato de ácido 2-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-1-il)acético en bruto (25 % del material de la Etapa A, supuesto 0,0162 mmol), morfolina (7,06 mg, 0,081 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (10,75 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se trató con metanol (1,5 ml) y se filtró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 19 (6,6 mg, 53 % de rendimiento en 2 etapas). LC/MS (M+1): 725,1; Tiempo de retención de LC: 2,14 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 3,67 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 9H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 1H).

**Ejemplo 20**ácido (R)-1-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico**Etapa A:** cloruro de (R)-1-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonilo

30 Se añadió piridina (0,230 ml, 2,84 mmol) a una solución turbia de trifosgeno (281 mg, 0,946 mmol) en diclorometano (15 ml) a -78 °C. La suspensión resultante se agitó a -78 °C durante 5 min y a temperatura ambiente hasta que se volvió una solución homogénea (~15 min). Se añadió una suspensión de clorhidratos de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (300 mg, 0,473 mmol, del Ejemplo 10) y piridina (37,5 mg) en diclorometano (6 ml) a la solución anterior. El recipiente se aclaró con diclorometano (2x2 ml) y se añadió. La solución de color pardo claro resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con HCl 1 N-salmuera (mezcla 1:1, 2x12 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar cloruro de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonilo en forma de un sólido de color tostado (309 mg, 99 % de rendimiento). LC/MS (M+18): 677,3.

**Etapa B:** ácido (R)-1-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico

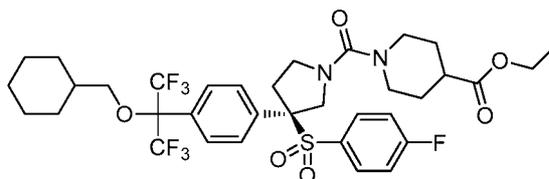
45 Se añadió base de Hunig (0,015 ml, 0,083 mmol) a una solución de cloruro de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonilo (11 mg, 0,017 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo (10,58 mg, 0,050 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). Después de

1 h a temperatura ambiente, el análisis por LCMS mostró que se completó la formación de urea. La mezcla se diluyó con metanol (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, a temperatura ambiente durante 30 min y se acidificó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 20 (10,4 mg, 79 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 771,2; Tiempo de retención de LC: 1,77 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CD<sub>3</sub>OD-CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,60 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 - 6,97 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,07 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,71 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,59 (td, J = 9,4, 3,6 Hz, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 3H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,33 - 2,09 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 2H).

### Ejemplo 21

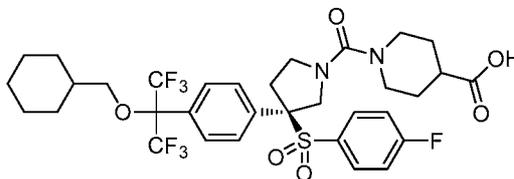
ácido (R)-1-(3-(4-(2-(ciclohexilmetoxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxílico

**Etapas A:** (R)-1-(3-(4-(2-(ciclohexilmetoxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo



Se añadió ciclohexilmetanol (10,47 mg, 0,092 mmol) a una solución de (R)-1-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (20 mg, 0,031 mmol, del Ejemplo 13), trifenilfosfina (24,04 mg, 0,092 mmol) y N1,N1,N2,N2-tetrametildiazeno-1,2-dicarboxamida (15,78 mg, 0,092 mmol) en tolueno (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. El vial de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min, se selló y se agitó a 80 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se purificó por RP-HPLC preparativa (20-100 % de disolvente B en 6 min, 20 ml/min, Phenomenex Luna C18 S5 21x100 mm) para dar (R)-1-(3-(4-(2-(ciclohexilmetoxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (19,7 mg). LC/MS (M+1): 751,6.

**Etapas B:** ácido (R)-1-(3-(4-(2-(ciclohexilmetoxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxílico



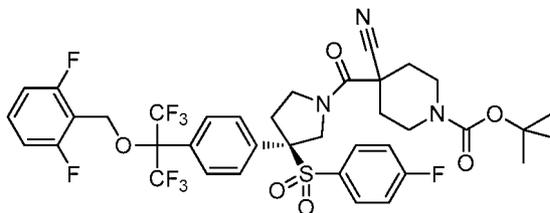
Una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,25 ml, 0,250 mmol) se añadió a una solución de (R)-1-(3-(4-(2-(ciclohexilmetoxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (19,7 mg) en metanol (0,25 ml) y tetrahidrofurano (0,25 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 h a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,25 ml), se diluyó con metanol (1 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 35-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 21 (13,5 mg, 60 % de rendimiento en 2 etapas). LC/MS (M+1): 723,5; Tiempo de retención de LC: 2,24 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,54 (td, J = 9,5, 3,5 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 2H), 2,69 - 2,47 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,88 - 1,65 (m, 8H), 1,41 - 1,16 (m, 3H), 1,11 - 0,96 (m, 2H).

**Ejemplo 22**

(R)-1-acetil-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo

5

**Etapa A:** (R)-4-ciano-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

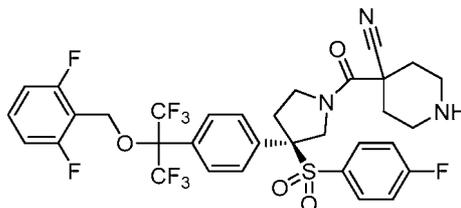


10

Se añadió base de Hunig (0,033 ml, 0,189 mmol) a una solución de clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (20 mg, 0,032 mmol, del Ejemplo 10), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-carboxílico (20,06 mg, 0,079 mmol) y HATU (30,0 mg, 0,079 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar (R)-4-ciano-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto, que se usó en la siguiente reacción sin purificación. LC/MS (M-56+1): 778,3.

15

**Etapa B:** (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo

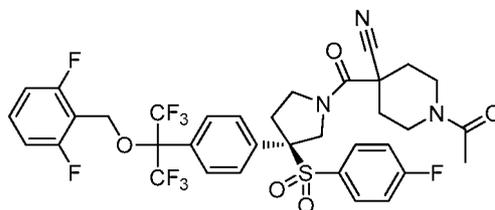


25

Una mezcla de (R)-4-ciano-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto de la Etapa A, HCl 4 N en dioxano (2 ml) y diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío durante una noche para dar clorhidrato de (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo en bruto en forma de un sólido de color pardo. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación. LC/MS (M+1): 734,4.

30

**Etapa C:** (R)-1-acetil-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo



35

Se añadió base de Hunig (0,045 ml, 0,256 mmol) a una mezcla de clorhidrato de (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo en bruto de la Etapa B, anhídrido acético (0,012 ml, 0,128 mmol) y diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La solución parda resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con hidróxido amónico (1 gota), se agitó durante 5 min, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 22 (18,1 mg, 73 % de rendimiento en dos etapas). LC/MS (M+1): 776,3;

40

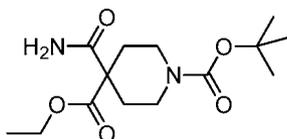
45

Tiempo de retención de LC: 2,16 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para algunos de los protones debido a la presencia de isómeros de amida cis y trans.

### Ejemplo 23

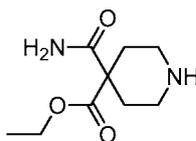
(R)-1-acetil-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxamida

**Etapa A:** 1-4-etil 4-carbamoilpiperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butilo



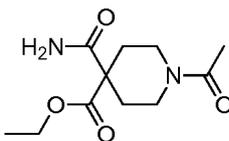
Se añadieron base de Hunig (0,614 ml, 3,52 mmol) y amoniaco (0,377 ml, 2,64 mmol, solución 7 M en metanol) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(etoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (0,265 g, 0,879 mmol, impuro de Sinova) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (0,467 g, 1,055 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Después de 15 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (2x20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % metanol en diclorometano, dio 4-carbamoilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-etilo impuro en forma de un líquido incoloro (244 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa B:** 4-carbamoilpiperidin-4-carboxilato de etilo



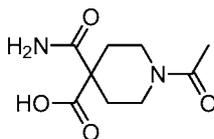
Una mezcla de 4-carbamoilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-etilo impuro de la Etapa A (244 mg) en HCl 4 N en dioxano (4 ml) y diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró y se secó al vacío para dar clorhidrato de 4-carbamoilpiperidin-4-carboxilato de etilo impuro en forma de un vidrio incoloro. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa C:** 1-acetil-4-carbamoilpiperidin-4-carboxilato de etilo



Se añadió base de Hunig (0,614 ml, 3,52 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 4-carbamoilpiperidin-4-carboxilato de etilo impuro de la Etapa B, anhídrido acético (0,149 ml, 1,582 mmol) y diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h, se inactivó con hidróxido amónico (0,05 ml) y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % metanol en diclorometano, dio 1-acetil-4-carbamoilpiperidin-4-carboxilato de etilo (118 mg). RMN <sup>1</sup>H indicó que el material aún era impuro.

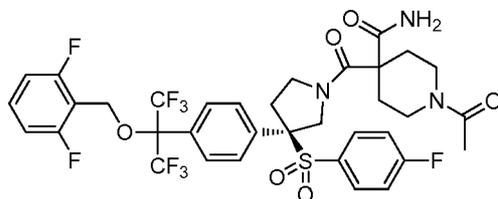
**Etapa D:** ácido 1-acetil-4-carbamoilpiperidin-4-carboxílico



Una mezcla de 1-acetil-4-carbamoilpiperidin-4-carboxilato de etilo impuro de la Etapa C (118 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) e hidróxido sódico 1 N (1 ml) en un vial sellado se agitó a 80 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante un fin de semana largo. La mezcla se acidificó a pH ~2 con ácido clorhídrico 1 N y se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo sólido se trató con metanol (1 ml) y acetato de etilo (4 ml), se sometió a ultrasonidos durante 1 min, se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró para dar ácido 1-acetil-4-

carbamoilpiperidin-4-carboxílico en bruto en forma de un aceite incoloro (120 mg). RMN <sup>1</sup>H mostró que el componente mayoritario es consistente con el producto deseado, pero el material era impuro. Este material se usó en la reacción posterior sin purificación.

- 5 **Etap** **E:** (R)-1-acetil-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxamida



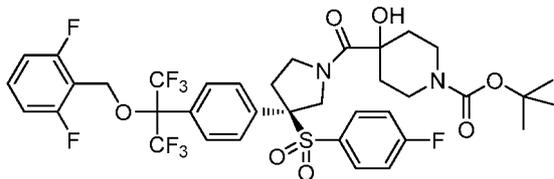
- 10 Se añadió base de Hunig (0,023 ml, 0,130 mmol) a una mezcla de clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (16,5 mg, 0,026 mmol, del Ejemplo 10), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (28,8 mg, 0,065 mmol) y ácido 1-acetil-4-carbamoilpiperidin-4-carboxílico impuro de la Etapa D (16,7 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml). El vial de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 65 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 23 (9,7 mg, 47 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 794,2; Tiempo de retención de LC: 1,95 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para algunos de los protones debido a la presencia de isómeros de amida cis y trans.

#### Ejemplo 24

- 25 (R)-1-(4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etanona

**Etap** **A:** (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

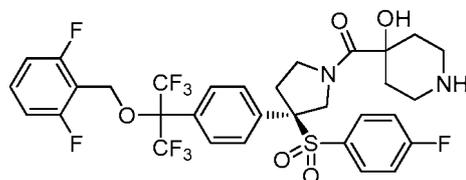
30



- 35 Se añadió base de Hunig (0,017 ml, 0,099 mmol) a una mezcla de clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (18 mg, 0,028 mmol, del Ejemplo 10), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (25,1 mg, 0,057 mmol) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-carboxílico (13,93 mg, 0,057 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). El vial de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (M-56+1): 769,4.

**Etap** **B:** (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metanona

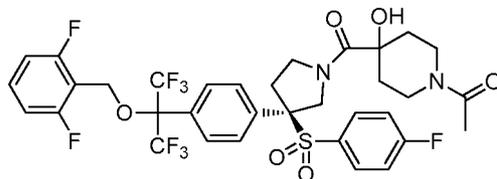
45



Una solución 4 N en dioxano de HCl (2 ml) se añadió a una solución de (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato

de terc-butilo en bruto de la Etapa A en diclorometano (2 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se secó al vacío para dar clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-il)(4-hidroxipiperidin-4-il)metanona en bruto. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (M+1): 725,4.

5 **Etapa C:** (R)-1-(4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etanona

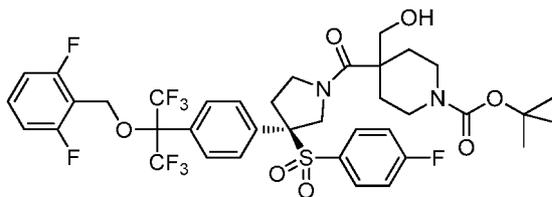


10 Se añadió base de Hunig (0,017 ml, 0,099 mmol) a una suspensión de clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-il)(4-hidroxipiperidin-4-il)metanona en bruto de la Etapa B, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il)tris(dimetilamino)fosfonio (25,1 mg, 0,057 mmol) y ácido acético (3,41 mg, 0,057 mmol) en diclorometano (1 ml) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml).  
15 Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio (1 gota) y se agitó durante 10 min. Después de la evaporación del diclorometano volátil, el residuo se diluyó con N,N-dimetilformamida (1 ml) y se filtró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 24 (13,8 mg, 63 % de rendimiento en tres etapas). LC/MS (M+1): 767,2; Tiempo de retención de LC: 2,01 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para algunos de los protones debido a la presencia de isómeros de amida cis y trans.

### 25 Ejemplo 25

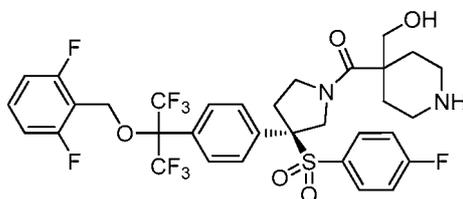
(R)-1-(4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etanona

30 **Etapa A:** (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



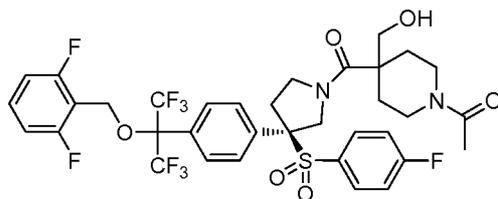
35 Se añadió base de Hunig (0,033 ml, 0,189 mmol) a una mezcla de clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (20 mg, 0,032 mmol, del Ejemplo 10), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)-4-piperidinacarboxílico (20,45 mg, 0,079 mmol) y HATU (30,0 mg, 0,079 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). El vial de reacción se selló y se agitó a 75 °C durante 3,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 839,6.

45 **Etapa B:** (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-il)(4-(hidroximetil)piperidin-4-il)metanona



Una mezcla de (R)-4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto de la Etapa A, HCl 4 N en dioxano (2 ml) y diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío para dar clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)piperidin-4-il)metanona en bruto en forma de un sólido de color pardo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (M+1): 739,5.

**Etapa C:** (R)-1-(4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etanona

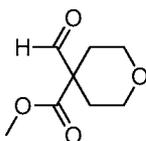


Se añadió base de Hunig (0,045 ml, 0,256 mmol) a una suspensión de clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)piperidin-4-il)metanona en bruto de la Etapa C, acético ácido (7,33  $\mu$ l, 0,128 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (18,40 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio (2 gotas), se agitó durante 10 min y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 80 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 25 (12,3 mg, 49 % de rendimiento en tres etapas). LC/MS (M+1): 781,4; Tiempo de retención de LC: 2,01 (HPLC analítica Método B); RMN  $^1$ H mostró dos conjuntos de señales para algunos de los protones debido a la presencia de isómeros de amida cis y trans.

### Ejemplo 26

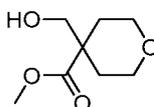
(R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona

**Etapa A:** 4-formiltetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una solución 1 M en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (24,73 ml, 24,73 mmol) se añadió durante 10 min a una solución de dihidro-2H-piran-4,4(3H)-dicarboxilato de dimetilo (2,50 g, 12,36 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78  $^{\circ}$ C. Después de 3 h a -78  $^{\circ}$ C, la mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (2 ml) y ácido clorhídrico 1 N (4 ml). El baño frío se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con diclorometano (50 ml). El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar 4-formiltetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo en forma de un líquido incoloro (2,022 g). RMN  $^1$ H mostró que el portón del aldehído estaba presente como componente principal, pero el material era impuro. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

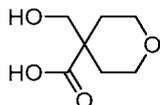
**Etapa B:** 4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió borohidruro sódico granular (0,234 g, 6,18 mmol) a una solución de 4-formiltetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo impuro (2,022 g) de la Etapa A en metanol (10 ml) a 0  $^{\circ}$ C. Después de 1 h a 0  $^{\circ}$ C, la mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (10 ml). El metanol se evaporó a presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (5x15 ml). Los extractos combinados se secaron (sulfato de

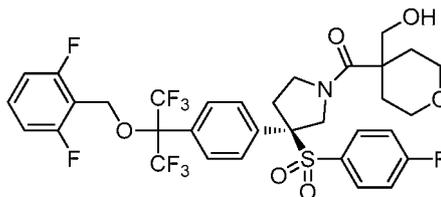
magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio 4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo en forma de un líquido incoloro (1,266 g, 59 % de rendimiento en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,82 (dt, J = 12,0, 4,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 2,15 - 1,99 (m, 3H), 1,57 (ddd, J = 14,0, 10,0, 4,4 Hz, 2H).

**Etapa C:** ácido 4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico



Una mezcla de 4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (257 mg) e hidróxido sódico 1 N (3 ml) en tetrahydrofurano (3 ml) y metanol (3 ml) en un vial sellado se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1 N y se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo sólido se trató con acetato de etilo (10 ml) y metanol (1 ml), se sometió a ultrasonidos durante 1 min, se agitó durante 1 h, y se filtró. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar ácido 4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (226 mg, 95 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,82 (dt, J = 11,6, 3,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,54 (td, J = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,55 (ddd, J = 13,9, 11,2, 4,5 Hz, 2H).

**Etapa D:** (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona

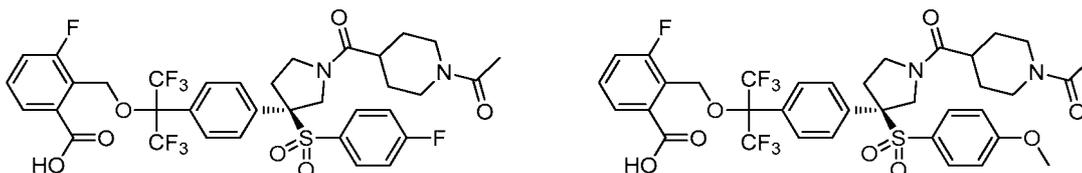


Se añadió base de Hunig (0,018 ml, 0,104 mmol) a una mezcla de clorhidrato de (R)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (16,5 mg, 0,026 mmol, del Ejemplo 27), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfonio (20,72 mg, 0,047 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (7,50 mg, 0,047 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). El vial de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante 2 h. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 75 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 26 (10,5 mg, 54 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 740,2; Tiempo de retención de LC: 2,06 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 - 7,43 (m, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 5,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 - 6,99 (m, 4H), 4,70 (s a, 2H), 4,38 (s a, 4H), 4,23 - 4,05 (m, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,75 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,84 - 2,59 (m, 1H), 2,42 - 2,25 (m, 2H), 1,79 - 1,53 (m, 2H).

**Ejemplos 27 y 28**

ácido (R)-2-(((2-(4-(1-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-3-fluorobenzoico, y

ácido (R)-2-(((2-(4-(1-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-3-((4-metoxifenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-3-fluorobenzoico, respectivamente

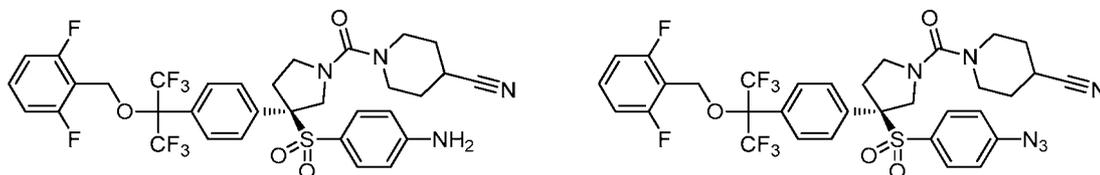


Una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,5 ml) se añadió a una solución de (R)-2-(((2-(4-(1-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-3-fluorobenzoato

de metilo (30 mg, 0,038 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. LCMS mostró que el material de partida se consumió y ambos productos se formaron en aproximadamente una proporción 1:1. La mezcla se neutralizó a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 25 minutos, después una parada de 0 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 27 (7,8 mg, 25 % de rendimiento) y el Ejemplo 28 (7,7 mg, 25 % de rendimiento). Datos espectroscópicos para el Ejemplo 27: LC/MS (M+1): 777,2; Tiempo de retención de LC: 1,41 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para algunos de los protones debido a la presencia de isómeros de amida cis y trans. Datos espectroscópicos para el Ejemplo 28: LC/MS (M+1): 789,3; Tiempo de retención de LC: 1,38 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H mostró dos conjuntos de señales para algunos de los protones debido a la presencia de isómeros de amida cis y trans.

### Ejemplos 29 y 30

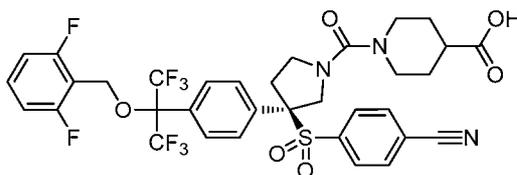
(R)-1-(3-((4-aminofenil)sulfonyl)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo, y (R)-1-(3-((4-azidofenil)sulfonyl)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo



Una mezcla de (R)-1-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo (23,2 mg, 32 µmol) y azida sódica (29,6 mg, 0,455 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) en un vial sellado se agitó a 100 °C durante 18 h. El análisis por LCMS mostró que el producto de tetrazol esperado no se observó. En su lugar, se formaron dos productos correspondientes a los Ejemplos 29 y 30. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 29 (5,8 mg, 25 % de rendimiento) y el Ejemplo 30 (10,0 mg, 41 % de rendimiento). Datos espectroscópicos para el Ejemplo 29: LC/MS (M+1): 731,1; Tiempo de retención de LC: 2,091 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 - 6,92 (m, 4H), 6,53 - 6,42 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,56 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,61 - 3,44 (m, 3H), 3,29 - 3,10 (m, 3H), 2,97 (tt, J = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (dt, J = 13,9, 8,9 Hz, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,79 (m, 2H). Datos espectroscópicos para el Ejemplo 30: LC/MS (M+1): 757,3; Tiempo de retención de LC: 2,357 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,08 - 6,92 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 4,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 3H), 3,32 - 3,16 (m, 3H), 3,01 - 2,94 (m, 1H), 2,63 (dt, J = 13,9, 8,9 Hz, 1H), 2,02 (dtd, J = 13,7, 7,0, 3,6 Hz, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 2H).

### Ejemplo 31

ácido (R)-1-(3-((4-cianofenil)sulfonyl)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxílico

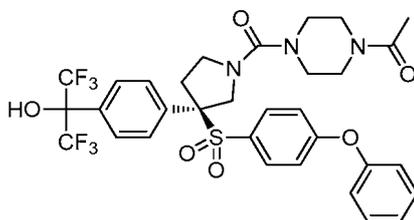


Una mezcla de ácido (R)-1-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxílico (12 mg, 0,016 mmol), cianuro potásico (5,19 mg, 0,080

mmol), carbonato potásico (22,04 mg, 0,159 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 ml) en un vial sellado se agitó a 90 °C durante 40 h. La mezcla se filtró y purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 18-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 0 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 31 (9 mg, 70 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 760,3; Tiempo de retención de LC: 1,84 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,59 (td, J = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 3,32 - 3,19 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,66 (dt, J = 14,1, 8,7 Hz, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,00 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), tres protones estaban bajo el pico del agua y no se identificaron.

### Ejemplo 32

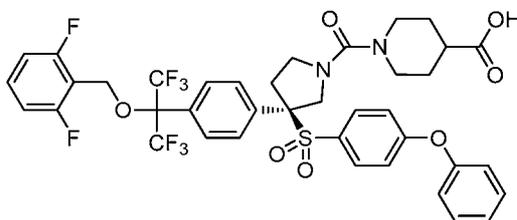
(R)-1-(4-(3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-3-((4-fenoxifenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona



Una mezcla de (R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona (15 mg, 0,024 mmol), fenol (18,05 mg, 0,192 mmol), carbonato potásico (49,7 mg, 0,360 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 ml) en un vial sellado se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla se filtró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 32 (16,1 mg, 96 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 700,2; Tiempo de retención de LC: 1,89 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 12,3, 8,7 Hz, 4H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,96 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,54 (m, 5H), 3,47 - 3,27 (m, 4H), 3,19 (ddd, J = 10,3, 7,1, 3,6 Hz, 1H), 2,62 (dt, J = 14,0, 8,9 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H).

### Ejemplo 33

ácido (R)-1-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-carbonil)piperidin-4-carboxílico



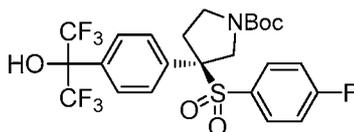
Una mezcla de ácido (R)-1-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-carboxílico (12 mg, 0,016 mmol), fenol (12,00 mg, 0,128 mmol), carbonato potásico (33,1 mg, 0,239 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 ml) en un vial sellado se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se filtró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 33 (8,8 mg, 66 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 827,3; Tiempo de retención de LC: 2,17 (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 11,9, 8,9 Hz, 4H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H),

4,58 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 17,9, 14,0 Hz, 2H), 3,52 (td, J = 9,4, 3,3 Hz, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,60 (dt, J = 13,9, 8,7 Hz, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, J = 13,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 2H).

### 5 Ejemplo 34

(R)-2-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)acetamida

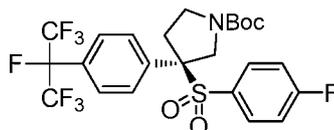
10 **EtapA A:** (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



15 Se añadió base de Hunig (0,095 ml, 0,546 mmol) a una solución de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol (103 mg, 0,219 mmol, del Ejemplo 3) y dicarbonato de di-t-butilo (0,066 ml, 0,284 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20 a 60 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 96 % de rendimiento). LC/MS (M-55): 515,9.

20

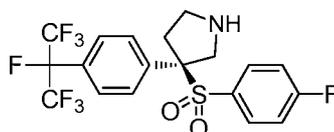
**EtapA B:** (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



25 Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,277 ml, 2,100 mmol) se añadió a una mezcla de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,210 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó cuidadosamente con metanol (0,5 ml) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 40 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 79 % de rendimiento). LC/MS (M+18): 591,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,4, 5,1 Hz, 2H), 7,29 - 7,13 (m, 2H), 7,11 - 6,90 (m, 2H), 4,61 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,36 - 2,96 (m, 1H), 2,62 - 2,40 (m, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 9H).

30

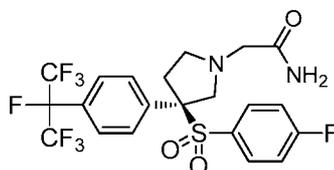
35 **EtapA C:** (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina



40 Se añadió ácido trifluoroacético (0,438 ml, 3,31 mmol) a una solución de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,166 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y se secó al vacío para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (96 mg, 99 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 473,9; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 7,22 - 7,05 (m, 2H), 4,56 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 2,80 (m, 1H).

45

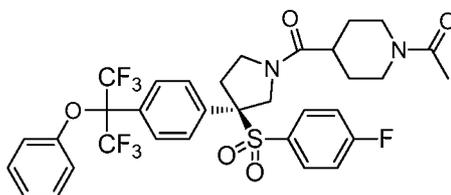
**EtapA D:** (R)-2-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)acetamida



Se añadió base de Hunig (0,030 ml, 0,170 mmol) a una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (10 mg, 0,017 mmol) y 2-bromoacetamida (9,39 mg, 0,068 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (R)-2-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)acetamida (5,6 mg, 62 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 531,2; TR HPLC=1,63 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 5H), 7,14 - 6,86 (m, 2H), 3,99 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,29 - 3,12 (m, 4H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,71 - 2,45 (m, 1H).

### Ejemplo 35

15 (R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenoxipropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona

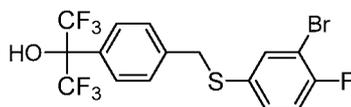


20 Se añadió metóxido potásico (2,53 mg, 0,036 mmol) a una mezcla de (R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona (15 mg, 0,024 mmol) en tolueno (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró. Al residuo en bruto se añadió tolueno (1 ml) seguido de yoduro de difenilyodonio (11,76 mg, 0,029 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con metanol (1 ml) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm; Fase móvil A: Metanol: agua 10:90 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: Agua: metanol 10:90 con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 10-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 30 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,3 mg, 20 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 701,0; TR HPLC=4,44 min. (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 - 7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,09 - 4,90 (m, 1H), 4,66 - 4,46 (m, 1H), 4,23 - 3,95 (m, 2H), 3,95 - 3,74 (m, 3H), 3,27 - 2,96 (m, 2H), 2,85 - 2,67 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 3H), 2,03 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,48 (m, 3H).

### Ejemplo 36

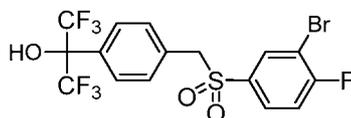
40 1-(4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-etil-4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona

**Etapa A:** 2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)tio)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



45 se añadió carbonato potásico (206 mg, 1,492 mmol) a una mezcla de 3-bromo-4-fluorobencenotiol (103 mg, 0,497 mmol) y 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (251 mg, 0,746 mmol, ~70 % de pureza) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 h, se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)tio)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol en bruto (260 mg). El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS (M-1): 463,1.

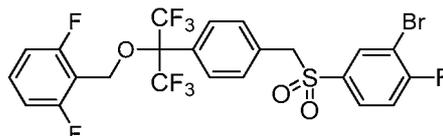
**Etapa B:** 2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (172 mg, 0,994 mmol, 77 % puro) a una mezcla de 2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)tio)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (230 mg) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La

5 cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó 2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (130 mg, 53 % de rendimiento en 2 etapas). LC/MS (M-1): 495,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,77 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H).

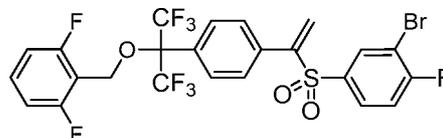
10 **Etapa C:** 2-(((2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-1,3-difluorobenceno



15 Una mezcla de 2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (130 mg, 0,263 mmol), 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (65,2 mg, 0,315 mmol) y carbonato potásico (109 mg, 0,788 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. Después de adición de agua (5 ml) y acetato de etilo (60 ml), la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 30 %

20 de acetato de etilo en hexanos, proporcionó 2-(((2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-1,3-difluorobenceno (130 mg, 80 % de rendimiento). LC/MS (M-1): 621,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,78 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 - 6,90 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,40 (s, 2H).

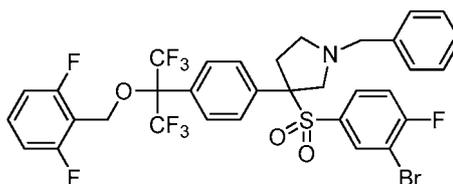
25 **Etapa D:** 2-(((2-(4-(1-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)vinil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-1,3-difluorobenceno



30 A una mezcla de 2-(((2-(4-(((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-1,3-difluorobenceno (90 mg, 0,145 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (89 mg, 0,869 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió anhídrido acético (0,082 ml, 0,869 mmol) gota a gota durante 1 min. La mezcla se calentó a 65 °C en un tubo sellado durante 15 h, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato sódico saturado (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml).

35 La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó 2-(((2-(4-(1-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)vinil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-1,3-difluorobenceno (65 mg, 70 % de rendimiento). LC/MS (M+23): 655,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,86 (dd, J = 6,2, 2,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 3H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,68 (s, 2H).

**Etapa E:** 1-bencil-3-(((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

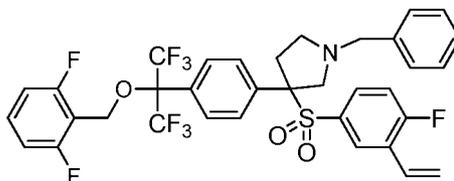


45 Una solución 0,2 M en diclorometano de ácido trifluoroacético (0,021 ml, 4,11 μmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-(((2-(4-(1-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)vinil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)metil)-1,3-difluorobenceno (65 mg, 0,103 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (73,1 mg, 0,308 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 15 h. Después de inactivar con bicarbonato sódico saturado (1 ml) y diluir con acetato de etilo (30 ml), la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía

50

sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó 1-bencil-3-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (30 mg, 38 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 766,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,72 - 7,51 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,33 - 7,15 (m, 6H), 7,10 - 6,84 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,39 (m, 2H).

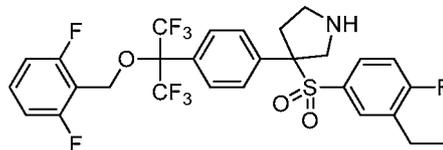
**Etapa F:** 1-bencil-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-vinilfenil)sulfonyl)pirrolidina



10

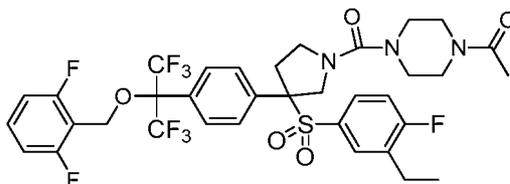
Se burbujeó nitrógeno en una mezcla de 1-bencil-3-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (30 mg, 0,039 mmol), trifluoro(vinil)borato potásico (10,49 mg, 0,078 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5,73 mg, 7,83 μmol) y fosfato potásico acuoso 2,0 M (0,078 ml, 0,157 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente durante 3 min. El vial de reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó 1-bencil-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-vinilfenil)sulfonyl)pirrolidina (22 mg, 79 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 714,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,14 (m, 10H), 7,02 - 6,85 (m, 3H), 6,64 (dd, J = 17,8, 11,2 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 2H), 3,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,13 - 2,91 (m, 2H), 2,82 (td, J = 8,1,4,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,44 (m, 1H).

**Etapa G:** 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-etil-4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina



Una mezcla de 1-bencil-3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-vinilfenil)sulfonyl)pirrolidina (22 mg, 0,031 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (32,8 mg, 0,031 mmol) en metanol (5 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50 psi (345 kPa) durante 2 h. Después de la filtración para retirar el catalizador insoluble, el filtrado se concentró para proporcionar 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-etil-4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (18 mg, 93 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 626,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,64 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,61 - 7,45 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,29 - 7,12 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,63 - 4,49 (m, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 1H), 2,56 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

**Etapa H:** 1-(4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-etil-4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona



Se añadió base de Hunig (10,05 μl, 0,058 mmol) a una mezcla de 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-etil-4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (9 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 4-acetilpiperazina-1-carbonilo (5,49 mg, 0,029 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h, la mezcla se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.

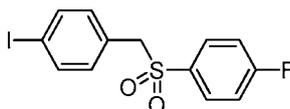
50

Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 1-(4-(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-etil-4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona (6,8 mg, 60 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 780,4; TR HPLC=2,26 min. (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,75 - 7,50 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 5H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,59 - 3,35 (m, 2H), 3,30 - 2,98 (m, 6H), 2,66 - 2,56 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 2H).

### Ejemplos 37 y 38

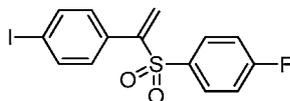
10 (S)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo y (R)-bencilo 3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo, respectivamente

#### Etapa A: 1-fluoro-4-((4-yodobencil)sulfonyl)bencilo



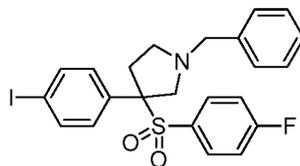
15 Se añadió 4-fluorobencenosulfonato sódico (3,52 g, 19,33 mmol) en varias porciones a una solución agitada de 1-(bromometil)-4-yodobenceno (4,10 g, 13,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml). La reacción fue ligeramente exotérmica. La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 h, se diluyó con agua (120 ml), se agitó durante 15 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (3x30 ml) y se secó al vacío para dar 1-fluoro-4-((4-yodobencil)sulfonyl)bencilo en forma de un sólido de color blanco (5,130 g, 99 % de rendimiento). LC/MS (M+23): 399,1; TR HPLC=3,773 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,15 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 4,23 (s, 2H).

25 **Etapa B:** 1-fluoro-4-((1-(4-yodofenil)vinil)sulfonyl)bencilo

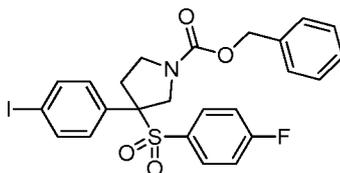


30 A una mezcla de 1-fluoro-4-((4-yodobencil)sulfonyl)bencilo (1,05 g, 2,79 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (1,711 g, 16,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió anhídrido acético (1,580 ml, 16,75 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla se calentó a 65 °C en un tubo sellado durante 72 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo, proporcionó 1-fluoro-4-((1-(4-yodofenil)vinil)sulfonyl)bencilo (495 mg, 46 % de rendimiento). LC/MS (M+23): 411,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,76 - 7,60 (m, 4H), 7,18 - 6,97 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 5,96 (s, 1H).

#### Etapa C: 1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina

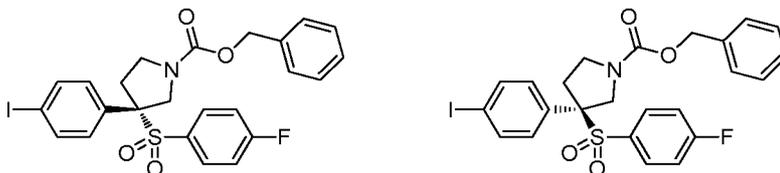


45 Una solución 0,2 M en diclorometano de ácido trifluoroacético (2,86 ml, 0,572 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-fluoro-4-((1-(4-yodofenil)vinil)sulfonyl)bencilo (5,55 g, 14,30 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (10,18 g, 42,9 mmol) en diclorometano (70 ml) a 0 °C. Después de 20 min a 0 °C y 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y se agitó durante 30 min. La fase de diclorometano se separó y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos, dio 1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina en forma de un aceite de color amarillo claro (8,12 g, 90 % pura, 98 % de rendimiento). LC/MS (M+23): 522,2; TR HPLC=3,431 min. (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 3H), 3,16 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 2H), 2,72 (td, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H); RMN <sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -103,41.

**Etapa D:** 3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

- 5 Se añadió cloroformiato de bencilo (1,315 g, 7,71 mmol) a una solución de 1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (2,01 g, 3,86 mmol) en cloroformo (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado (20 ml), se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10 a 70 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó 3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,70 g, 78 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 565,8; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,60 (dd, J = 8,3, 3,6 Hz, 2H), 7,49 - 7,29 (m, 7H), 7,13 - 6,91 (m, 2H), 6,84 - 6,67 (m, 2H), 5,20 - 5,07 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,99 - 3,66 (m, 2H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 3,28 - 3,01 (m, 1H), 2,60 - 2,33 (m, 1H).

- 15 **Etapa E:** (S)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo y (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

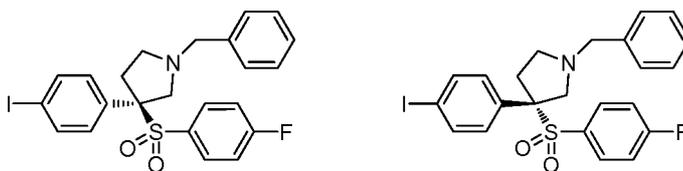


- 20 Se separó 3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,70 g, 3,01 mmol) en sus componentes homocirales usando una Chiral OD-H quiral 25 X 3 cm ID (5 μm), 23 % de metanol en CO<sub>2</sub> para proporcionar (S)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 37, 530 mg, 30 % de rendimiento) como el primer componente retirado por elución de la columna y (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 38, 520 mg, 29 % de rendimiento) como el segundo componente retirado por elución de la columna. Datos analíticos para el Ejemplo 37: LC/MS (M+1): 565,9; TR HPLC=4,50 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,65 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53 - 7,25 (m, 7H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 5,19 - 5,08 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 3,23 - 3,03 (m, 1H), 2,76 - 2,42 (m, 1H). Datos analíticos para el Ejemplo 38: LC/MS (M+1): 565,9; TR HPLC=4,50 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,65 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53 - 7,25 (m, 7H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 5,19 - 5,08 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 3,23 - 3,03 (m, 1H), 2,76 - 2,42 (m, 1H).

**Ejemplo 39**

- 35 ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

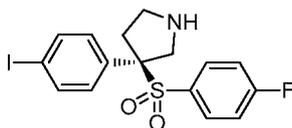
- 40 **Etapa A:** (R)-1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina y (S)-1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina



- 45 Se separó 1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (8,12 g, 14,02 mmol) en sus componentes homocirales usando una separación quiral por SFC, Chiral AD-H (25 x 3 cm ID, 5 μm), 50 % de metanol en CO<sub>2</sub>, para proporcionar (R)-1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (3,13 g, 43 % de rendimiento) como el primer componente retirado por elución de la columna y (S)-1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (1,93 g, 26 % de rendimiento) como el segundo componente retirado por elución de la columna. Datos analíticos para (R)-1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina: LC/MS (M+1): 522,2; TR HPLC=3,426 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,37

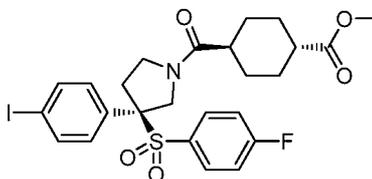
(m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 5H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 3H), 3,16 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 2,72 (td, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -103,41. Datos analíticos para (S)-1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina: LC/MS (M+1): 522,2; TR HPLC=3,420 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 5H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 3H), 3,16 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,72 (td, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -103,41.

**Etapla B:** (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina



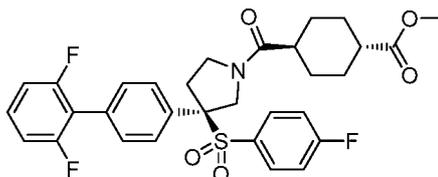
Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,016 ml, 0,147 mmol) a una solución agitada de (R)-1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (51 mg, 0,098 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 h a 50 °C, se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (16 ul) adicional. Después de 19 h a 50 °C y 2 h a 90 °C, se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (32 ul) adicional. Después de otras 16 a 90 °C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con metanol (0,5 ml) y se calentó a 70 °C durante 1 h. El material en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (0-100 % de disolvente B en 10 min entonces isocrático a 100 % hasta 12 min, 20 ml/min, Phenomenex Luna Axia C18 5u 30x100 mm; Disolvente A: 95 % de agua + 5 % de MeCN + 0,05 % de ácido trifluoroacético; Disolvente B: 5 % de agua + 95 % de MeCN + 0,05 % de ácido trifluoroacético) para dar sal de ácido trifluoroacético de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina en forma de un sólido de color blanco (42,5 mg, 80 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 432,2; TR HPLC=3,103 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 4,46 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,62 (ddd, J = 11,7, 9,5, 3,5 Hz, 1H), 3,26 (td, J = 7,2, 3,2 Hz, 1H), 2,70 (dt, J = 14,9, 9,6 Hz, 1H).

**Etapla C:** (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



Se añadió base de Hunig (0,067 ml, 0,385 mmol) a una solución agitada de sal de ácido trifluoroacético de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (42 mg, 0,077 mmol), ácido (1r,4r)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (15 mg, 0,081 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (38 mg, 0,086 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, el análisis por LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (0,0263 g, 57 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 600,3; TR HPLC=4,100 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 4H), 3,38 (ddd, J = 14,0, 7,9, 2,1 Hz, 1H), 2,63 - 2,27 (m, 2H), 2,19 - 1,95 (m, 2H), 1,82 - 1,38 (m, 4H).

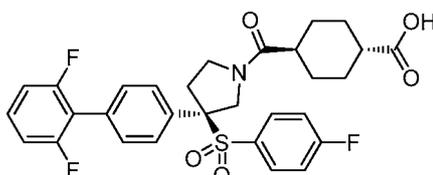
**Etapla D:** (1R,4r)-4-((R)-3-(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



Una mezcla de (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-yodofenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (10 mg, 0,017 mmol), ácido (2,6-difluorofenil)borónico (39,5 mg, 0,250 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.cloroformo (1,5 mg, 1,6 μmol), X-Phos (1,591 mg, 3,34 μmol) y fosfato potásico tribásico acuoso (0,042 ml, 0,083 mmol, solución 2 M) se mezcló con dioxano (0,5 ml). El vial se desgasificó inmediatamente mediante ciclo de vacío-relleno con N<sub>2</sub> dos veces, se selló y se calentó a 90 °C durante 3 h. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice,

eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar (1R,4r)-4-((R)-3-(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (10,8 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,40 - 7,29 (m, 5H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 7,07 - 6,96 (m, 4H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,71 - 3,68 (m, 3H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 2,69 (dt, J = 14,1,9,3 Hz, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,16 - 2,00 (m, 3H), 1,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H).

**Etapa E:** ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

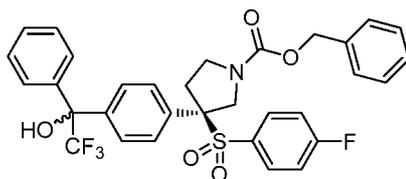


Una mezcla de (1R,4r)-4-((R)-3-(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo de la Etapa D, hidróxido de litio acuoso (0,5 ml, 1 N) y tetrahidrofurano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. El análisis por LCMS mostró que la reacción se completó aproximadamente un 30 %. Se añadieron metanol (0,18 ml) y metilsulfóxido (0,54 ml) para ayudar a solubilizar el material de partida. Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se completó. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-90 % de B durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 39 (5,1 mg, 53 % de rendimiento en dos etapas). LC/MS (M+1): 572,2; TR HPLC=1,48 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,40 - 7,30 (m, 5H), 7,21 - 7,06 (m, 4H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 4,92 - 4,78 (m, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 2H), 3,70 - 3,33 (m, 1H), 2,80 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 1,74 (m, 6H), 1,64 - 1,39 (m, 4H).

#### Ejemplo 40

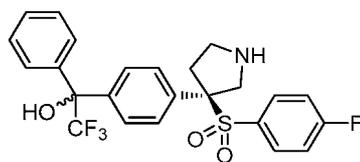
(R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona

**Etapa A:** (3R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



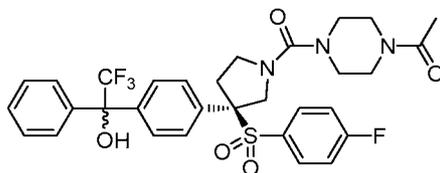
mezcla de dos diastereómeros

Una solución 2,0 M en éter de cloruro de isopropilmagnesio (0,106 ml, 0,212 mmol) se añadió a una solución de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (40 mg, 0,071 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (1 ml), se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 40 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar (3R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (30 mg, 69 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 614,0; TR HPLC=4,453 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,54 - 7,24 (m, 14H), 7,16 - 7,05 (m, 3H), 7,00 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,20 - 5,09 (m, 2H), 4,77 - 4,62 (m, 1H), 3,98 - 3,80 (m, 1H), 3,81 - 3,64 (m, 1H), 3,64 - 3,47 (m, 1H), 3,24 - 2,97 (m, 1H), 2,69 - 2,44 (m, 1H).

**Etapa B:** 2,2,2-trifluoro-1-(4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)-1-feniletanol

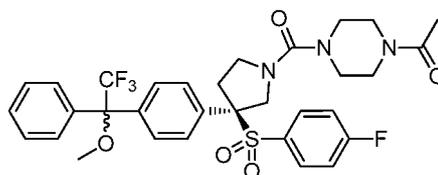
mezcla de dos diastereómeros

Una mezcla de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (30 mg, 0,049 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (6,87 mg, 9,78  $\mu$ mol) y metanol (5 ml) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)-1-feniletanol (20 mg, 85 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 480,0; RMN  $^1$ H (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,55 - 7,27 (m, 8H), 7,22 - 6,99 (m, 2H), 6,99 - 6,68 (m, 3H), 4,01 - 3,64 (m, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 1H), 3,11 - 2,75 (m, 2H), 2,58 - 2,42 (m, 1H), 2,15 - 1,88 (m, 1H).

**Etapa C:** (R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona

mezcla de dos diastereómeros

Se añadió base de Hunig (0,029 ml, 0,167 mmol) a una mezcla de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)-1-feniletanol (20 mg, 0,042 mmol) y cloruro de 4-acetilpiperazina-1-carbonilo (11,93 mg, 0,063 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 40 (12 mg, 43 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 634,0; TR HPLC=3,85 min (HPLC analítica Método A); RMN  $^1$ H (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 7H), 7,25 - 6,89 (m, 4H), 4,63 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 1H), 3,76 - 3,46 (m, 5H), 3,45 - 3,37 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).

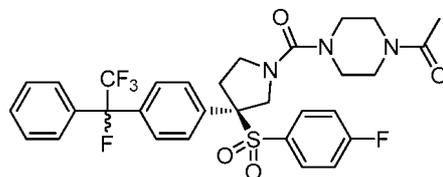
**Ejemplo 41**(R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona

mezcla de dos diastereómeros

Se añadió hidruro sódico (1,894 mg, 0,047 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) a una mezcla de 1-(4-((3R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona (10 mg, 0,016 mmol) y yodometano (2,96  $\mu$ l, 0,047 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua (1 ml). El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 41 (9,1 mg, 89 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 648,2; TR HPLC=2,04 min (HPLC analítica Método B).

## Ejemplo 42

(R)-1-(4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona



mezcla de dos diastereómeros

5

Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,031 ml, 0,237 mmol) a una mezcla de 1-(4-((3R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona (15 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con metanol (0,5 ml) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 42. LC/MS (M+1): 636,2; TR HPLC=1,99 min (HPLC analítica Método B). RMN  $^1$ H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7,52 - 7,44 (m, 5H), 7,44 - 7,25 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,09 - 3,85 (m, 2H), 3,72 - 3,53 (m, 4H), 3,47 - 3,40 (m, 5H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,15 (s, 3H).

10

15

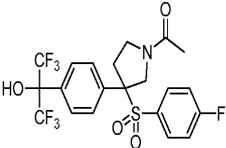
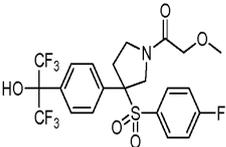
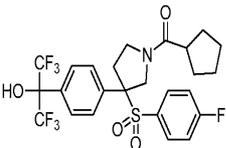
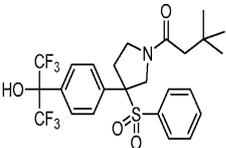
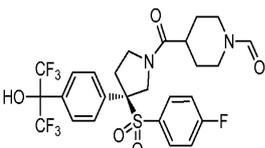
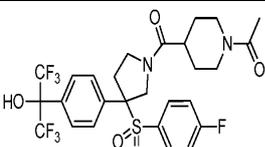
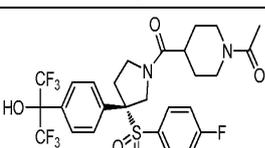
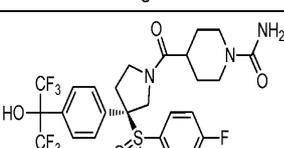
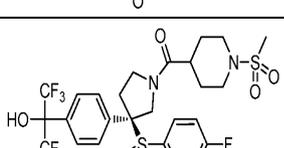
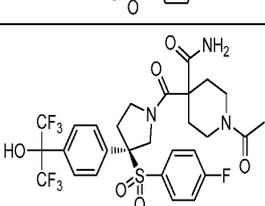
20

Los ejemplos de la siguiente **TABLA 1** se prepararon de la misma forma que se ha perfilado en los ejemplos anteriores.

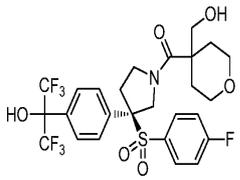
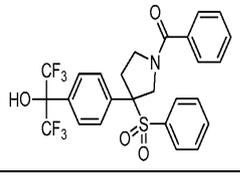
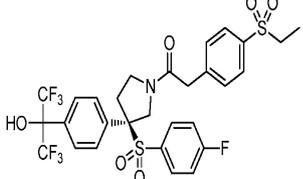
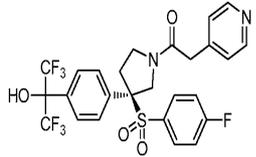
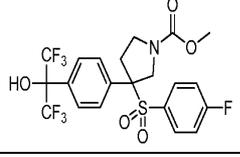
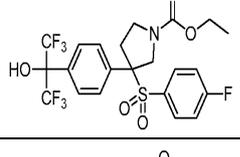
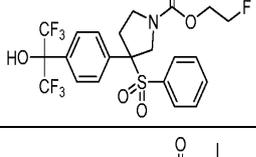
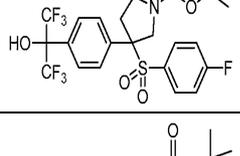
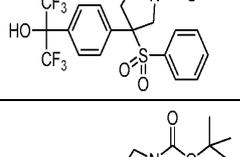
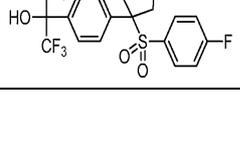
Tabla 1

Ej. N.º	Estructura	MS (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
43		454,1	1,302	B
44		524,2	2,083	B
45		544,1	1,878	B
46		557,1	1,610	B
47		496,1	1,362	B

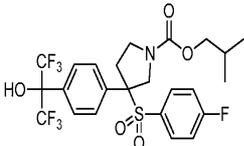
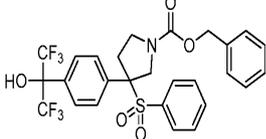
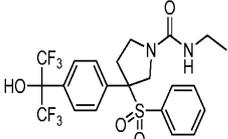
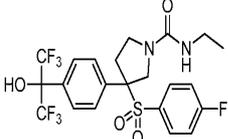
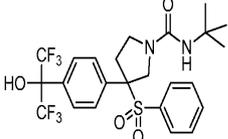
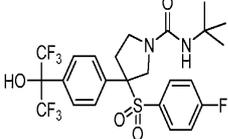
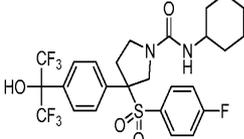
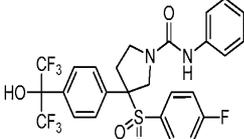
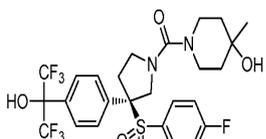
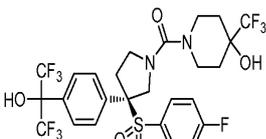
ES 2 669 208 T3

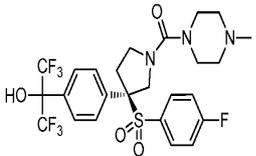
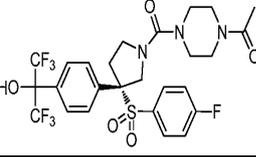
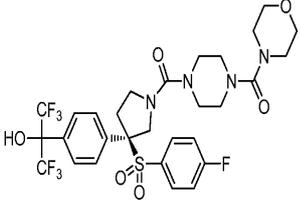
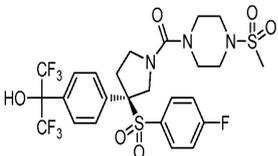
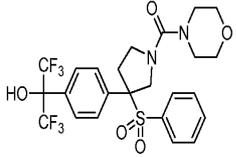
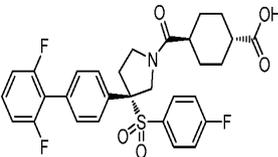
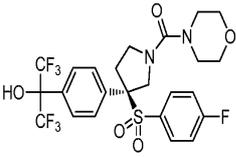
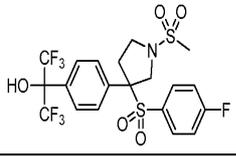
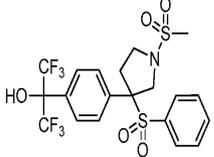
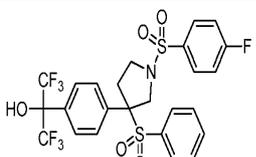
48		514,0	1,42	C
49		544,0	1,43	C
50		568,1	1,68	C
51		552,1	2,714	B
52		611,1	1,51	B
53		625,1	1,638	A
54		625,0	3,780	A
55		626,1	1,44	B
56		661,2	1,61	B
57		668,2	1,41	B

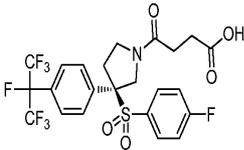
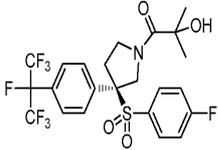
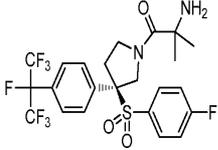
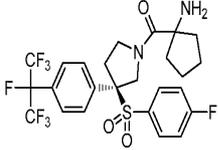
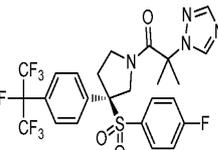
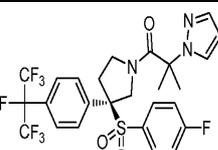
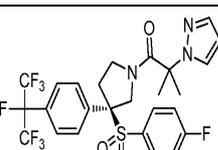
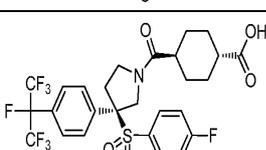
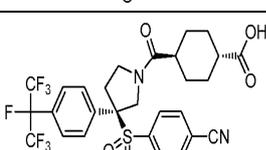
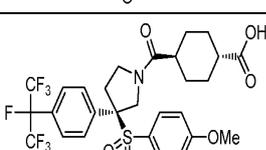
ES 2 669 208 T3

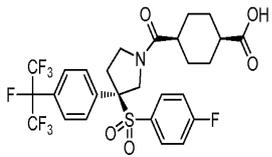
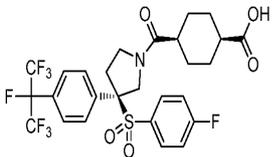
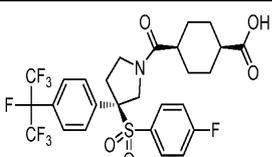
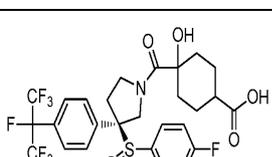
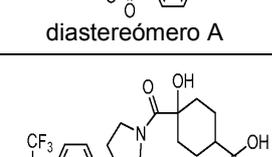
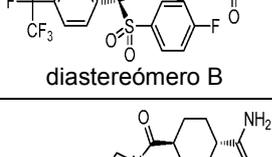
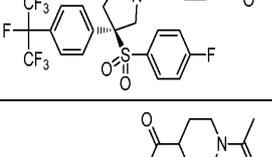
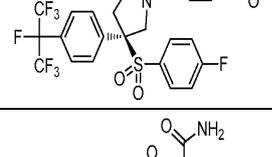
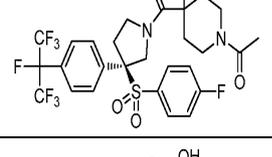
58		614,2	1,50	B
59		558,1	1,563	B
60		682,0	1,71	B
61		591,2	1,58	B
62		529,9	1,80	C
63		544,0	1,64	C
64		544,1	1,523	B
65		558,1	1,72	B
66		571,1 (M+18)	1,751	B
67		516,2 (M-56+1)	4,311	A

ES 2 669 208 T3

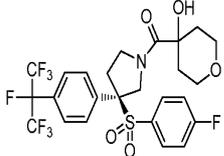
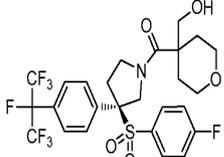
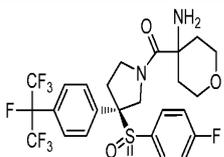
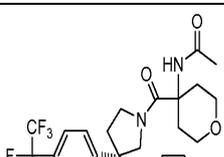
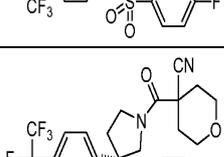
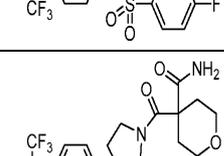
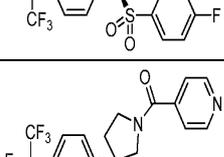
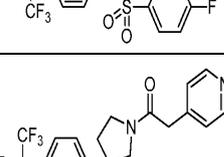
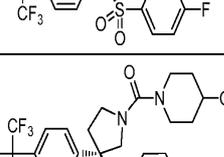
68		572,1	1,82	B
69		588,1	1,753	B
70		525,1	1,385	B
71		543,1	1,44	C
72		553,1	1,572	B
73		571,1	1,62	B
74		597,0	1,66	B
75		591,0	1,61	C
76		613,1	1,75	B
77		667,1	1,92	B

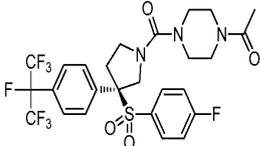
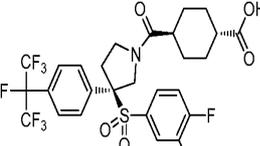
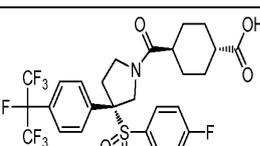
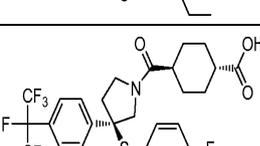
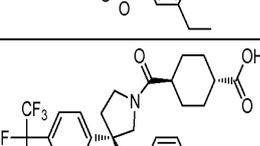
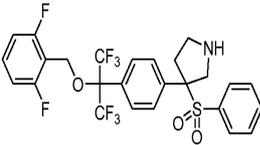
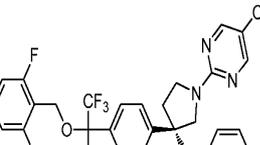
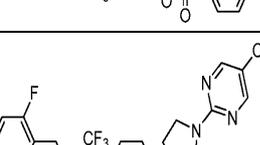
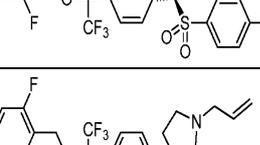
78		598,1	1,45	B
79		626,1	1,51	B
80		696,7 (M)	1,58	B
81		662,2	1,64	B
82		567,1	1,422	B
83		572,2	1,48	B
84		585,1	1,62	B
85		550,0	1,53	B
86		532,1	1,473	B
87		612,0	1,737	B

88		574,2	1,56	B
89		560,2	1,98	B
90		559,2	1,67	B
91		585,2	1,92	B
92		611,2	1,90	B
93		610,2	2,11	B
94		640,3	1,77	B
95		628,1	1,74	B
96		635,3	1,83	B
97		640,3	1,61	B

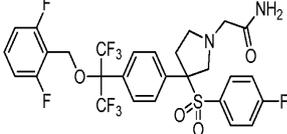
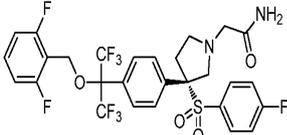
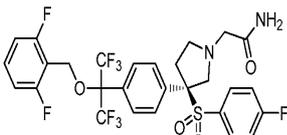
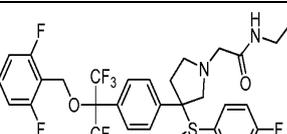
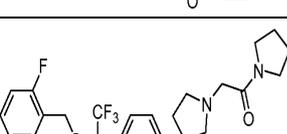
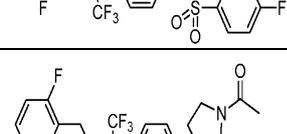
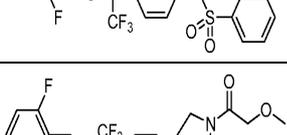
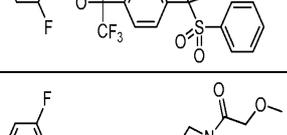
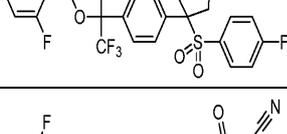
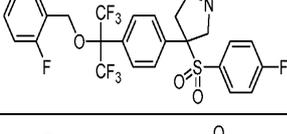
98		628,2	1,72	B
99		642,3	4,336	A
100		642,3	4,369	A
101	 diastereómero A	644,4	4,20	A
102	 diastereómero B	644,4	4,223	A
103		637,3	1,84	B
104		627,2	2,04	B
105		670,2	1,72	B
106		643,3	1,81	B

ES 2 669 208 T3

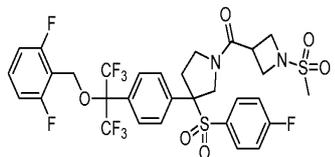
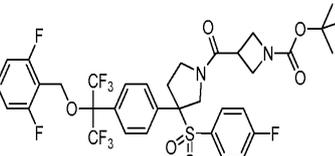
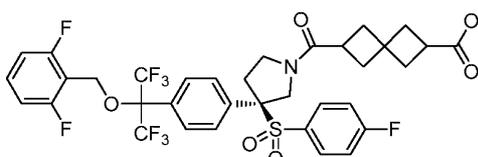
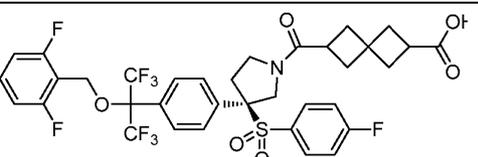
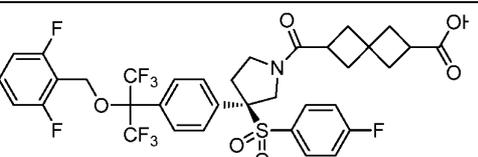
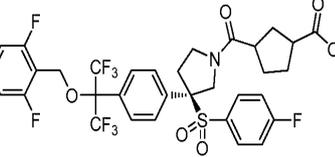
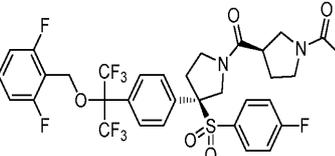
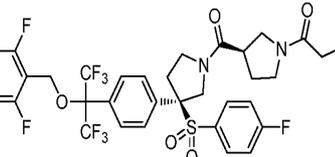
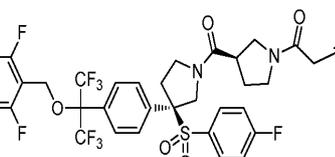
107		602,2	1,88	B
108		616,1	1,83	B
109		601,2	1,88	B
110		643,3	1,80	B
111		611,2	2,10	B
112		629,2	1,80	B
113		579,3	1,96	B
114		593,3	1,93	B
115		609,9	4,235	A

116		628,1	1,87	B
117		642,3	4,383	A
118		656,4	4,480	A
119		656,3	4,490	A
120		668,4	4,488	A
121		580,2	3,846	A
122		701,0	2,41	B
123		701,1	2,41	B
124		638,1	2,297	B

ES 2 669 208 T3

125		655,1	1,991	B
126		655,0	2,11	B
127		655,1	2,11	B
128		683,1	2,21	B
129		709,1	2,22	B
130		622,1	2,15	B
131		652,1	2,16	C
132		669,8	2,16	B
133		682,1 (M+18)	2,11	B
134		656,0	2,01	B

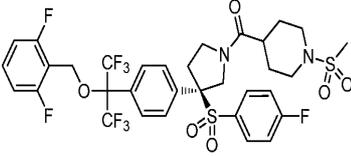
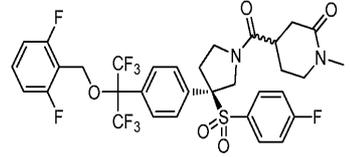
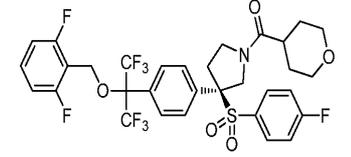
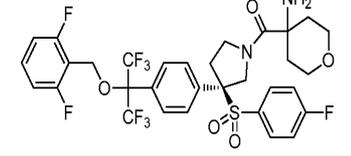
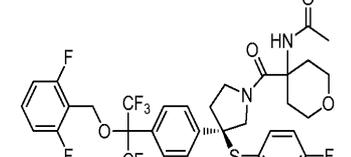
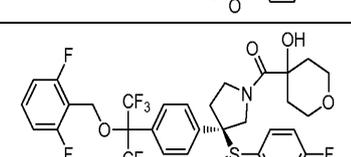
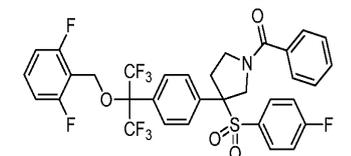
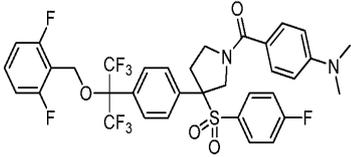
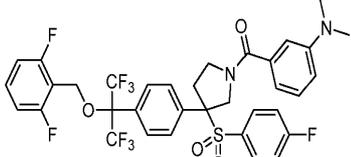
135		665,1	1,89	C
136		667,9	2,34	C
137		684,0	2,12	B
138		684,2	2,17	B
139		698,2	2,20	B
140		714,2	2,05	B
141		686,0 (M+18)	2,04	B
142		683,0	2,239	B
143		681,0	1,82	B
144		723,2	2,03	B

145		759,2	2,15	B
146		725,0 (M-56+1)	4,636	A
147	 <p>mezcla de dos diastereómeros</p>	764,1	2,006	B
148	 <p>diastereómero A</p>	764,6	4,516	A
149	 <p>diastereómero B</p>	764,6	4,516	A
150	 <p>mezcla de 2 diastereómeros de cis-di-ácido</p>	738,2	1,91	B
151		737,0	2,02	B
152		753,2	2,16	B
153		762,2	2,24	B

154		773,0	2,13	B
155		737,0	2,02	B
156		753,2	2,16	B
157		762,2	2,24	B
158		773,0	2,13	B
159		752,2	2,10	B
160		752,2	2,00	B
161	 mezcla de 2 diastereómeros de cis-di-ácido	752,2	1,92	B
162		709,0	1,86	B
163		723,1	1,91	B

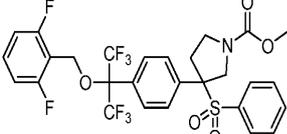
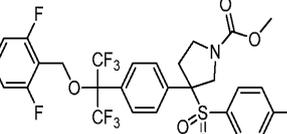
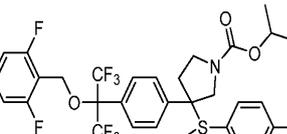
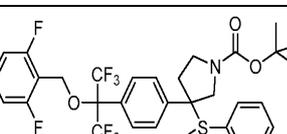
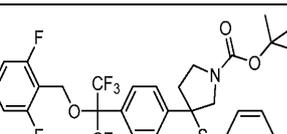
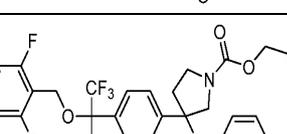
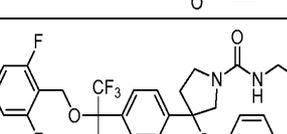
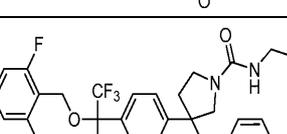
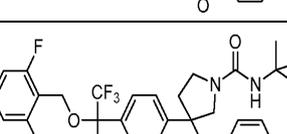
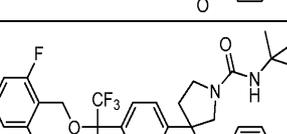
164		723,3	1,95	B
165		737,3	1,96	B
166		786,3	2,05	B
167		737,3	2,14	B
168		751,1	2,001	B
169		751,0	4,401	A
170		751,0	4,386	A
171		765,4	2,15	B
172		779,3	2,30	B
173		827,3	2,40	B

174		766,5	1,90	B
175		808,5	2,02	B
176		767,3	2,16	B
177		776,0	2,10	B
178		798,2 (M+18)	1,76	B
179		780,3	1,99	B
180		794,3	2,04	B
181		752,0	2,078	B
182		752,0	1,97	B
183		787,0	2,14	B

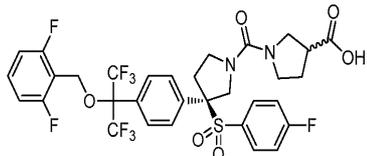
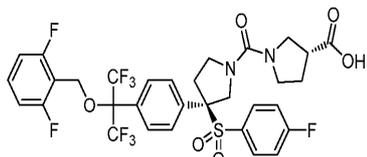
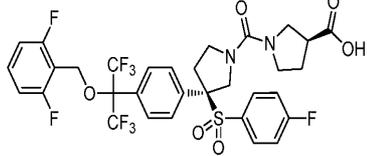
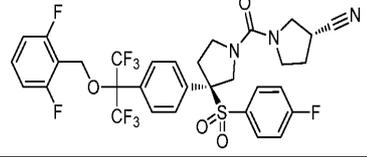
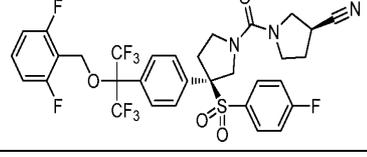
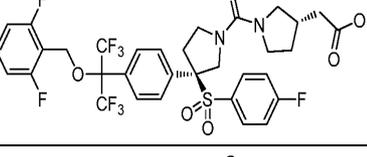
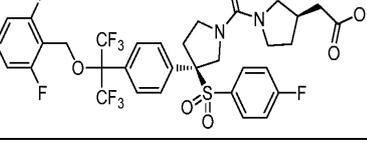
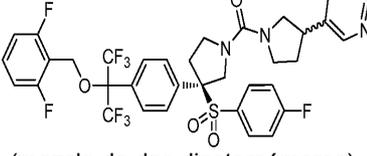
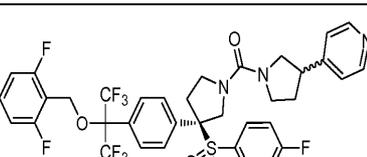
184		787,0	2,15	B
185	 (mezcla de dos diastereómeros)	737,3	2,13	B
186		710,0	2,16	B
187		725,4	1,96	B
188		767,5	2,07	B
189		726,2	2,09	B
190		702,0	2,43	B
191		745,0	2,50	B
192		745,1	2,51	B

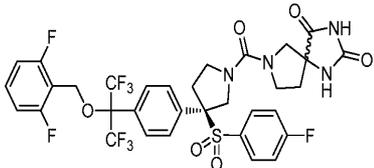
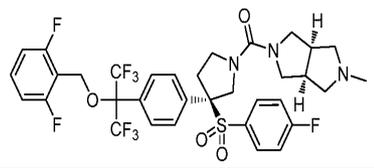
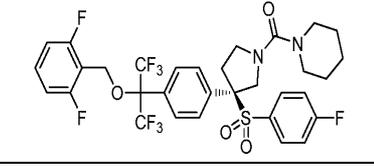
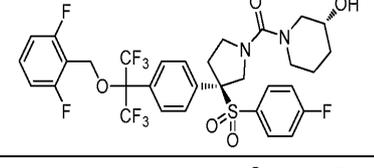
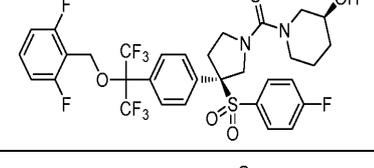
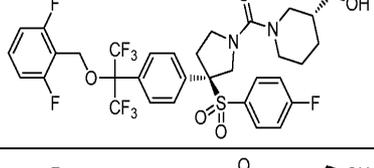
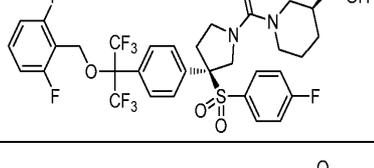
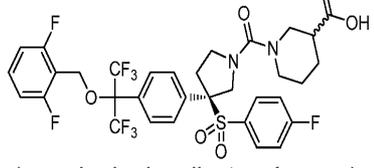
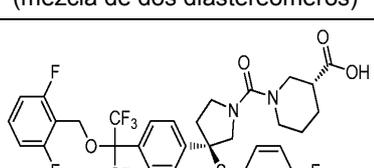
193		746,2	1,95	B
194		760,2	2,47	B
195		824,0 (M+18)	1,80	B
196		703,1	2,13	B
197		703,2	2,13	B
198		715,8	2,40	B
199		760,2	1,90	B
200		759,2	2,13	B
201		808,1	2,24	B

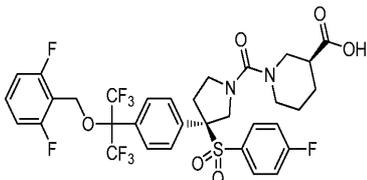
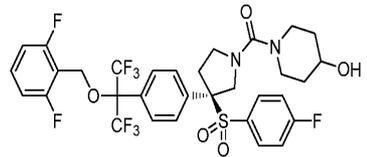
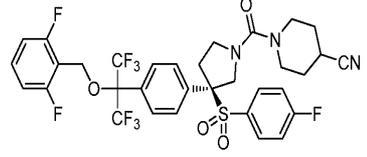
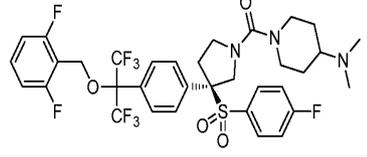
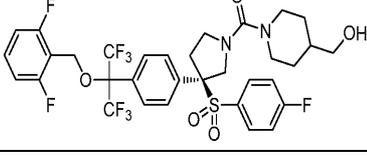
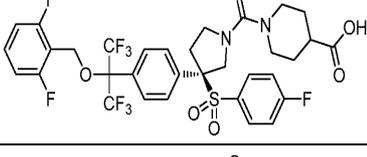
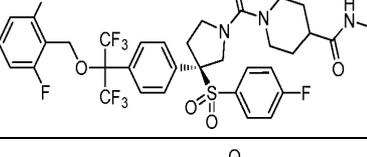
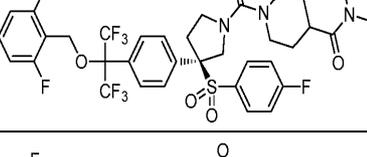
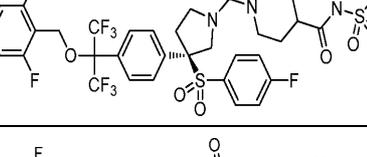
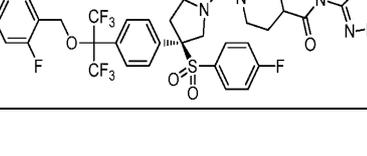
202		808,1	2,24	B
203		717,1	2,11	B
204		717,2	2,10	B
205		733,2	2,01	B
206		745,2	2,30	B
207		722,2	1,95	B
208		722,1	2,37	B
209		750,2	2,03	B

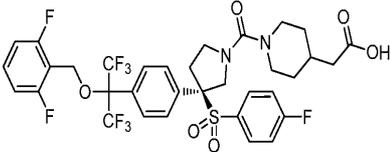
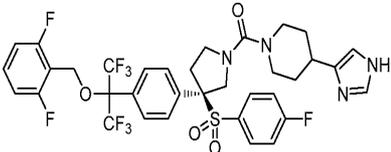
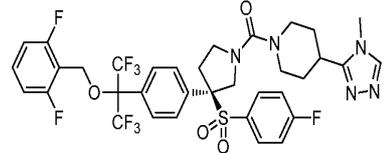
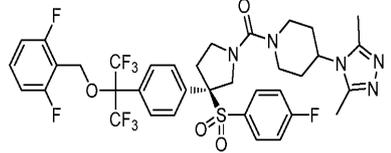
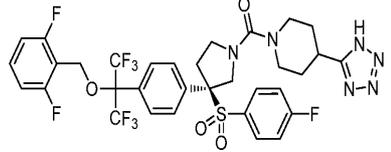
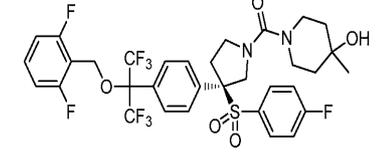
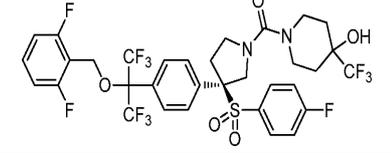
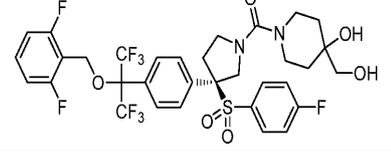
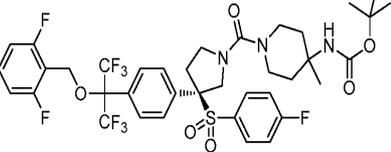
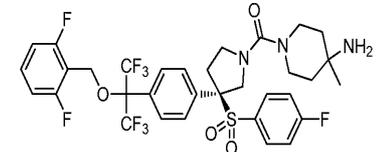
210		638,1	2,33	C
211		655,8	2,34	B
212		683,8	2,52	C
213		697,3 (M+18)	4,723	A
214		642,2 (M-56+1)	4,753	A
215		697,8	2,58	B
216		651,1	2,17	C
217		668,8	2,16	B
218		679,1	2,38	C
219		696,9	2,38	B

220		727,0	2,25	C
221		767,1	1,89	B
222		767,2	1,94	B
223		716,8	2,36	B
224		718,2	2,20	B
225		760,0	2,02	C
226		731,0	2,39	B
227		725,1	1,755	B

228	 <p>(mezcla de dos diastereómeros)</p>	739,2	1,77	B
229		739,1	1,75	B
230		739,2	1,76	B
231		720,2	2,28	B
232		720,2	2,28	B
233		753,2	1,98	B
234		753,2	1,92	B
235	 <p>(mezcla de dos diastereómeros)</p>	772,3	2,20	B
236	 <p>(mezcla de dos diastereómeros)</p>	772,3	1,98	B

237	 <p>(mezcla de dos diastereómeros)</p>	779,2	1,98	B
238		750,1	2,018	B
239		709,2	2,51	B
240		725,2	2,14	B
241		725,2	2,14	B
242		739,4	2,20	B
243		739,4	2,19	B
244	 <p>(mezcla de dos diastereómeros)</p>	753,2	1,89	B
245		753,2	1,87	B

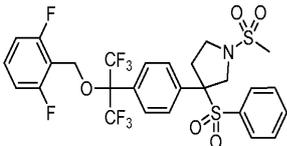
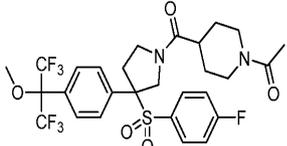
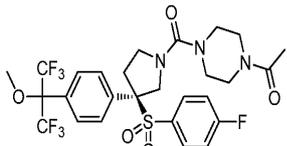
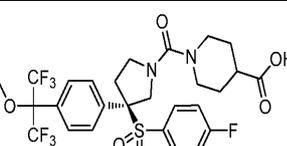
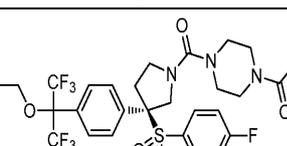
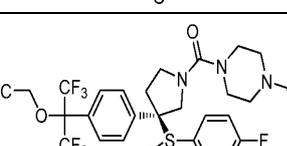
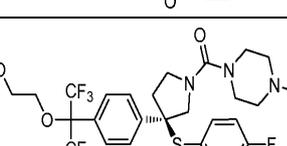
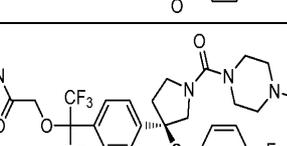
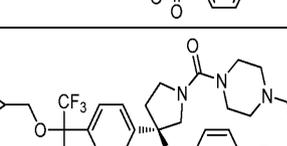
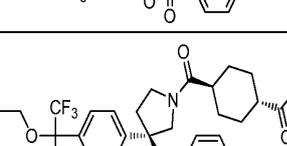
246		753,2	1,81	B
247		725,2	2,20	B
248		734,3	2,32	B
249		752,0	2,010	B
250		739,2	2,25	B
251		753,2	1,95	B
252		766,2	2,19	B
253		780,3	2,27	B
254		830,4	1,84	B
255		836,2	2,21	B

256		767,2	1,88	B
257		775,4	2,08	B
258		790,2	2,08	B
259		804,3	2,21	B
260		777,3	1,88	B
261		739,2	2,28	B
262		793,1	2,351	B
263		755,2	2,01	B
264		838,3	2,61	B
265		738,2	2,02	B

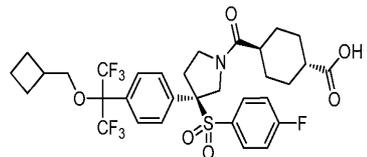
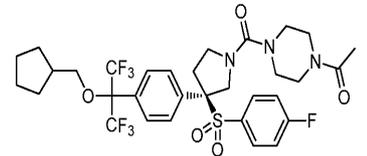
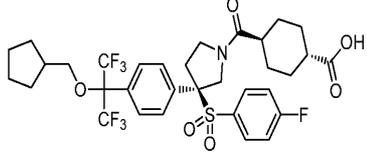
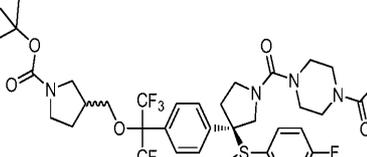
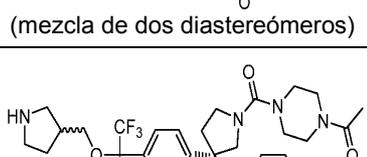
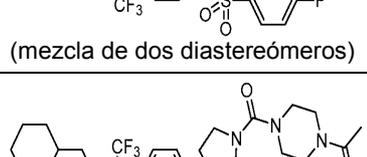
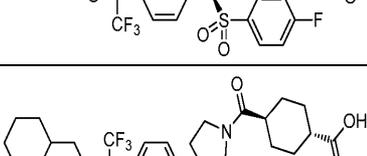
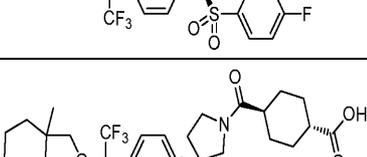
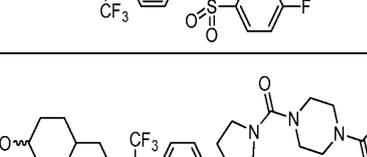
266		780,2	2,26	B
267		816,3	2,30	B
268		767,1	2,019	B
269		793,1	2,02	B
270	 dos diastereómeros de trans-diol	741,4	2,01	B
271		724,3	2,14	B
272		724,0	4,001	A
273		724,0	4,001	A
274		750,3	2,39	B
275		752,3	2,20	B

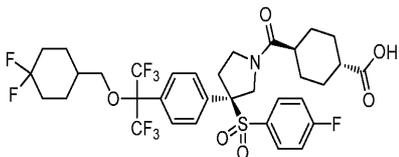
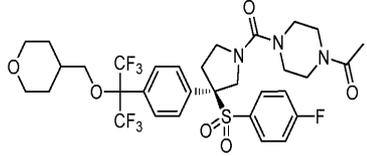
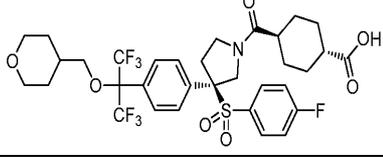
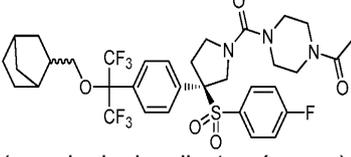
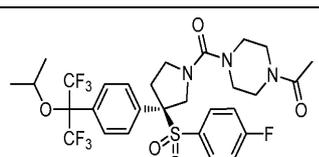
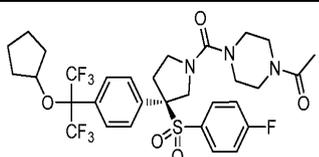
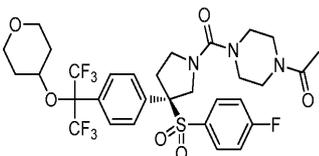
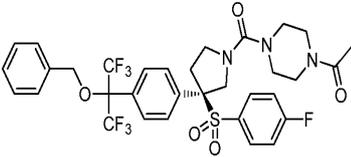
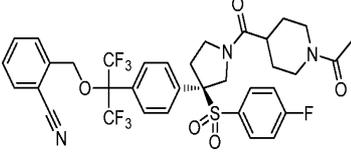
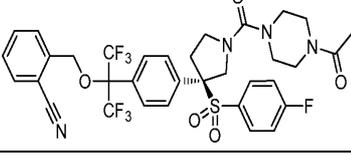
276		740,2	1,86	B
277		782,2	2,01	B
278		782,4	2,06	B
279		711,2	2,26	B
280		711,1	2,19	B
281		711,1	2,20	B
282	 (mezcla de dos diastereómeros)	741,2	2,08	B
283		741,2	2,07	B
284		741,3	2,07	B

ES 2 669 208 T3

285		675,0 (M+18)	2,28	B
286		639,2	1,90	B
287		640,0	1,81	B
288		641,2	1,57	B
289		654,1	1,92	B
290		708,2	1,94	B
291		684,3	1,89	B
292		683,0	1,42	B
293		680,3	2,09	B
294		680,4	1,97	B

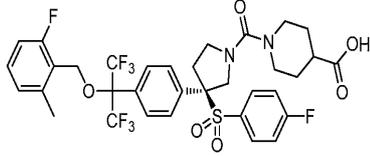
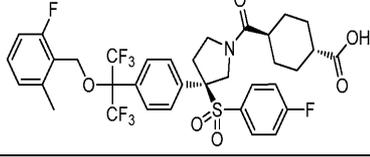
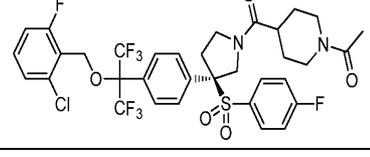
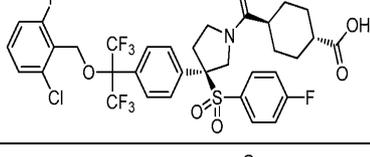
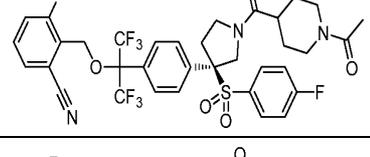
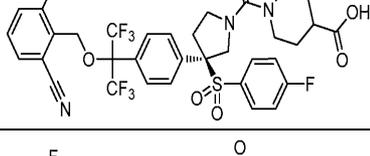
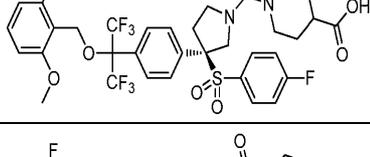
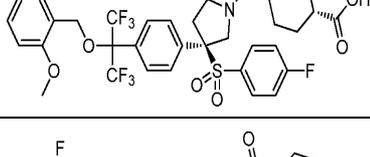
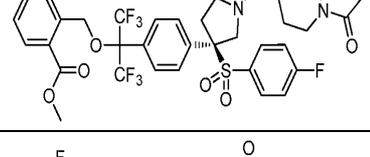
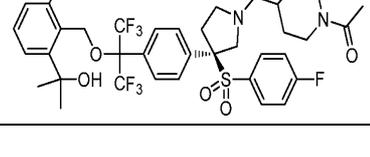
ES 2 669 208 T3

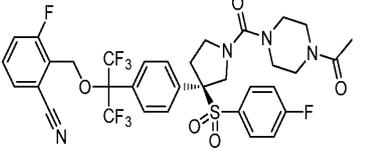
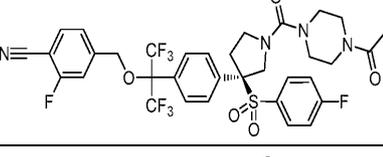
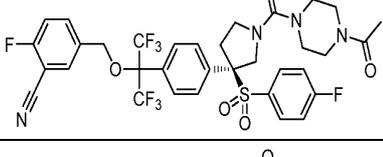
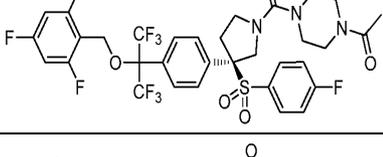
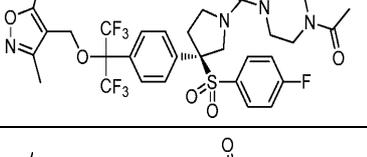
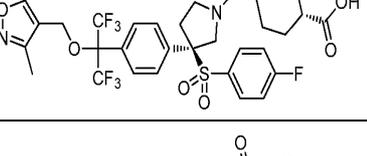
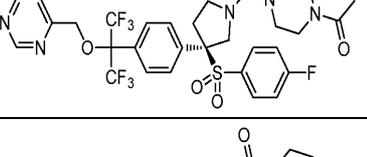
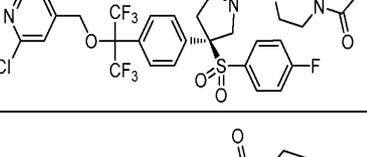
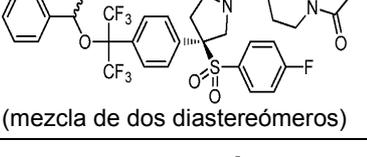
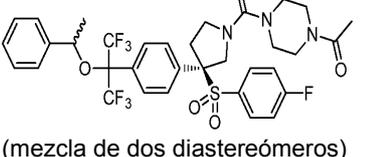
295		694,5	2,11	B
296		708,3	2,39	B
297		708,2	2,26	B
298	 (mezcla de dos diastereómeros)	809,5	4,556	A
299	 (mezcla de dos diastereómeros)	709,3	1,37	B
300		722,3	4,868	A
301		722,3	2,33	B
302		736,2	2,479	B
303	 (mezcla de dos diastereómeros de cis y trans-4-(hidroximetil) ciclohexanol)	737,4	1,68	B

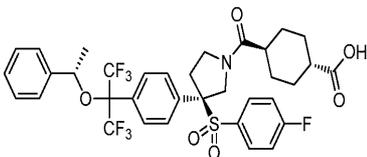
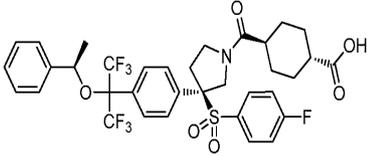
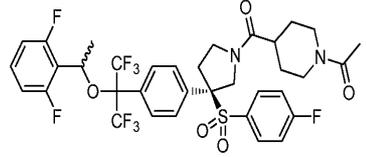
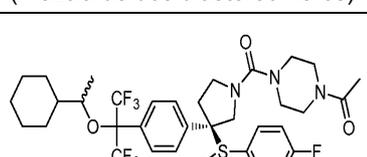
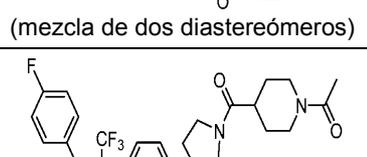
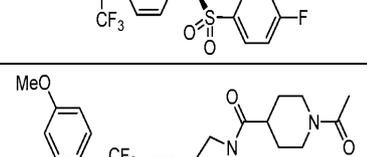
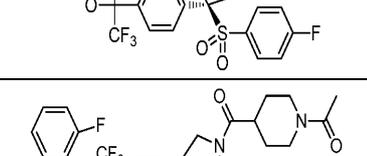
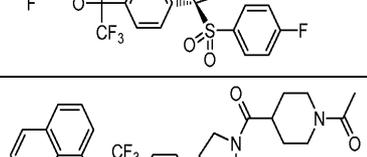
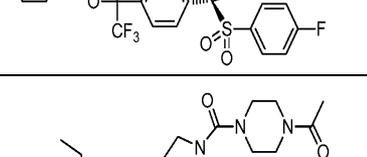
304		758,4	4,641	A
305		724,3	1,98	B
306		724,5	1,81	B
307	 (mezcla de dos diastereómeros)	734,4	2,49	B
308		668,2	4,428	A
309		694,2	4,618	A
310		710,2	4,241	A
311		716,3	2,09	B
312		740,1	2,048	B
313		741,3	1,95	B

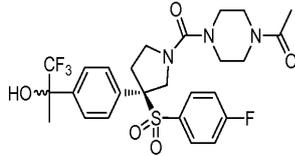
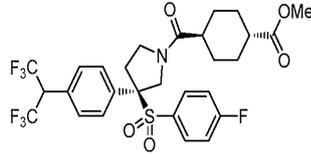
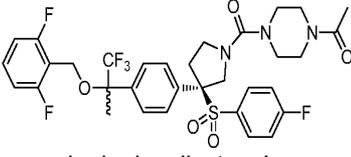
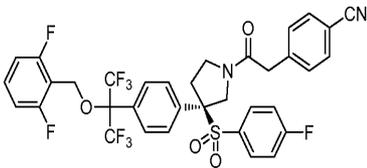
314		784,2	2,39	B
315		800,2	2,23	B
316		801,0	2,072	B
317		799,0	2,327	B
318		800,3	2,16	B
319		741,0	1,98	B
320		752,2	2,11	B
321		759,2	2,00	B
322		759,2	1,98	B
323		771,3	2,06	B

324		814,3	2,44	B
325		758,2	2,18	B
326		763,1	2,235	B
327		829,3	2,47	B
328		752,2	2,10	B
329		764,2	2,29	B
330		743,5	2,31	B
331		745,4	2,08	B
332		744,3	2,16	B
333		747,4	2,23	B

334		749,4	1,99	B
335		748,5	2,06	B
336		767,2	2,30	B
337		768,2	2,06	B
338		758,1	2,010	B
339		760,2	1,87	B
340		765,1	1,923	B
341		764,2	2,01	B
342		791,0	4,441	A
343		791,2	2,080	B

344		759,2	2,06	B
345		759,2	2,16	B
346		759,2	2,15	B
347		770,0	2,11	B
348		735,3	1,88	B
349		735,3	1,77	B
350		718,2	1,67	B
351		751,2	2,10	B
352	 (mezcla de dos diastereómeros)	729,3	2,19	B
353	 (mezcla de dos diastereómeros)	730,2	2,35	B

354		730,2	2,02	B
355		730,2	2,01	B
356	 (mezcla de dos diastereómeros)	765,2	2,18	B
357	 (mezcla de dos diastereómeros)	736,6	4,958	A
358		719,2	2,08	B
359		731,2	2,07	B
360		737,2	2,22	B
361		751,3	2,29	B
362	 mezcla de 2 diastereómeros	532,2	1,29	B

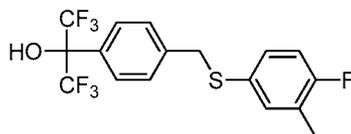
363	 mezcla de 2 diastereómeros	572,1	1,42	B
364		624,3	4,190	A
365	 mezcla de dos diastereómeros	798,4	4,233	B
366		741,2	2,28	B

**Ejemplo 367**

(R)-1-bencil-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

5

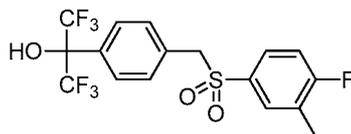
**Etapas A:** 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluoro-3-metilfenil)tio)metil)fenil)propan-2-ol



- 10 Se añadió carbonato potásico (14,61 g, 106 mmol) a una solución de 4-fluoro-3-metilbencenotiol (5,01 g, 35,2 mmol) y 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (17,81 g, 52,9 mmol) en THF (60 ml). Después de 15 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el producto en bruto (19,5 g). Se usó sin purificación adicional. LC/MS(M-1): 397,3.

15

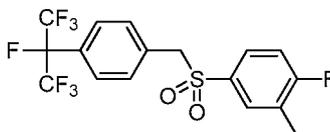
**Etapas B:** 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol



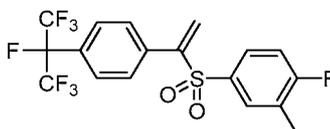
20

- Se añadió mCPBA (17,36 g, 77 mmol) a una solución de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluoro-3-metilfenil)tio)metil)fenil)propan-2-ol (14,02 g, 35,2 mmol) en diclorometano (100 ml). Después de 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado (100 ml), se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol deseado (10,3 g, 68 % de rendimiento en 2 etapas). LC/MS (M-1): 429,3; Tiempo de retención de LC: 1,11 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 - 6,95 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

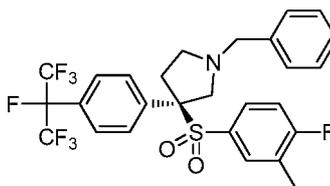
30

**Etapas C:** 1-fluoro-2-metil-4-((4-(perfluoropropan-2-il)encil)sulfonil)benceno

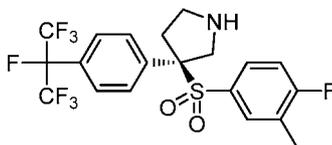
- 5 Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (4,61 ml, 34,9 mmol) a una mezcla de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-4-(((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)metil)fenil)propan-2-ol (2,50 g, 5,81 mmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C en un vial sellado durante 15 h. Se enfrió a 0 °C con un baño de agua enfriada con hielo. La reacción se interrumpió cuidadosamente con Metanol (5 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-fluoro-2-metil-4-((4-(perfluoropropan-2-il)encil)sulfonil)benceno deseado (2,05 g, 82 % de rendimiento). LC/MS (M+18): 450,1; Tiempo de retención de LC: 1,21 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (ddd, J = 8,4, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

**Etapas D:** 1-fluoro-2-metil-4-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonil) benceno

- 20 Se añadieron N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (5,70 g, 55,8 mmol) y anhídrido acético (5,26 ml, 55,8 mmol) a una solución de 1-fluoro-2-metil-4-((4-(perfluoropropan-2-il)encil)sulfonil)benceno (4,02 g, 9,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial sellado durante 1 h y se calentó a 65 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (3x80 ml), agua (80 ml) y salmuera (80 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-fluoro-2-metil-4-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonil)benceno deseado (1,95 g, 47 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 445,2; Tiempo de retención de LC: 1,12 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,62 - 7,40 (m, 6H), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 2,21 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

**Etapas E:** (R)-1-bencil-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

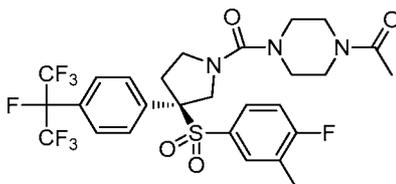
- 35 Una solución 0,2 M en diclorometano de ácido trifluoroacético (0,878 ml, 0,176 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-fluoro-2-metil-4-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonil)benceno (1,95 g, 4,39 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (3,13 g, 13,17 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C. Después de agitar en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2x50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio el producto deseado como material racémico (1,90 g). Se separó en sus componentes homoquirales usando una columna quiral Lux Cellulose-4 (3x25cm, 5 μm), CO<sub>2</sub>/metanol (65/35), 40 °C, 100 bar para proporcionar el Ejemplo 367 deseado (410 mg, 15 % de rendimiento) como el segundo componente retirado por elución de la columna. LC/MS (M+1): 578,3; Tiempo de retención de LC: 4,01 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,13 (m, 8H), 7,02 - 6,72 (m, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 3H), 3,28 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,12 - 2,88 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,17 - 1,92 (m, 3H). El primer componente retirado por elución de la columna se asignó como (S)-1-bencil-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (705 mg, 25 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 578,3; Tiempo de retención de LC: 4,01 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,13 (m, 8H), 7,02 - 6,72 (m, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 3H), 3,28 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,12 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,68 (m, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,17 - 1,92 (m, 3H).

**Ejemplo 368**(R)-1-(4-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona5 **Etapa A:** (R)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

Una mezcla de (R)-1-bencil-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (530 mg, 0,918 mmol, del Ejemplo 367) y paladio al 10 % sobre carbono (98 mg, 0,092 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó a 40 psi (276 kPa) de hidrógeno usando un Agitador de Parr durante 5 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró para dar la (R)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina deseada (440 mg, 98 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 488,3; Tiempo de retención de LC: 0,88 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,26 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 - 6,93 (m, 1H), 4,54 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,74 - 3,57 (m, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,95 - 2,61 (m, 1H), 2,15 (d, 3H).

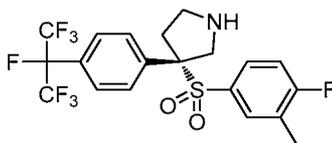
**Etapa B:** (R)-1-(4-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona

20



Se añadió gota a gota base de Hunig (0,011 ml, 0,063 mmol) a una mezcla de (R)-3-((4-fluoro-3 -metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (10 mg, 0,021 mmol) y cloruro de 4-acetilpiperazina-1-carbonilo (5,87 mg, 0,031 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 368 (7,0 mg, 53 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 642,3; Tiempo de retención de LC: 2,08 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 1H), 3,58 - 3,29 (m, 3H), 3,27 - 2,94 (m, 7H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

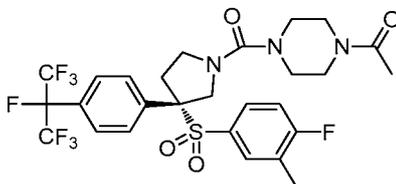
35

**Ejemplo 369**(S)-1-(4-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona40 **Etapa A:** (S)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

Una mezcla de (S)-1-bencil-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (705 mg, 1,22 mmol, del Ejemplo 367) y paladio al 10 % sobre carbono (130 mg, 0,122 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó en atmósfera de 40 psi (276 kPa) de hidrógeno usando un Agitador de Parr durante 5 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró para dar la (R)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina deseada (590 mg, 99 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 488,3; Tiempo de retención de LC: 0,88 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,26 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 - 6,93 (m, 1H), 4,54 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,74 - 3,57 (m, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,95 - 2,61 (m, 1H), 2,15 (d, 3H).

50

**Etapa B:** (S)-1-(4-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona



5

Se añadió gota a gota base de Hunig (0,011 ml, 0,063 mmol) a una mezcla de (R)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (10 mg, 0,021 mmol) y cloruro de 4-acetilpiperazina-1-carbonilo (5,87 mg, 0,031 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 369 (9,3 mg, 71 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 642,3; Tiempo de retención de LC: 2,08 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 1H), 3,58 - 3,29 (m, 3H), 3,27 - 2,94 (m, 7H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

10

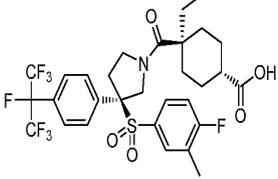
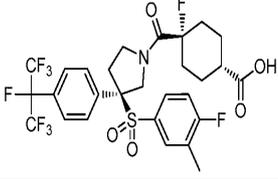
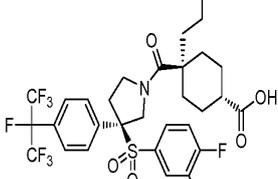
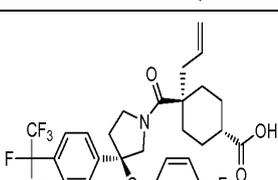
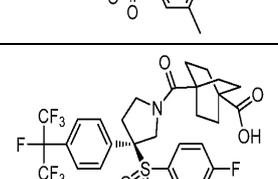
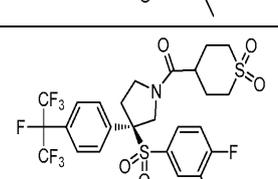
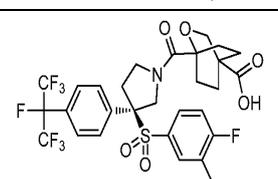
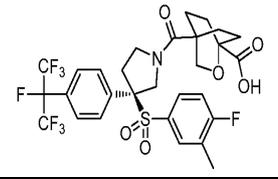
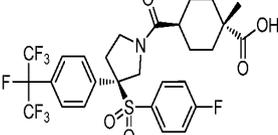
15

20

Los Ejemplos de la siguiente TABLA 2 se prepararon de la misma forma que se ha perfilado en los ejemplos anteriores.

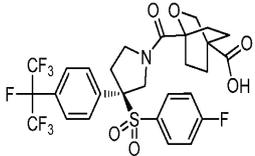
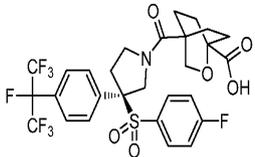
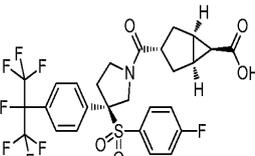
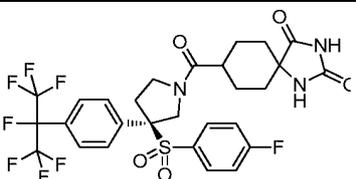
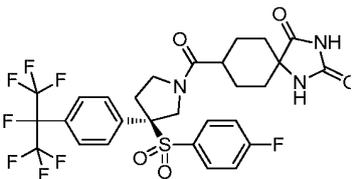
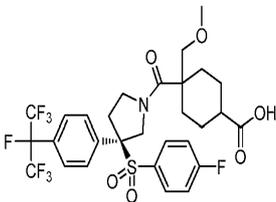
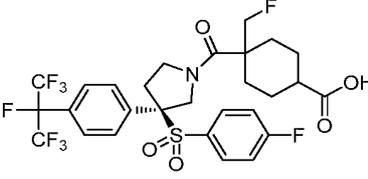
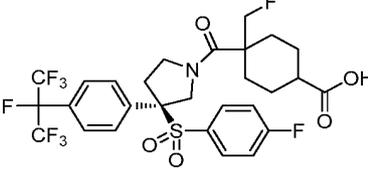
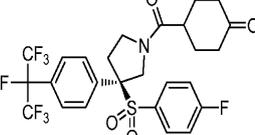
Tabla 2

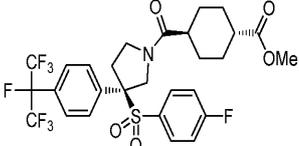
Ej. N.º	Estructura	MS (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
370	<p>diastereómero A</p>	658,2	4,343	A
371	<p>diastereómero B</p>	658,3	4,356	A
372		656,2	4,466	A
373		656,2	4,450	A

374		670,1	4,511	A
375		660,1	4,498	A
376		684,3	2,249	B
377		682,3	2,543	D
378		668,3	2,089	B
379		648,1	2,078	B
380		670,2	1,974	B
381		670,2	1,717	B
382		642,3	2,027	B

383		646,3	4,25	A
384		646,3	4,44	A
385		646,3	4,19	A
386		646,3	4,35	A
387		656,1	4,40	A
388		636,1	2,405	B
389		636,1	2,399	B
390		668,1	2,226	B
391		629,1	0,92	C
392		654,2	1,872	B

393		670,1	1,07	C
394		629,1	2,122	B
395		629,1	2,139	B
396		656,3	2,047	B
397		640,4	1,868	B
398		648,4	4,25	A
399		626,2	1,733	B
400		626,1	4,20	A
401		652,1	1,698	B

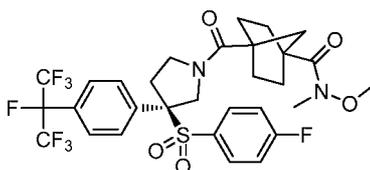
402		656,2	1,655	B
403		656,1	1,585	B
404		626,1	1,690	B
405	 Diastereómero A	668,1	4,13	A
405	 Diastereómero B	668,1	4,20	A
407		672,1	4,33	A
	 Diastereómero A	660,1	4,26	A
409	 Diastereómero B	660,1	4,28	A
410		598,1	4,18	A

411		642,2	4,37	A
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-------	------	---

**Ejemplo 412**

5 1-((1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)etanona

**Etapas A:** 4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-N-metoxi-N-metilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxamida



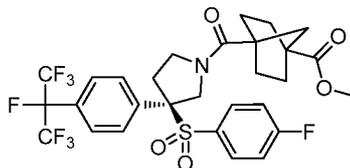
10 Se añadió base de Hunig (0,021 ml, 0,119 mmol) a una mezcla de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (19 mg, 0,030 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (16,94 mg, 0,045 mmol) y sal de cloruro de hidrógeno de N,O-dimetilhidroxilamina (4,35 mg, 0,045 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml).  
15 Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-60 % de acetato de etilo en hexanos, dio la 4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-N-metoxi-N-metilbiciclo[2.2.1]heptano-1-  
20 carboxamida deseada (7,0 mg, 35 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 682,4; Tiempo de retención de LC: 1,04 min (HPLC analítica Método C).

**Etapas B:** 1-((1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)etanona

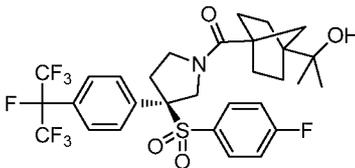
25 Una solución 3,0 M en dietil éter de bromuro de metilmagnesio (10,25 µl, 0,031 mmol) se añadió a una mezcla de (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-N-metoxi-N-metilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxamida (7 mg, 10,25 µmol) en tetrahidrofano (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Después de interrumpir con cloruro de amonio saturado (1 ml), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-70 % de acetato de etilo en hexanos, dio el Ejemplo 412 (3,5 mg, 48 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 638,3; Tiempo de retención de LC: 4,32 min (HPLC analítica Método A);  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,12 - 4,91 (m, 1H), 4,24 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 3,22 - 2,97 (m, 1H), 2,82 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 3H), 2,13 - 1,64 (m, 10H).  
35

**Ejemplo 413**

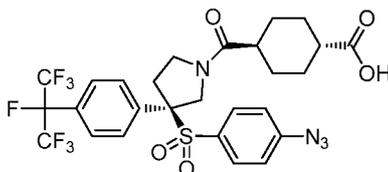
40 ((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-il)(4-(2-hidroxiopropan-2-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanona

**Etapa A:** 4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

5 Se añadió base de Hunig (0,054 ml, 0,306 mmol) a una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (45 mg, 0,077 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (43,7 mg, 0,115 mmol) y ácido (1R,4r)-4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (22,78 mg, 0,115 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua  
10 (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-60 % de acetato de etilo en hexanos, dio el -((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo deseado (30,0 mg, 60 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 654,4; Tiempo de retención de LC: 1,09 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 4H), 7,04 - 6,83 (m, 2H), 4,81 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 1H), 4,07 - 3,87 (m, 1H), 3,79 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,53 - 3,31 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,19 - 1,61 (m, 10H).

**Etapa B:** ((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(2-hidroxiopropan-2-il)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanona

25 Una solución 1,6 M en dietil éter de bromuro de metilmagnesio (0,026 ml, 0,038 mmol) se añadió a una mezcla de (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (10 mg, 0,015 mmol) en tetrahidrofano (1 ml) a -78 °C y se agitó durante 30 min. Después de interrumpir con metanol (0,2 ml), la mezcla se calentó a temperatura ambiente. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrifuga para dar Ejemplo 413 (5,1 mg, 50 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 648,2; TR HPLC=2,334 min (HPLC analítica Método B). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,71 - 7,50 (m, 2H), 7,56 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 5,02 - 4,64 (m, 1H), 4,22 - 3,95 (m, 1H), 3,88 - 3,65 (m, 1H), 3,51 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,22 - 2,90 (m, 1H), 2,85 - 2,60 (m, 1H), 2,05 - 1,44 (m, 8H), 1,40 - 1,18 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 6H).

**Ejemplo 414**ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-azidofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

45 Una mezcla de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (20 mg, 0,032 mmol, Ejemplo 95) y azida sódica (20,72 mg, 0,319 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h y se enfrió a temperatura ambiente. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de  
50 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se

secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 414 (16,0 mg, 73 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 651,1; TR HPLC=4,32 min (HPLC analítica Método A). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 - 7,16 (m, 4H), 7,10 - 6,85 (m, 2H), 5,07 - 4,93 (m, 1H), 4,16 - 3,75 (m, 2H), 3,78 - 3,58 (m, 1H), 2,83 - 2,52 (m, 1H), 2,53 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 1,76 (m, 4H), 1,68 - 1,44 (m, 4H).

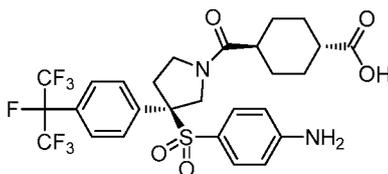
5

**Ejemplo 415**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-clorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonyl)ciclohexanocarboxílico

10

**Etap** **A:** ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-aminofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

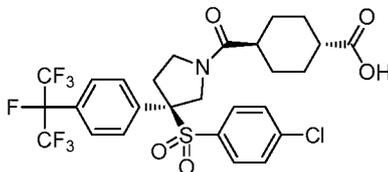


15

Una mezcla de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-azidofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (20 mg, 0,031 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (6,54 mg, 0,0062 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó en atmósfera de 40 psi (276 kPa) de hidrógeno usando un Agitador de Parr durante 4 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró para dar el ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-aminofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico deseado (18 mg, 93 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 652,1; Tiempo de retención de LC: 3,89 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 - 7,29 (m, 2H), 7,12 - 6,88 (m, 2H), 6,69 - 6,32 (m, 2H), 4,80 - 4,58 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 1H), 2,77 - 2,32 (m, 2H), 2,02 (m, 5H), 1,65 - 1,33 (m, 5H).

20

**Etap** **B:** ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-clorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico



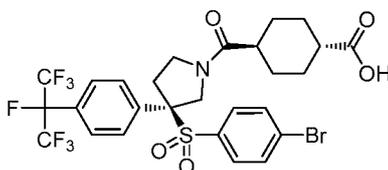
Una solución de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-aminofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (10 mg, 0,016 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió a una mezcla de nitrito de terc-butilo (2,477 mg, 0,024 mmol) y cloruro de cobre(I) (2,378 mg, 0,024 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) a 65 °C gota a gota durante 3 min. Después de agitar a 65 °C durante 15 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de hidrógeno acuoso 1 N (0,1 ml). El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 415 (3,0 mg, 26 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 644,0; TR HPLC=4,39 min (HPLC analítica Método A). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,69 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,19 (m, 6H), 5,05 - 4,88 (m, 1H), 4,25 - 3,89 (m, 2H), 3,88 - 3,51 (m, 2H), 2,79 - 2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 1,79 (m, 4H), 1,67 - 1,45 (m, 4H).

35

40

**Ejemplo 416**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonyl)ciclohexanocarboxílico



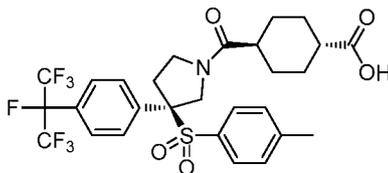
Una solución de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-aminofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-

50

- carbonil)ciclohexanocarboxílico (50 mg, 0,080 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió a una mezcla de nitrito de terc-butilo (12,4 mg, 0,120 mmol) y bromuro de cobre(II) (26,8 mg, 0,120 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 65 °C gota a gota durante 5 min. Después de agitar a 65 °C durante 15 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de hidrógeno acuoso 1 N (0,2 ml). El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 416 (22,0 mg, 36 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 690,0; TR HPLC=4,38 min (HPLC analítica Método A). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,59 - 7,44 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 4,82 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 3,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,67 (dt, J = 14,2, 9,5 Hz, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,28 - 2,10 (m, 2H), 2,05 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,35 (m, 2H).
- 15 También dio un producto secundario: ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((3,4-dibromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (8,0 mg, 13 % de rendimiento). LC/MS(M+1): 768,0; TR HPLC=1,09 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,74 - 7,48 (m, 3H), 7,32 - 7,13 (m, 4H), 4,85 - 4,66 (m, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,87 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,64 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 13,8, 6,7 Hz, 1H), 2,65 (dt, J = 14,2, 9,4 Hz, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 2H), 2,15 (t, J = 15,5 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 2H).

### Ejemplo 417

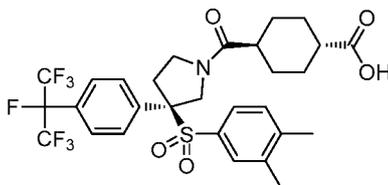
25 ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-tosilpirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico



- Una mezcla de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (13 mg, 0,019 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (3,56 mg, 0,028 mmol), tetraquis paladio (4,36 mg, 3,78 µmol) y fosfato potásico acuoso 2,0 M (0,019 ml, 0,038 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se desgasificó con nitrógeno en un vial sellado y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 417 (5,0 mg, 40 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 624,1; TR HPLC=4,25 min (HPLC analítica Método A). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 4H), 4,96 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,26 - 3,57 (m, 3H), 3,17 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,86 - 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,38 (m, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 2H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,99 - 1,74 (m, 2H), 1,72 - 1,42 (m, 4H).

### Ejemplo 418

45 ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((3,4-dimetilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

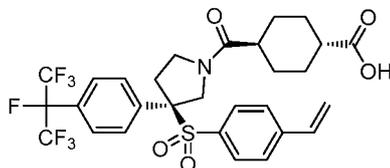


- 50 Siguiendo un procedimiento similar que en el Ejemplo 417, se convirtió ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((3,4-dibromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoro-propan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (8,0 mg, 0,00104 mmol), el producto secundario del Ejemplo 416) en el Ejemplo 418 (3,5 mg, 50 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 638,2; TR HPLC=4,36 min (HPLC analítica Método A). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,72 - 7,54 (m, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,12 (m, 2H), 7,03 - 6,84 (m, 1H), 5,08 - 4,93 (m, 1H), 4,22 - 3,92 (m, 1H), 3,90 - 3,56 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,84 - 2,56 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,15 - 2,03 (m, 3H), 2,00 - 1,75 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 4H).

**Ejemplo 419**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-vinilfenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

5



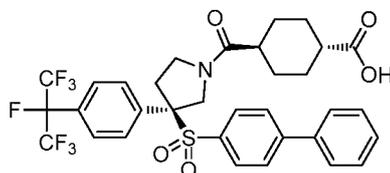
Una mezcla de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (20 mg, 0,029 mmol), trifluoro(vinil)borato potásico (7,78 mg, 0,058 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (4,25 mg, 5,81  $\mu$ mol) y fosfato potásico acuoso 2,0 M (0,019 ml, 0,038 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se desgasificó con nitrógeno en un vial sellado y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 419 (12 mg, 62 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 636,2; TR HPLC=4,34 min (HPLC analítica Método A). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7,71 - 7,52 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,21 (m, 4H), 6,91 - 6,67 (m, 1H), 6,14 - 5,89 (m, 1H), 5,66 - 5,38 (m, 1H), 5,12 - 4,90 (m, 1H), 4,27 - 3,58 (m, 3H), 3,23 - 3,03 (m, 1H), 2,81 - 2,56 (m, 2H), 2,50 - 2,22 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 3H).

20

**Ejemplo 420**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

25



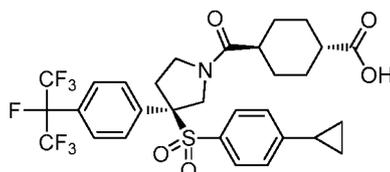
Si siguiendo un procedimiento similar que en el Ejemplo 417, se convirtió ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (13 mg, 0,019 mmol) en el Ejemplo 420 (7,0 mg, 54 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 686,2; TR HPLC=2,744 min (HPLC analítica Método B). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,85 - 7,66 (m, 4H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,31 (m, 7H), 4,97 - 4,65 (m, 1H), 4,21 - 3,82 (m, 1H), 3,79 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,52 (m, 1H), 3,45 - 2,96 (m, 1H), 2,83 - 2,57 (m, 1H), 2,26 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,36 (m, 3H), 1,36 - 1,11 (m, 3H).

35

**Ejemplo 421**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-ciclopropilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

40



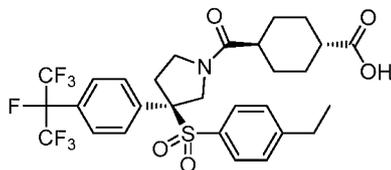
Si siguiendo un procedimiento similar que en el Ejemplo 417, se convirtió ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (13 mg, 0,019 mmol) en el Ejemplo 421 (6,7 mg, 52 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 650,2; TR HPLC=2,972 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,74 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,32 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 - 6,99 (m, 2H), 4,95 - 4,59 (m, 1H), 4,15 - 3,52 (m, 4H), 3,18 - 2,94 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 1H), 2,27 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,77 (m, 4H), 1,77 - 1,41 (m, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 3H), 1,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 0,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

45

**Ejemplo 422**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-vinilfenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

5



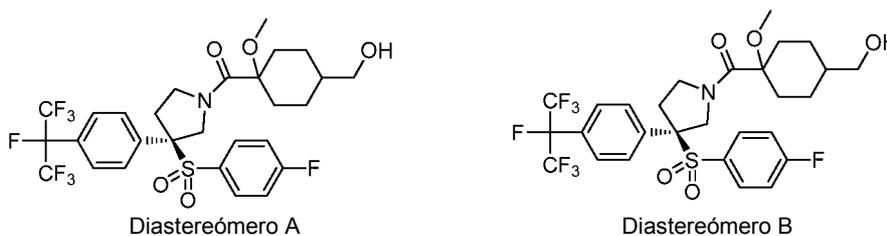
Una mezcla de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-vinilfenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (6 mg, 9,44  $\mu$ mol, del Ejemplo 419) y paladio al 10 % sobre carbono (5,02 mg, 0,0047 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó en atmósfera de 40 psi (276 kPa) de hidrógeno usando un Agitador de Parr durante 4 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró para dar el Ejemplo 422 (5,5 mg, 87 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 638,3; Tiempo de retención de LC: 4,40 min (HPLC analítica Método A); RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7,67 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,16 (m, 4H), 5,00 - 4,89 (m, 1H), 4,24 - 3,54 (m, 3H), 3,23 - 3,05 (m, 1H), 2,84 - 2,54 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,22 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,68 (m, 2H), 1,67 - 1,39 (m, 5H), 1,27 - 1,16 (m, 3H).

15

**Ejemplos 423 y 424**

(R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-il)(4-(hidroximetil)-1-metoxiciclohexil)metanona

20

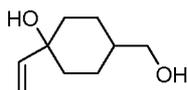


Diastereómero A

Diastereómero B

**Etapas A:** 4-(hidroximetil)-1-vinilciclohexanol

25

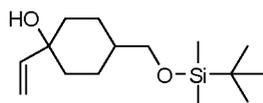


Una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio (9,99 ml, 9,99 mmol) se añadió a una mezcla de 4-hidroxi-4-vinilciclohexanocarboxilato de etilo (1,98 g, 9,99 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de interrumpir con cloruro amónico saturado (10 ml), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 4-(hidroximetil)-1-vinilciclohexanol deseado en forma de una mezcla 2 a 3 de dos isómeros (1,10 g, 71 % de rendimiento). RMN  $^1$ H mostró dos conjuntos de señales para los isómeros cis y trans.

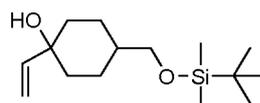
30

**Etapas B:** 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-vinilciclohexanol

35



Isómero A



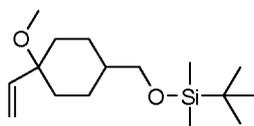
Isómero B

Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,167 g, 7,75 mmol) a una solución de 4-(hidroximetil)-1-vinilciclohexanol (1,10 g, 7,04 mmol) e imidazol (1,198 g, 17,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (20 ml), se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el isómero A de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-vinilciclohexanol deseado como el primer componente retirado por elución de la columna (560 mg, 29 % de rendimiento). RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5,91 (dd, J = 17,4, 10,8 Hz,

40

1H), 5,20 (dd, J = 17,4, 1,1 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 10,8, 1,1 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 9,5 Hz, 4H), 1,53 - 1,23 (m, 5H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). También dio el isómero B de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-vinilciclohexanol deseado como el segundo componente retirado por elución de la columna (650 mg, 34 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,13 - 5,98 (m, 1H), 5,29 (dd, J = 17,5, 1,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,9, 1,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 - 1,67 (m, 4H), 1,56 - 1,35 (m, 3H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

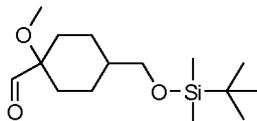
**Etapa C:** terc-butil((4-metoxi-4-vinilciclohexil)metoxi)dimetilsilano



Isómero A

10 Se añadió NaH al 60 % (78 mg, 1,941 mmol) en aceite mineral a una solución de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-vinilciclohexanol (350 mg, 1,294 mmol, isómero A) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,121 ml, 1,941 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h. La mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en hexanos, dio el isómero A de terc-butil((4-metoxi-4-vinilciclohexil)metoxi)dimetilsilano deseado (330 mg, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,70 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 5,20 - 4,97 (m, 2H), 3,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,85 (dd, J = 14,1,2,4 Hz, 2H), 1,65 - 1,49 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 1,36 - 1,11 (m, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

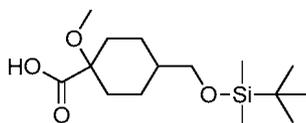
**Etapa D:** 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexanocarbaldehído



Isómero A

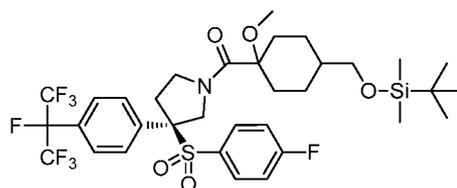
25 Se burbujeó ozono en una solución de terc-butil((4-metoxi-4-vinilciclohexil)metoxi)dimetilsilano (330 mg, 1,160 mmol, isómero A) en diclorometano (10 ml) a -78 °C hasta que la mezcla se volvió de color azul. Se retiró el ozono y se burbujeó nitrógeno hasta que desapareció el color azul. La mezcla se añadió a sulfuro de dimetilo (0,214 ml, 2,90 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de la evaporación de los disolventes orgánicos, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el isómero A de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexanocarbaldehído deseado (170 mg, 51 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,56 (s, 1H), 3,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,85 (dd, J = 14,6, 2,8 Hz, 2H), 1,65 (dd, J = 13,2, 3,3 Hz, 2H), 1,53 - 1,23 (m, 3H), 1,19 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,18 - -0,13 (m, 6H).

**Etapa E:** ácido 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexanocarboxílico



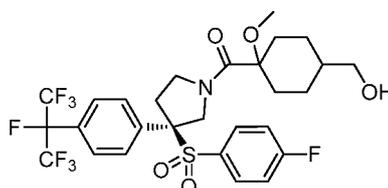
Isómero A

40 Se añadieron dihidrogenofosfato sódico (107 mg, 0,890 mmol) y clorito sódico (161 mg, 1,78 mmol) a una mezcla de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexanocarbaldehído (170 mg, 0,593 mmol, isómero A) y solución 2,0 M en tetrahidrofurano de 2-metilbut-2-eno (2,97 ml, 5,94 mmol) en terc-butanol (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de la evaporación de disolventes orgánicos, el residuo se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el isómero A de ácido 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexanocarboxílico deseado en forma de un material en bruto (173 mg). Se usó sin purificación adicional. LC/MS (M-1): 301,0; Tiempo de retención de LC: 1,25 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,39 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,00 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,75 - 1,56 (m, 4H), 1,56 - 1,37 (m, 1H), 1,31 - 1,02 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

**Etapa F:** (R)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexil(3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona

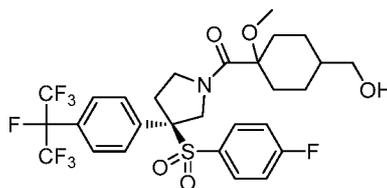
Isómero A

- 5 Se añadió base de Hunig (0,036 ml, 0,204 mmol) a una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (30 mg, 0,051 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (22,5 mg, 0,061 mmol) y ácido 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexanocarboxílico (18,54 mg, 0,061 mmol, isómero A) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-60 % de acetato de etilo en hexanos, dio el isómero A de (R)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexil(3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona deseado (24,0 mg, 62 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 758,2; Tiempo de retención de LC: 1,38 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,61 - 7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,07 (m, 4H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 5,36 - 4,59 (m, 1H), 4,28 - 3,81 (m, 2H), 3,48 - 3,24 (m, 3H), 3,20 - 3,08 (m, 3H), 2,71 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,39 (m, 6H), 1,30 - 1,04 (m, 2H), 0,95 - 0,83 (m, 9H), 0,01 (s, 6H).

**Etapa G:** (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il(4-(hidroximetil)-1-metoxiciclohexil)metanona

Isómero A

- Una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetrabutilamonio (0,058 ml, 0,058 mmol) se añadió a una mezcla de (R)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexil(3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (22 mg, 0,029 mmol, isómero A) en tetrahidrofurano (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 423 (8,0 mg, 41 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 644,2; Tiempo de retención de LC: 4,20 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,36 - 7,09 (m, 4H), 6,98 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,44 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,14 (m, 1H), 4,14 - 3,96 (m, 1H), 3,85 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,08 (m, 3H), 2,69 - 2,34 (m, 1H), 2,36 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,65 (m, 8H), 1,41 - 1,19 (m, 2H).

**Etapa H:** (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il(4-(hidroximetil)-1-metoxiciclohexil)metanona

Isómero B

Siguiendo procedimientos similares de la Etapa C a G, se convirtió 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-

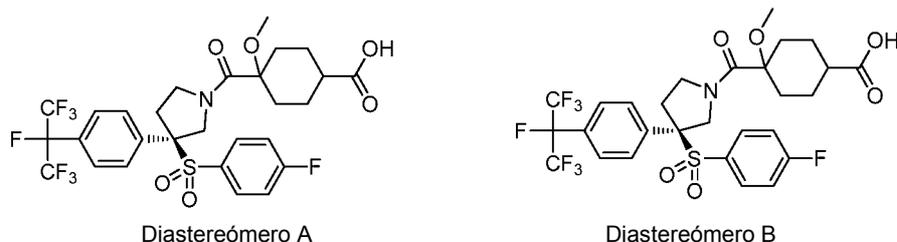
vinilciclohexanol (50 mg, 0,136 mmol, isómero B de la Etapa B) en el Ejemplo 424 (11 mg, 12 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 644,1; Tiempo de retención de LC: 4,39 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,26 - 7,14 (m, 4H), 6,98 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,38 - 4,61 (m, 1H), 4,27 - 3,95 (m, 3H), 3,77 - 3,51 (m, 2H), 3,27 - 3,19 (m, 3H), 2,68 - 2,12 (m, 3H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,65 - 1,24 (m, 6H).

5

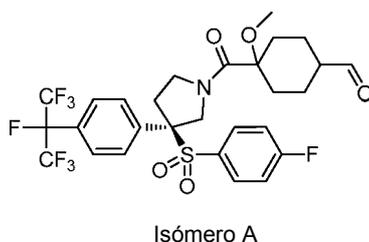
**Ejemplos 425 y 426**

ácido (R)-4-(3-(((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metoxiciclohexano-  
carboxílico

10



**Etapa A:** (R)-4-(3-(((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-  
metoxiciclohexanocarbaldehído



15

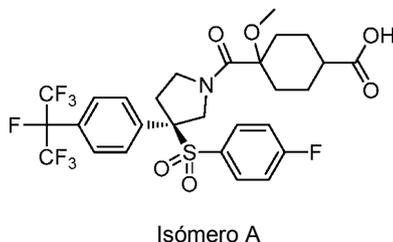
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (26,4 mg, 0,062 mmol) a una solución de (R)-3-(((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-il)(4-(hidroximetil)-1-metoxiciclohexil)metanona (20 mg, 0,031 mmol, Ejemplo 423) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-50 % de acetato de etilo en hexanos, dio el isómero A de (R)-4-(3-(((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metoxiciclohexanocarbaldehído (15 mg, 75 % de rendimiento). LC/MS(M+1): 642,2; Tiempo de retención de LC: 1,12 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10,05 - 9,46 (m, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 2H), 7,31 - 7,13 (m, 4H), 7,06 - 6,89 (m, 2H), 5,61 - 4,74 (m, 1H), 4,32 - 3,91 (m, 2H), 3,83 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 3H), 3,00 (dt, J = 12,2, 4,6 Hz, 1H), 2,70 - 2,39 (m, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 2H), 1,98 - 1,52 (m, 7H).

20

25

**Etapa B:** ácido (R)-4-(3-(((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-  
metoxiciclohexanocarboxílico

30

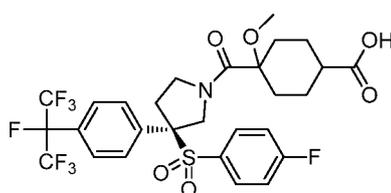


Se añadieron dihidrogenofosfato sódico (4,21 mg, 0,035 mmol) y clorito sódico (6,34 mg, 0,070 mmol) a una mezcla de isómero A de (R)-4-(3-(((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metoxiciclohexanocarbaldehído (15 mg, 0,023 mmol) y solución 2,0 M en tetrahidrofurano de 2-metilbut-2-eno (0,117 ml, 0,234 mmol) en terc-butanol (0,5 ml) y agua (0,1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM;

35

Gradiente: 30-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 425 (9,6 mg, 59 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 658,2; Tiempo de retención de LC: 2,02 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,45 - 7,08 (m, 6H), 5,40 - 4,60 (m, 1H), 4,26 - 3,85 (m, 2H), 3,83 - 3,35 (m, 1H), 3,21 - 3,00 (m, 3H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,28 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,39 (m, 6H).

**Etapa C:** ácido (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metoxiciclohexanocarboxílico

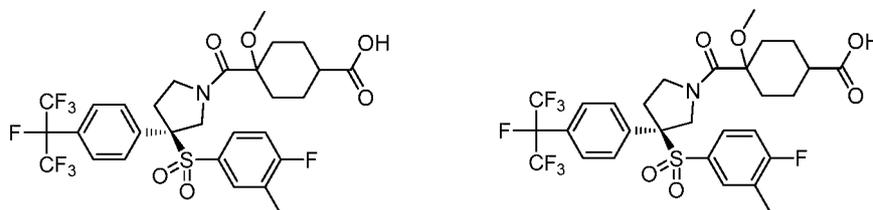


Isómero B

Si siguiendo procedimientos similares de la Etapa A y B, se convirtió (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-il(4-(hidroximetil)-1-metoxiciclohexil)metanona (14 mg, 0,022 mmol, Ejemplo 424) en el Ejemplo 426 (3,0 mg, 25 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 658,1; Tiempo de retención de LC: 4,43 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,58 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 7,12 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 5,60 - 4,88 (m, 1H), 4,27 - 3,62 (m, 4H), 3,26 - 3,12 (m, 3H), 2,77 - 2,54 (m, 1H), 2,47 - 2,11 (m, 2H), 1,92 - 1,65 (m, 3H), 1,65 - 1,37 (m, 4H).

#### Ejemplos 427 y 428

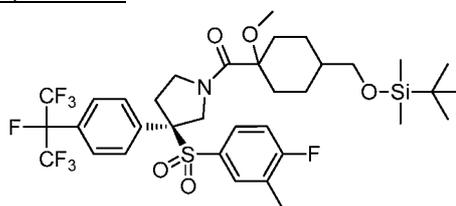
ácido (R)-4-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metoxiciclohexanocarboxílico



Diastereómero A

Diastereómero B

**Etapa A:** (R)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexil(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-il)metanona



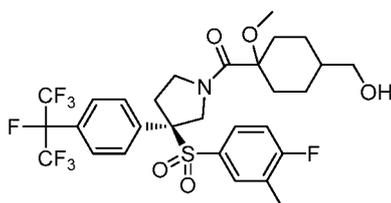
Isómero A

Se añadió base de Hunig (0,058 ml, 0,333 mmol) a una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de (R)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (50 mg, 0,083 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (44,1 mg, 0,100 mmol) y ácido 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexanocarboxílico (25,1 mg, 0,083 mmol, isómero A de la Etapa E del Ejemplo 423) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos, dio el isómero A de (R)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexil(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-il)metanona deseado (40 mg, 62 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 772,3; Tiempo de retención de LC: 1,39 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,53 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,09 (m, 3H), 6,91 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,24 - 4,61 (m, 1H), 4,24 - 3,54 (m, 3H), 3,47 -

3,31 (m, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 3H), 2,62 - 2,16 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 3H), 1,97 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,41 (m, 5H), 1,26 - 1,09 (m, 2H), 0,89 - 0,81 (m, 6H).

**Etapa B:** (R)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)phenyl)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)-1-metoxiciclohexil)metanona

5

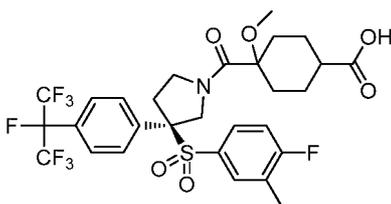


Isómero A

Una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetrabutilamonio (0,104 ml, 0,104 mmol) se añadió a una mezcla de (R)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metoxiciclohexil)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (40 mg, 0,052 mmol, isómero A) en tetrahidrofurano (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la (R)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)-1-metoxiciclohexil)metanona deseada en forma de un material en bruto (35 mg). LCMS(M+1): 644, 1; 1,07 min (HPLC analítica Método C). Se usó sin purificación adicional.

15

**Etapa C:** ácido (R)-4-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metoxiciclohexanocarboxílico



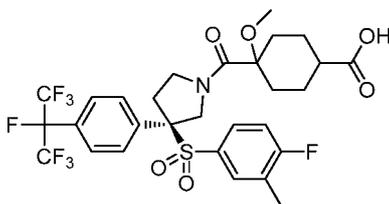
Isómero A

20

Se añadió peryodinato de Dess-Martin (58,0 mg, 0,137 mmol) a una solución de (R)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)-1-metoxiciclohexil)metanona (30 mg, 0,046 mmol, isómero A) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 427 (9,7 mg, 32 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 672,2; Tiempo de retención de LC: 2,14 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 - 7,12 (m, 4H), 7,08 - 6,87 (m, 1H), 5,36 - 4,45 (m, 1H), 4,19 - 3,88 (m, 2H), 3,83 - 3,32 (m, 1H), 3,16 - 3,03 (m, 3H), 2,94 - 2,66 (m, 1H), 2,36 - 2,15 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 3H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,82 - 1,39 (m, 7H).

35

**Etapa D:** ácido (R)-4-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metoxiciclohexanocarboxílico



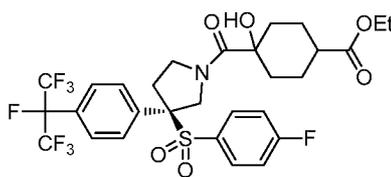
Isómero B

5 Siguiendo procedimientos similares de la Etapa A a C, se convirtió 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-vinilciclohexanol (24 mg, 0,080 mmol, isómero B de la Etapa B del Ejemplo 423) en el Ejemplo 428 (6,0 mg, 23 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 672,1; Tiempo de retención de LC: 4,54 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,21 (m, 3H), 7,17 - 6,82 (m, 2H), 5,50 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,32 - 3,86 (m, 3H), 3,29 - 3,16 (m, 3H), 3,11 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,43 (m, 1H), 2,31 - 2,04 (m, 3H), 2,17 - 1,61 (m, 9H).

### Ejemplo 429

10 ácido 4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-3-enecarboxílico

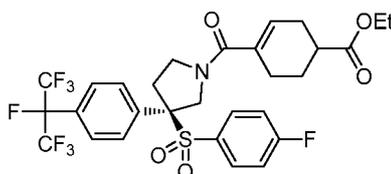
**Etapa A:** (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo



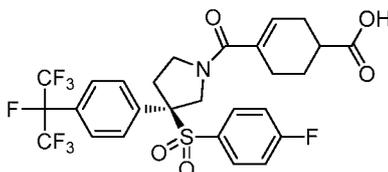
Isómero 1

15 Se añadió base de Hunig (0,059 ml, 0,338 mmol) a una mezcla de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (40 mg, 0,084 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (56,1 mg, 0,124 mmol) y ácido 4-(etoxicarbonil)-1-hidroxiciclohexanocarboxílico (27,4 mg, 0,124 mmol, intermedio 1) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio el isómero 1 de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo deseado (38 mg, 67 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 672,3; Tiempo de retención de LC: 1,05 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,11 (m, 4H), 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 1H), 4,15 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,10 - 3,89 (m, 2H), 3,48 - 3,19 (m, 1H), 2,52 - 2,24 (m, 3H), 2,11 - 1,58 (m, 8H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

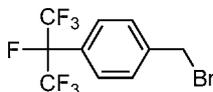
30 **Etapa B:** 4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-3-enecarboxilato de etilo



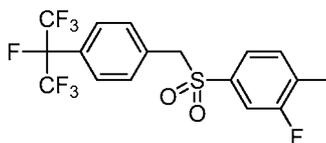
35 Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,018 ml, 0,027 mmol) a una mezcla de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (18 mg, 0,027 mmol) en diclorometano (1 ml) a -78 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con metanol (0,5 ml) a -78 °C y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-60 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-3-enecarboxilato de etilo deseado (9,0 mg, 51 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 654,3; Tiempo de retención de LC: 1,10 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,24 - 5,96 (m, 1H), 4,97 - 4,69 (m, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,35 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 2H), 2,52 - 2,24 (m, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,41 - 1,15 (m, 3H).

**Etapa C:** ácido 4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-3-enocarboxílico

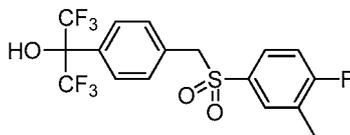
5 Una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (0,183 ml, 0,183 mmol) se añadió a una mezcla de 4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (9 mg, 0,014 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 429 (6,0 mg, 70 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 626,2; TR HPLC=4,26 min (HPLC analítica Método A). RMN  $^1$ H (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7,80 - 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,24 - 6,94 (m, 2H), 6,22 - 5,96 (m, 1H), 5,02 - 4,92 (m, 1H), 4,03 - 3,85 (m, 2H), 3,85 - 3,50 (m, 1H), 2,84 - 2,57 (m, 2H), 2,57 - 2,23 (m, 4H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,67 (m, 1H).

**Ejemplo 430**(R)-1-bencil-3-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina**Etapa A:** 1-(bromometil)-4-(perfluoropropan-2-il)benceno

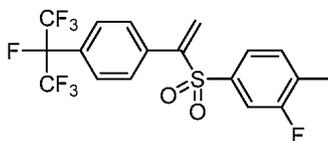
25 Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (8,82 ml, 66,8 mmol) a una mezcla de 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (15,0 g, 44,5 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de agua enfriada con hielo y se inactivó cuidadosamente con metanol (8 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 1-(bromometil)-4-(perfluoropropan-2-il)benceno deseado (7,6 g, 50 % de rendimiento). RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,67 - 7,39 (m, 4H), 4,50 (s, 2H).

**Etapa B:** 2-fluoro-1-metil-4-((4-(perfluoropropan-2-il)bencil)sulfonyl)benceno

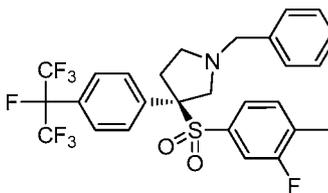
40 Se disolvieron fosfato bibásico sódico (2,144 g, 15,10 mmol) y sulfito sódico (3,57 g, 28,3 mmol) en agua (100 ml) a 30 °C. Esta solución se añadió después a cloruro de 3-fluoro-4-metilbenceno-1-sulfonyl (2,95 g, 14,16 mmol) resultando en la formación de una suspensión cremosa. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 15 h. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de 1-(bromometil)-4-(perfluoropropan-2-il)benceno (3,20 g, 9,44 mmol) en acetona (10 ml) durante 10 min. Después de agitar a 60 °C durante 15 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 2-fluoro-1-metil-4-((4-(perfluoropropan-2-il)bencil)sulfonyl)benceno deseado (2,90 g, 71 % de rendimiento). LC/MS (M+18): 450,0; Tiempo de retención de LC: 1,11 min (HPLC analítica Método C); RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,18 (m, 5H), 4,34 (s, 2H), 2,34 (d, J = 2,1 Hz, 3H).

**Etapa C:** 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol

- 5 Se añadió mCPBA (17,36 g, 77 mmol) a una solución de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluoro-3-metilfenil)tio)metil)fenil)propan-2-ol (14,02 g, 35,2 mmol) en diclorometano (100 ml). Después de 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado (100 ml), se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio el
- 10 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol deseado (10,3 g, 68 % de rendimiento en 2 etapas). LC/MS (M-1): 429,3; Tiempo de retención de LC: 1,09 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 - 6,95 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

15 **Etapa D:** 2-fluoro-1-metil-4-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonyl) benceno

- 20 Se añadieron N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (1,70 g, 16,7 mmol) y anhídrido acético (1,57 ml, 16,7 mmol) a una solución de 2-fluoro-1-metil-4-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonyl) benceno (1,20 g, 2,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial sellado durante 1 h y se calentó a 65 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (3x50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 2-fluoro-1-metil-4-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonyl) benceno deseado (340 mg, 28 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 445,0; Tiempo de retención de LC: 1,15 min (HPLC analítica Método C); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,67 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,11 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 2,30 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

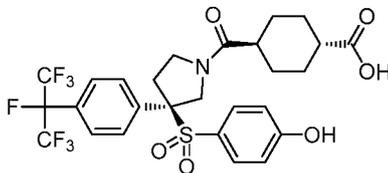
30 **Etapa E:** (R)-1-bencil-3-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

- 35 Una solución 0,2 M en diclorometano de ácido trifluoroacético (0,189 ml, 0,038 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-fluoro-1-metil-4-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonyl) benceno (420 mg, 0,945 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (449 mg, 1,89 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Después de agitar en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2x20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos, dio el producto deseado como material racémico (490 mg). Se separó en sus componentes homoquirales usando una columna quiral ODH (5x25cm, 5 μm), CO<sub>2</sub>/isopropanol (90/10), 35 °C, 100 bar para proporcionar el Ejemplo 430 deseado (195 mg, 34 % de rendimiento) como el segundo componente retirado por elución de la columna. LC/MS (M+1): 578,2; Tiempo de retención de LC: 4,02 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 8H), 7,19 - 7,05 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 3H), 3,27 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,78 (td, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,30 (d, J = 1,7 Hz, 3H).

## Ejemplo 431

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-hidroxifenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

5



Una mezcla de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (20 mg, 0,032 mmol, Ejemplo 95) e hidróxido potásico (8,94 mg, 0,159 mmol) en dimetilsulfóxido (0,5 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de hidrógeno acuoso 1 N (0,2 ml). El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar Ejemplo 431 (2,0 mg, 10 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 636,3; TR HPLC=1,585 min (HPLC analítica Método B). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 6,80 - 6,61 (m, 2H), 4,92 - 4,57 (m, 1H), 4,16 - 3,72 (m, 1H), 3,71 - 3,25 (m, 2H), 3,15 - 2,92 (m, 1H), 2,79 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,06 (m, 2H), 2,04 - 1,79 (m, 3H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,48 - 1,30 (m, 3H).

20

Los Ejemplos de la siguiente TABLA 3 se prepararon de la misma forma que se ha perfilado en los ejemplos anteriores.

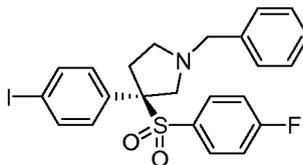
Tabla 3

Ej. N.º	Estructura	MS (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
432		642,2	4,331	A
433		642,3	-	-
434		670,2	2,23	E
435		668,2	1,86	E

436		660,1	1,82	E
437		656,2	1,83	E
438		579,9 (M-56+1)	4,688	A

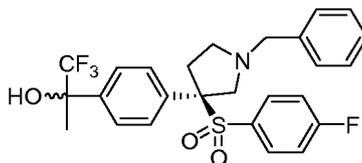
**Ejemplo 439** ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1,1,2-tetrafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, mezcla de dos diastereómeros

5 **Etapa A:** (R)-1-bencil-3-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(4-yodofenil)pirrolidina



10 Se separó rac-1-bencil-3-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (8,12 g, preparada en la Etapa C de los Ejemplos 37 y 38) en sus componentes homocirales mediante SFC quiral preparativa (Chiralpak AD-H 3x25 cm, partículas de 5 µm, 50 % de metanol en CO<sub>2</sub>, 150 ml/min) para proporcionar (R)-1-bencil-3-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (3,13 g, 43 % de rendimiento) como el primer componente retirado por elución de la columna y (S)-1-bencil-3-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (1,93 g, 26 % de rendimiento) como el segundo componente retirado por elución de la columna. Datos analíticos para el isómero R: LC/MS (M+1): 522,2; tiempo de retención de HPLC quiral: 6,12 min (Chiralpak AD-H 0,46x25 cm, partículas de 5 µm, 35 % de metanol en CO<sub>2</sub>, 3 ml/min); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 5H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 3H), 3,16 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 2,72 (td, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H). Datos analíticos para el isómero S: LC/MS (M+1): 522,2; tiempo de retención de HPLC quiral: 10,33 min (Chiralpak AD-H 0,46x25 cm, partículas de 5 µm, 35 % de metanol en CO<sub>2</sub>, 3 ml/min); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 5H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 3H), 3,16 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,72 (td, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H).

25 **Etapa B:** (R)-2-(4-(1-bencil-3-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, mezcla de dos diastereómeros

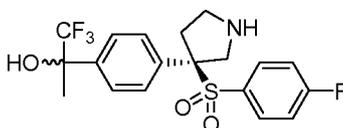


mezcla de dos diastereómeros

30 Se añadió gota a gota terc-butillitio 1,7 M en pentano (0,427 ml, 0,726 mmol) a una solución agitada en THF (2,5 ml) de (R)-1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-yodofenil)pirrolidina (172 mg, 0,330 mmol) a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 5 minutos, se añadió 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (0,059 ml, 0,660 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h después inactivó por adición de NH<sub>4</sub>Cl sat. (4 ml). El producto en bruto se separó en dos fases después de calentarse a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 ml). La fase orgánica combinada se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos, dio una mezcla

de diastereómeros de (R)-2-(4-(1-bencil-3-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (43,9 mg, 26 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 508,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (dd, J = 8,4, 3,1 Hz, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 7H), 7,17 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 3H), 3,27 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 3,05 - 2,90 (m, 2H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 1,78 - 1,73 (m, 3H).

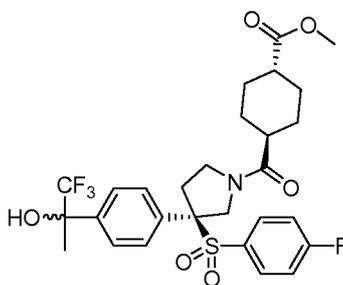
5 **Etapla C:** (R)-1,1,1-trifluoro-2-(4-(3-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol, mezcla de dos diastereómeros



mezcla de dos diastereómeros

Una solución en MeOH (1 ml) de mezcla de diastereómeros de (R)-2-(4-(1-bencil-3-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (43 mg, 0,085 mmol) y catalizador de Pearlman (11,90 mg, 0,017 mmol) se agitó en atmósfera de 50 psi (345 kPa) de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron HCl 1 M (185 ul, 0,185 mmol) y catalizador de Pearlman adicional (35 mg). La hidrogenación se reanudó durante 15 h adicionales. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar una mezcla en bruto de diastereómeros de (R)-1,1,1-trifluoro-2-(4-(3-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol (30,6 mg) en forma de un sólido de color blanco. Se usó en la Etapa D sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 418,2

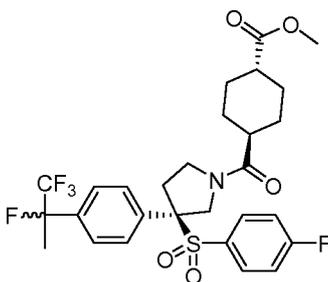
15 **Etapla D:** (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo, mezcla de dos diastereómeros



mezcla de dos diastereómeros

20 Una solución en acetonitrilo (0,5 ml) de la mezcla en bruto de diastereómeros de (R)-1,1,1-trifluoro-2-(4-(3-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol (30 mg, 0,072 mmol), ácido (1r,4r)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (20 mg, 0,107 mmol), BOP (34 mg, 0,077 mmol) y base de Hunig (0,063 ml, 0,359 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex 1-Phen Luna Axia C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 10-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar una mezcla de diastereómeros de (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (27,6 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (M+1): 586,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,12 - 6,97 (m, 4H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 3H), 3,06 - 2,30 (m, 3H), 2,15 - 1,94 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,63 - 1,38 (m, 4H).

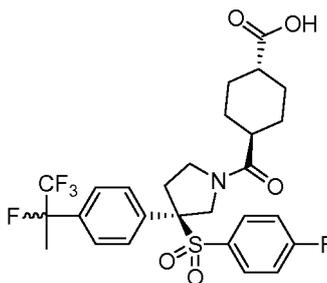
35 **Etapla E:** (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonil)-3-(4-(1,1,1,2-tetrafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo, mezcla de dos diastereómeros



mezcla de dos diastereómeros

Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,026 ml, 0,195 mmol) a una solución agitada en  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (0,5 ml) de mezcla de diastereómeros de (1R,4r)-4-((3R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (19 mg, 0,032 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se añadió lentamente a MeOH (1 ml). La solución resultante se concentró para dar una mezcla en bruto de diastereómeros de (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-3-(4-(1,1,1,2-tetrafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,032 mmol). Este material se usó en la Etapa F sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 588,3.

- 10 **Etapa F:** ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-3-(4-(1,1,1,2-tetrafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, mezcla de dos diastereómeros



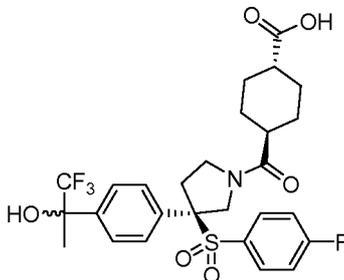
mezcla de dos diastereómeros

- 15 La mezcla en bruto de diastereómeros de (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-3-(4-(1,1,1,2-tetrafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,032 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y DMSO (0,25 ml). A ello se añadió NaOH 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La reacción se interrumpió por adición de HCl 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) y se diluyó con agua (2 ml). Precipitó un sólido de color blanco. El sólido se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-85 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar una mezcla de diastereómeros de ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-3-(4-(1,1,1,2-tetrafluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (9,8 mg, 53 %). LC/MS (M+1):574,3; Tiempo de retención de LC: 1,59 min (HPLC analítica Método B); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 1:1 mezcla de  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 4,90 - 4,78 (m, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,67 - 3,33 (m, 1H), 2,75 - 2,37 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,18 - 1,94 (m, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 3H), 1,79 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,63 - 1,37 (m, 4H)

**Ejemplo 440**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-3-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, mezcla de dos diastereómeros

5

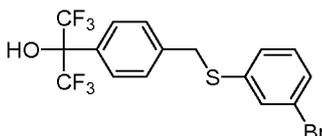


mezcla de dos diastereómeros

Una solución en THF (0,25 ml) de (1R,4r)-4-((3R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (7,8 mg, 0,013 mmol de la Etapa D del Ejemplo 439) y LiOH 1 M (0,25 ml, 0,25 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se inactivó con HCl 1 M (0,25 ml, 0,25 mmol) y se diluyó con MeOH (1 ml). La solución resultante se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-3-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (6 mg, 74 %). LC/MS (M+1): 572,3; Tiempo de retención de LC: 1,29 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,14 - 7,00 (m, 4H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 2,75 - 2,38 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,18 - 1,93 (m, 3H), 1,79 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,63 - 1,38 (m, 4H).

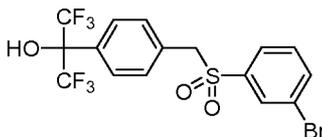
**Ejemplo 441** Enantiómero 1 de 1-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona

25 **Etapa A:** 2-(4-((3-bromofeniltio)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



Una suspensión en THF (87 ml) de 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (21,87 g, 43,5 mmol) de la Etapa A del Ejemplo 1 y 3-bromobenotiol (8,33 g, 44,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite. El lecho se lavó con THF (50 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío. El 2-(4-(((3-bromofenil)tio)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol en bruto (suponiendo 43,5 mmol) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo y se usó en la Etapa B sin purificación adicional.

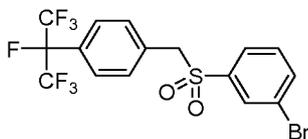
35 **Etapa B:** 2-(4-((3-bromofenilsulfonyl)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



Se añadió mCPBA (21,45 g, 96 mmol) en porciones a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (124 ml) de 2-(4-(((3-bromofenil)tio)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (suponiendo 43,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite para retirar la mayoría del exceso de mCPBA. El lecho se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). El filtrado combinado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (200 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), respectivamente. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio 2-(4-((3-bromofenilsulfonyl)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (15,89 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H),

7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 4,36 (s, 2H).

**Etapa C:** 1-bromo-3-(4-(perfluoropropan-2-il)bencil)fenil)sulfonil)benceno



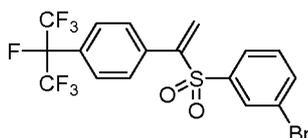
5

Una solución agitación en  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (33,3 ml) de 2-(4-(((3-bromofenil)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (15,89 g, 33,3 mmol) y trifluoruro de (dietilamino)azufre (24 ml, 182 mmol) se dividió en cuatro viales de seguridad sellados y cada vial se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota a MeOH enfriado (0 °C, 100 ml) con agitación. La solución resultante se concentró. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (50 ml). La solución de Et<sub>2</sub>O se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (150 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido hasta que no se liberó más CO<sub>2</sub>. Las dos fases se separaron. La fase de éter se lavó con HCl 0,5 M (100 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), respectivamente. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio 1-bromo-3-(4-(perfluoropropan-2-il)bencil)fenil)sulfonil)benceno (13,85 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 4,37 (s, 2H).

10

15

**Etapa D:** 1-bromo-3-(1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonil)benceno



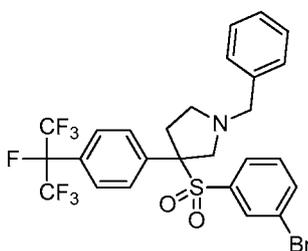
20

Se añadió anhídrido acético (10,63 ml, 113 mmol) a una solución en DMF (37,6 ml) de 1-bromo-3-((4-(perfluoropropan-2-il)bencil)sulfonil)benceno (9 g, 18,78 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (15,56 ml, 113 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a 60 °C durante 2 h. Se añadió anhídrido acético adicional (10,63 ml, 113 mmol). El matraz abierto se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se añadió lentamente a NaHCO<sub>3</sub> sat. (200 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido adicional hasta que el pH de la fase acuosa se sometió a ensayo como básico. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x300 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con LiCl al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), respectivamente. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio 1-bromo-3-(1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonil)benceno (6,4 g, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 0,4 Hz, 1H).

25

30

**Etapa E:** rac-1-bencil-3-(3-bromofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

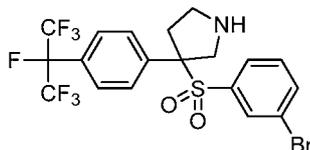


35

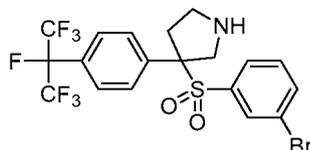
Se añadió gota a gota TFA (0,045 ml, 0,581 mmol) a una solución agitada en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (72,7 ml) de 1-bromo-3-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonil)benceno (7,14 g, 14,5 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (10,35 g, 43,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla en bruto se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se separó y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio rac-1-bencil-3-((3-bromofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (10,37 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS (M+1): 624,0, 626,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 8H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 3H), 3,26 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,78 (td, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H).

40

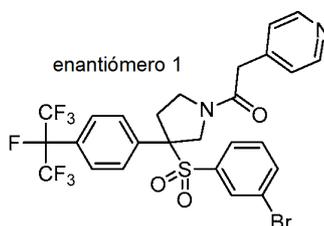
45

**Etapas F:** rac-3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)pirrolidina

- 5 Se añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (0,832 ml, 7,64 mmol) a una solución agitación en  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (14 ml) de rac-1-bencil-3-((3-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)pirrolidina (1,54 g, 2,47 mmol) a temperatura ambiente. El vial de seguridad sellado que contenía la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. Se añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo adicional (0,536 ml) y la mezcla se calentó durante 42 h adicionales. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). La solución resultante se calentó en el vial de seguridad sellado durante 9 h. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con 10 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , dio rac-3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)pirrolidina (0,9522 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. LC/MS (M+1): 534,1, 536,1; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 1:1 mezcla de  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,18 (m, 5H), 4,12 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,26 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 1H).

**Etapas G:** Enantiómeros 1 y 2 de 3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)pirrolidina

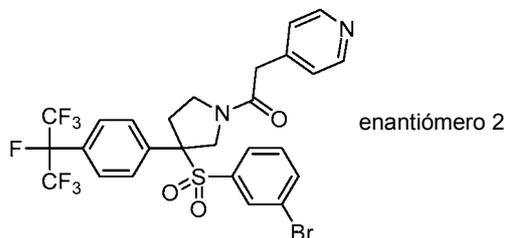
- 20 Se separó rac-3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)pirrolidina (0,9522 g) en sus componentes homocirales mediante SFC quiral preparativa (Chiralpak AD-H 5x25 cm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ , 35 % de metanol en  $\text{CO}_2$  con 0,2 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 150 ml/min) para proporcionar el primer componente (enantiómero 1, 0,4863 g) y el segundo componente (enantiómero 2, 0,3699 g) retirado por elución de la columna. Datos analíticos para el enantiómero 1: LC/MS (M+1): 534, 536; tiempo de retención de HPLC quiral: 1,55 min (Chiralpak AD-H 0,46x25 cm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ , 35 % de metanol en  $\text{CO}_2$  con 0,2 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 3 ml/min); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 3H), 4,12 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,27 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 1H). Datos analíticos para el enantiómero 2: LC/MS (M+1): 534, 536; tiempo de retención de HPLC quiral: 2,68 min (Chiralpak AD-H 0,46x25 cm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ , 35 % de metanol en  $\text{CO}_2$  con 0,2 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 3 ml/min); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 4,12 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,27 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 2,54 - 2,43 (m, 1H).

**Etapas H:** 1-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)pirrolidin-1-yl)-2-(piridin-4-yl)etanona, enantiómero 1

- 40 De forma similar a la Etapa D del Ejemplo 439, el enantiómero 1 de 3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)pirrolidina (8 mg, 0,015 mmol), ácido 2-(piridin-4-yl)acético, HCl (5 mg, 0,029 mmol), se convirtió en el enantiómero 1 de 1-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)pirrolidin-1-yl)-2-(piridin-4-yl)etanona (8 mg, 82 %). LC/MS (M+1): 653,1, 655,1; Tiempo de retención de LC: 2,17 min (HPLC analítica Método B); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  8,48 (dd, J = 15,1, 5,4 Hz, 2H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,37 (m, 4H), 7,34 - 7,10 (m, 3H), 4,83 - 4,67 (m, 1H), 4,25 - 3,40 (m, 5H), 3,24 - 2,99 (m, 1H), 2,82 - 2,57 (m, 1H).

**Ejemplos 442**

1-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona, enantiómero 2



5

De forma similar a la Etapa D del Ejemplo 439, el enantiómero 2 de 3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (8 mg, 0,015 mmol de la Etapa G del Ejemplo 441) se convirtió en el enantiómero 2 de 1-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-il)-2-(piridin-4-il)etanona (8,3 mg, 85 %). LC/MS (M+1): 653,1, 655,1; Tiempo de retención de LC: 2,17 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,50 (dd, J = 14,8, 4,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,55 - 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,11 (m, 3H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,25 - 3,56 (m, 4H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,24 - 3,01 (m, 1H), 2,82 - 2,57 (m, 1H).

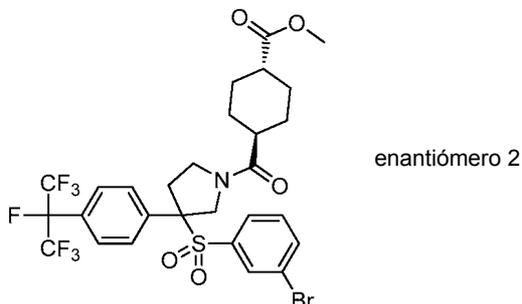
10

**Ejemplo 443**

15 ácido (1R,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(m-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

**Etapa A:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo

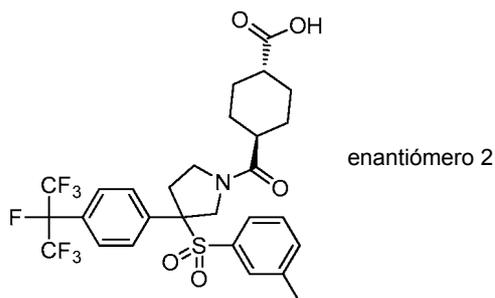
20



De forma similar a la Etapa D del Ejemplo 439, el enantiómero 2 de 3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (125 mg, 0,234 mmol de la Etapa G del Ejemplo 441) se convirtió en el enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (164 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 702,3, 704,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 4H), 4,77 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 4H), 3,44 (dd, J = 14,2, 6,1 Hz, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,37 (m, 5H).

25

30 **Etapa B:** ácido (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(m-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2



Una mezcla del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (15 mg, 0,021 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (8,2 mg,

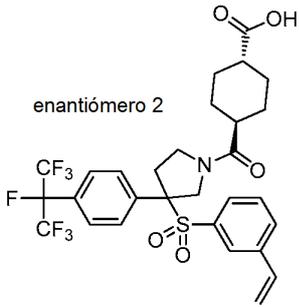
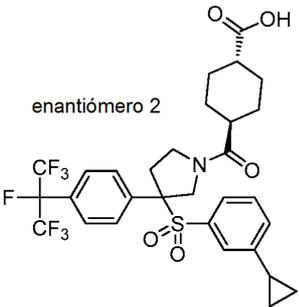
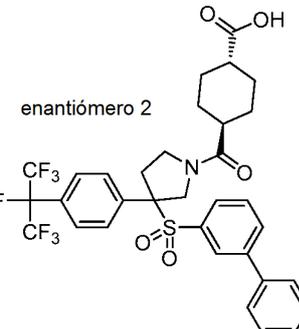
35

0,065 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (1,955 mg, 2,135 μmol), X-Phos (2,036 mg, 4,27 μmol) y fosfato tribásico potásico 2 M (0,032 ml, 0,064 mmol) se disolvió en dioxano (0,5 ml). El vial se desgasificó mediante un ciclo de vacío-relleno con N<sub>2</sub> dos veces. El tubo sellado se calentó a 95 °C durante 75 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió LiOH 1 M (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. El producto en bruto se neutralizó por adición de HCl 1 M (0,5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(*m*-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (10 mg, 71 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 624,3; Tiempo de retención de LC: 1,80 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 - 7,41 (m, 3H), 7,35 - 7,16 (m, 4H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,68 - 3,33 (m, 1H), 2,76 - 2,52 (m, 1H), 2,47 - 2,26 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,16 - 1,93 (m, 3H), 1,78 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,63 - 1,37 (m, 4H).

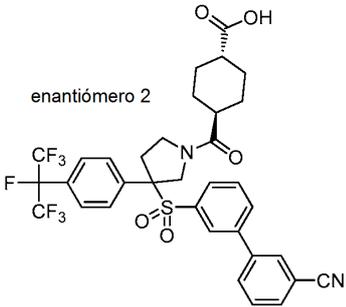
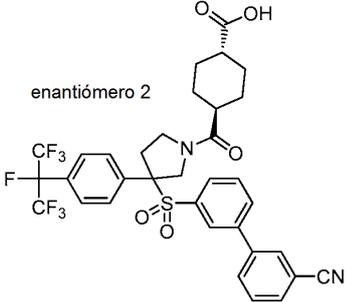
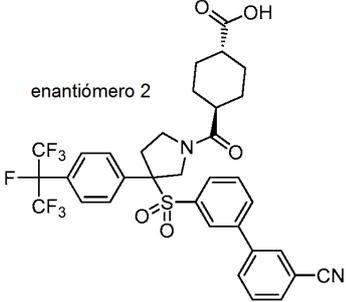
Los Ejemplos de la siguiente **Tabla 4** se prepararon de la misma forma que se ha perfilado anteriormente en el Ejemplo 443, sustituyendo con los reactivos apropiados de ácidos o ésteres borónicos.

20

**Tabla 4**

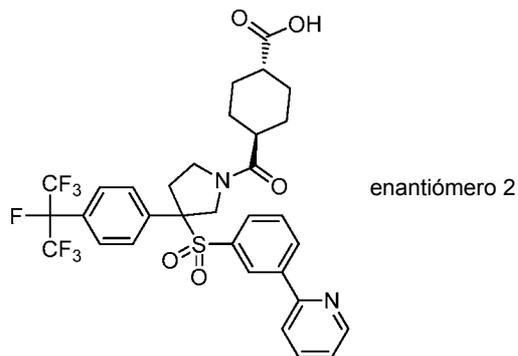
Ej.	Estructura	MS observada (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
444	 <p>enantiómero 2</p>	636,2	1,85	B
445	 <p>enantiómero 2</p>	650,2	1,74	B
446	 <p>enantiómero 2</p>	686,3	2,02	B

447	<p>enantiómero 2</p> <chem>CN1C=CN1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)c3ccc(cc3)N4C[C@H](C(=O)N5C[C@@H](C5)C(=O)O)C4c6ccc(cc6)C(F)(F)F</chem>	690,3	1,67	B
448	<p>enantiómero 2</p> <chem>N#Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2ccc(cc2)N3C[C@H](C(=O)N4C[C@@H](C4)C(=O)O)C3c5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>	700,2	2,09	B
449	<p>enantiómero 2</p> <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2ccc(cc2)N3C[C@H](C(=O)N4C[C@@H](C4)C(=O)O)C3c5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>	700,1	2,12	B
450	<p>enantiómero 2</p> <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2ccc(cc2)N3C[C@H](C(=O)N4C[C@@H](C4)C(=O)O)C3c5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>	711,2	1,84	B

<p>451</p>	<p>enantiómero 2</p> 	<p>700,2</p>	<p>2,11</p>	<p>B</p>
<p>452</p>	<p>enantiómero 2</p> 	<p>692,2</p>	<p>1,99</p>	<p>B</p>
<p>453</p>	<p>enantiómero 2</p> 	<p>687,3</p>	<p>1,65</p>	<p>B</p>

**Ejemplo 454**

5 ácido (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(piridin-2-il)fenilsulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2



10 Una mezcla del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-((3-bromofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (15 mg, 0,021 mmol de la Etapa A del Ejemplo 443), 2-(tributylestannil)piridina (15,7 mg, 0,043 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (1,5 mg, 2,1 μmol) se disolvió

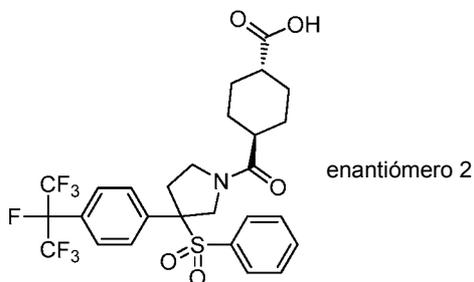
en dioxano (0,5 ml). El vial se desgasificó mediante un ciclo de vacío-relleno con N<sub>2</sub> dos veces. El tubo sellado se calentó después a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, Se añadió NaOH 1 M (0,25 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El producto en bruto se neutralizó por adición de HCl 1 M (0,25 ml), se diluyó con MeOH (1 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones:

5 Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(4-

10 (perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(piridin-2-il)fenilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (7,1 mg, 47 % de rendimiento). LC/MS (M+1):687,3; Tiempo de retención de LC: 1,79 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 - 8,58 (m, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,53 - 7,23 (m, 6H), 4,97 - 4,85 (m, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 3,68 - 3,34 (m, 1H), 2,76 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,18 (m, 2H), 2,14 - 1,93 (m, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,62 - 1,37 (m, 4H).

### Ejemplo 455

ácido (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(fenilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2



Una suspensión en MeOH (0,5 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-((R)-3-((3-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (15 mg, 0,021 mmol de la Etapa A del Ejemplo 443) y catalizador de Pearlman (20 % en peso sobre carbono, 3,7 mg, 5,27 µmol) se hidrogenó en atmósfera de 50 psi (345 kPa) de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añadió LiOH 1 M (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. El producto en bruto se diluyó con MeOH (1 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(fenilsulfonyl)pirrolidina-1-

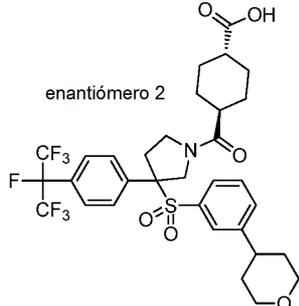
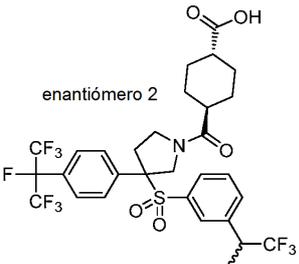
20 carbonil)ciclohexanocarboxílico (11,4 mg, 87 % de rendimiento). LC/MS (M+1):610,3; Tiempo de retención de LC: 1,71 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,93 - 4,81 (m, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,66 - 3,33 (m, 1H), 2,76 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,24 (m, 2H), 2,16 - 1,92 (m, 4H), 1,79 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,64 - 1,39 (m, 4H).

Los ejemplos de la siguiente **Tabla 5** se prepararon de la misma forma en 2 etapas que se ha perfilado anteriormente en los Ejemplos 443 y 455, sustituyendo con los ácidos o ésteres borónicos apropiados.

**Tabla 5**

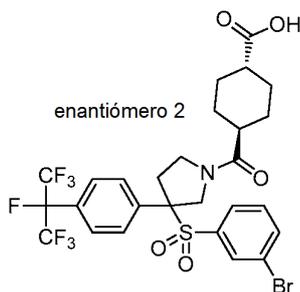
Número de Ejemplo	Estructura	MS observada (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
456		638,3	1,89	B

457	<p>enantiómero 2</p> <chem>CC(C)C1=CC=C(S(=O)(=O)N2C3CCCCC3C(=O)N2C4=CC=C(C(F)(F)F)C(F)=C4)C=C1</chem>	652,3	2,04	B
458	<p>enantiómero 2</p> <chem>CCC1=CC=C(S(=O)(=O)N2C3CCCCC3C(=O)N2C4=CC=C(C(F)(F)F)C(F)=C4)C=C1</chem>	652,3	2,09	B
459	<p>enantiómero 2</p> <chem>C1CCCC1C1=CC=C(S(=O)(=O)N2C3CCCCC3C(=O)N2C4=CC=C(C(F)(F)F)C(F)=C4)C=C1</chem>	678,2	2,08	B
460	<p>enantiómero 2</p> <chem>CC(C)C1=CC=C(S(=O)(=O)N2C3CCCCC3C(=O)N2C4=CC=C(C(F)(F)F)C(F)=C4)C=C1</chem>	666,2	2,14	B
461	<p>enantiómero 2</p> <chem>COCC1=CC=C(S(=O)(=O)N2C3CCCCC3C(=O)N2C4=CC=C(C(F)(F)F)C(F)=C4)C=C1</chem>	682,3	1,82	B

462	 <p>enantiómero 2</p>	694,2	1,66	B
463	 <p>enantiómero 2</p>	706,3	1,97	B

**Ejemplo 464**

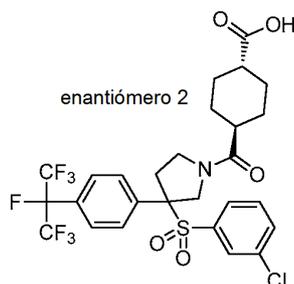
5 ácido (1r,4r)-4-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2



10 Se añadió NaOH 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) a una solución agitada en dioxano (0,5 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-((3-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (9,3 mg, 0,013 mmol de la Etapa A del Ejemplo 443) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla en bruto se neutralizó por adición de HCl 1 M (0,5 ml), se diluyó con MeOH (0,5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 12 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-bromofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (3 mg, 31 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 688,1, 690,1; Tiempo de retención de LC: 1,64 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,21 (m, 5H), 4,93 - 4,80 (m, 1H), 4,17 - 3,99 (m, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 3,68 - 3,34 (m, 1H), 2,77 - 2,54 (m, 1H), 2,49 - 2,26 (m, 2H), 2,19 - 1,93 (m, 3H), 1,79 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,65 - 1,35 (m, 4H).

**Ejemplo 465**

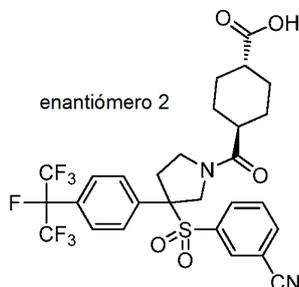
25 ácido (1r,4r)-4-(3-(3-clorofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2



Una solución en dimetilacetamida (0,5 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-((3-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (15 mg, 0,021 mmol de la Etapa A del Ejemplo 443) y cloruro de cobre(I) (6,34 mg, 0,064 mmol) se calentó con microondas a 220 °C (potencia máxima = 400 W) durante 20 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron NaOH 1 M (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El producto en bruto se diluyó con MeOH (0,5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 12 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-clorofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (7,9 mg, 54 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 644,2; Tiempo de retención de LC: 1,69 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 - 7,52 (m, 3H), 7,42 - 7,24 (m, 4H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 4,92 - 4,81 (m, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,68 - 3,33 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,26 (m, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 3H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,65 - 1,38 (m, 4H).

#### Ejemplo 466

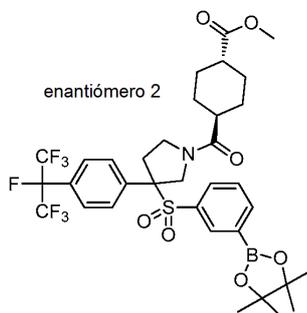
ácido (1r,4r)-4-(3-(3-cianofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2



Una suspensión en DMF (0,5 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-((3-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (12 mg, 0,017 mmol de la Etapa A del Ejemplo 443), polvo de cinc (0,112 mg, 1,708 µmol), Pd(PH<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (3,95 mg, 3,42 µmol) y cianuro de cinco (6,02 mg, 0,051 mmol) se desgasificó mediante ciclo de vacío-relleno con N<sub>2</sub> dos veces. El vial de seguridad sellado se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron NaOH 1 M (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. El producto en bruto se diluyó con MeOH (0,5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-cianofenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (3,1 mg, 27 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 635,2; Tiempo de retención de LC: 1,64 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 5H), 7,38 - 7,23 (m, 2H), 4,97 - 4,81 (m, 1H), 4,17 - 4,02 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,68 - 3,35 (m, 1H), 2,78 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,27 (m, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 3H), 1,80 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,65 - 1,39 (m, 4H).

#### Ejemplo 467

ácido (1r,4r)-4-(3-(3-hidroxifenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

**Etapa A:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilsulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo

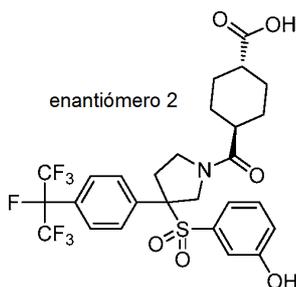
5

Una solución agitada en dioxano (0,25 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-((3-bromofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (15 mg, 0,021 mmol de la Etapa A del Ejemplo 443), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,7 mg, 0,026 mmol), acetato potásico (6,2 mg, 0,063 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mg, 0,6 μmol) se desgasificó ciclo de vacío-relleno con N<sub>2</sub> dos veces. El vial de seguridad sellado se calentó después a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo resultante (suponiendo 0,021 mmol) se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se usó en la Etapa B.

10

**Etapa B:** Enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-hidroxifenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

15



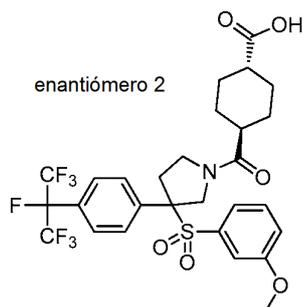
20

A la solución agitada en MeOH (0,5 ml) del enantiómero en bruto 2 de (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,021 mmol) se añadió NaOH 1 M (0,5 ml) y peróxido de hidrógeno al 30 % en peso (0,5 ml, 4,41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 70 minutos, se diluyó con MeOH (2 ml) y después se filtró. La mitad del filtrado (1,75 ml, suponiendo 0,0105 mmol) se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-85 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 85 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-hidroxifenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (2,7 mg, 41 %). LC/MS (M+1): 626,3; Tiempo de retención de LC: 1,62 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 4,15 - 3,90 (m, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 2H), 3,64 - 3,34 (m, 1H), 2,76 - 2,52 (m, 1H), 2,44 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,64 - 1,38 (m, 4H).

35

**Ejemplo 468**ácido (1r,4r)-4-(3-(3-metoxifenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

40

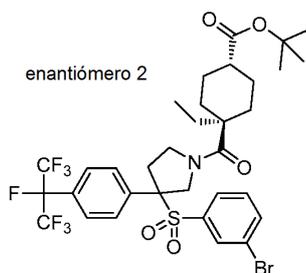


- La mitad del filtrado que contenía el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-hidroxifenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (1,75 ml, suponiendo 0,0105 mmol de la Etapa A del Ejemplo 467) se concentró. Al residuo se añadió DMF (0,5 ml), carbonato potásico (50 mg, 0,362 mmol) y yodometano (50 ul, 0,800 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaOH 1 M (0,36 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió HCl 1 M (0,36 ml) para neutralizar la solución. La solución resultante se diluyó con MeOH (1 ml) y después se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-metoxifenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (4,2 mg, 63 %). LC/MS (M+1): 640,3; Tiempo de retención de LC: 1,79 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,15 - 3,94 (m, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,62 - 3,34 (m, 1H), 2,76 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 2,17 - 1,92 (m, 3H), 1,78 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,63 - 1,38 (m, 4H).

## 20 Ejemplo 469

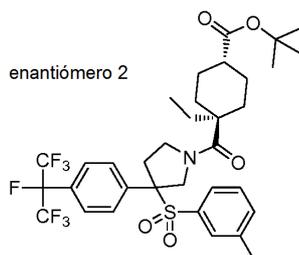
ácido (1r,4r)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(m-tolilsulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

- 25 **Etapa A:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-bromofenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-etilciclohexanocarboxilato de terc-butilo



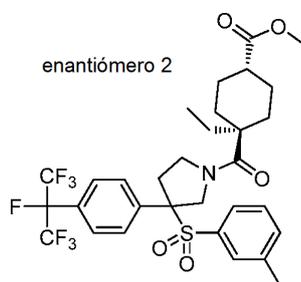
- 30 De forma similar a la Etapa D del Ejemplo 439, el enantiómero 2 de 3-(3-bromofenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (20 mg, 0,037 mmol de la Etapa G del Ejemplo 441) y ácido (1r,4r)-4-(terc-butoxicarbonil)-1-etilciclohexanocarboxílico (9,60 mg, 0,037 mmol) se acoplaron para dar enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-bromofenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-etilciclohexanocarboxilato de terc-butilo (16,7 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (M+1): 772,1, 774,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 4,89 - 4,73 (m, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 3,84 (s a, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 1,92 - 1,54 (m, 11H), 1,47 - 1,44 (m, 9H), 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

- 40 **Etapa B:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(m-tolilsulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de terc-butilo



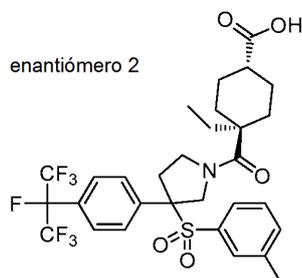
De forma similar la Etapa B del Ejemplo 443, el enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-((3-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-4-etilciclohexanocarboxilato de terc-butilo (16,7 mg, 0,022 mmol) se convirtió en enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(*m*-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de terc-butilo (16 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (M+1): 708,2.

**Etapa C:** Enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(*m*-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,18 ml, 0,72 mmol) al enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(*m*-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de terc-butilo (16 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió HCl 4 M adicional en dioxano (0,18 ml, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales. El producto en bruto se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Luna Axia C18, 30 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(*m*-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo. LC/MS (M+1): 666,2.

**Etapa D:** Enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(*m*-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico



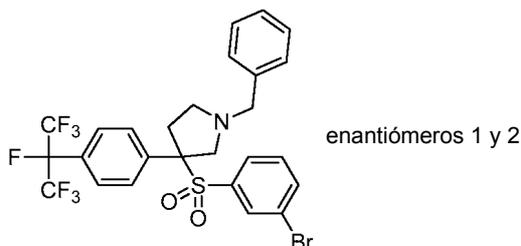
El enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(*m*-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo se hidrolizó en MeOH (0,2 ml) y NaOH 1 M (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 2 h después a 60 °C durante 1 h. El producto en bruto se neutralizó con HCl 1 M (0,2 ml) y después se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Luna Axia C18, 30 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 20-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-etil-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(*m*-tolilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (2,6 mg, 18 %). LC/MS (M+1): 652,1; Tiempo de retención de LC: 1,07 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H),

4,23 - 3,54 (m, 3H), 2,80 - 2,49 (m, 1H), 2,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,00 - 1,62 (m, 10H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

### Ejemplo 470

5 ácido (1r,4r)-4-(3-(3-bencilfenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

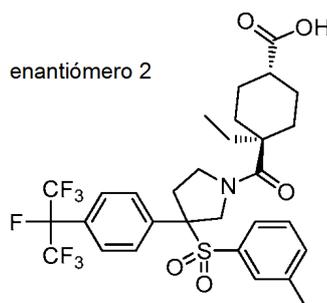
10 **EtapA A:** Enantiómeros 1 y 2 de 1-bencil-3-(3-bromofenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina



15 Se separó rac-1-bencil-3-(3-bromofenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (9 g de la Etapa E del Ejemplo 441) en sus componentes homoquirales mediante SFC quiral preparativa (OD-H 5x25 cm, partículas de 5  $\mu$ m, 15 % de metanol en CO<sub>2</sub>, 250 ml/min) para proporcionar el primer componente retirado por elución de la columna como el enantiómero 1 (4,25 g, 51 % de rendimiento) y el segundo componente retirado por elución como el enantiómero 2 (3,97 g, 47 % de rendimiento). Datos analíticos para el enantiómero 1: LC/MS (M+1): 624,0, 626,0; tiempo de retención de HPLC quiral: 2,75 min (OD-H 0,46x25 cm, partículas de 5  $\mu$ m, 15 % de metanol en CO<sub>2</sub>, 3 ml/min); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 8H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 3H), 3,26 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,10 - 2,91 (m, 2H), 2,78 (td, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H). Datos analíticos para el enantiómero 2: LC/MS (M+1): 624,0, 626,0; tiempo de retención de HPLC quiral: 3,27 min (OD-H 0,46x25 cm, partículas de 5  $\mu$ m, 15 % de metanol en CO<sub>2</sub>, 3 ml/min); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 8H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 3H), 3,26 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,09 - 2,92 (m, 2H), 2,78 (td, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H).

25

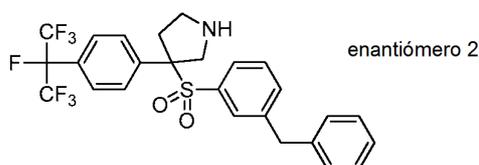
**EtapA B:** Enantiómero 2 de 1-bencil-3-(3-bencilfenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina



30 Una solución agitada en dioxano (0,5 ml) del enantiómero 2 de 1-bencil-3-(3-bromofenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (25 mg, 0,040 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,81 mg, 4,00  $\mu$ mol) se desgasificó con purga de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota bencilcinc(II) 0,5 M en THF (0,160 ml, 0,080 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto en bruto se acidificó por adición de HCl 1 M (0,54 ml) y se diluyó con MeOH (1 ml). La solución se filtró y el filtrado (suponiendo 0,040 mmol) se usó en la Etapa C sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 636,1.

35

**EtapA C:** Enantiómero 2 de 3-(3-bencilfenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

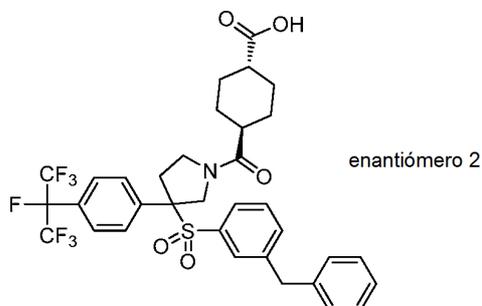


40

Se añadió catalizador de Pearlman (15 mg, 20 % en peso) al filtrado (suponiendo 0,040 mmol) de la Etapa B. La

mezcla se hidrogenó en atmósfera de 50 psi (345 kPa) de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 19 h. El producto en bruto se filtró. El filtrado se concentró para dar un aceite de color pardo (11 mg, 50 %). El material en bruto se usó en la Etapa D sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 546,1.

5 **Etapa D:** Enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-bencilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico



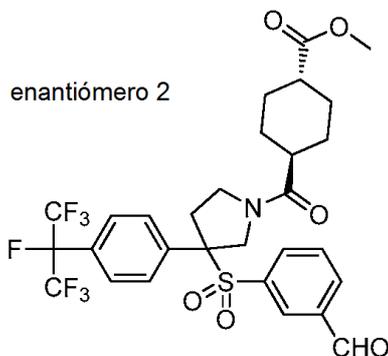
10 De forma similar a la Etapa D del Ejemplo 439, el enantiómero 2 de 3-((3-bencilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (11 mg, 0,020 mmol) se convirtió en 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-bencilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (7 mg, 48 %). LC/MS (M+1): 700,2; Tiempo de retención de LC: 1,98 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 7H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 4H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,70 - 2,23 (m, 3H), 2,17 - 1,90 (m, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,62 - 1,37 (m, 4H).

**Ejemplo 471**

20 ácido (1r,4r)-4-(3-(3-(hidroximetil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

**Etapa A:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-formilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo

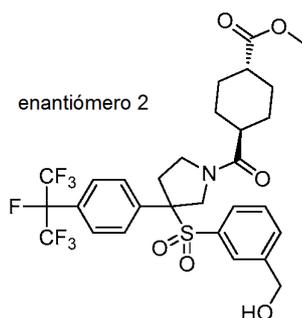
25



El enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-vinilfenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (28,7 mg, 0,044 mmol del precursor del Ejemplo 444) se sometió a ozonólisis en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) a -78 °C mientras la solución de color azul persistió durante 10 min. Después se sopó oxígeno para retirar el exceso de ozono. Después de que el color de la solución cambiara a incoloro, se añadió trifetilfosfina sobre poliestireno (200 mg, 0,200 mmol) y la mezcla agitada se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en 1 h. El producto en bruto se filtró. El filtrado se concentró para dar el enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-formilfenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (29 mg, 100 %)

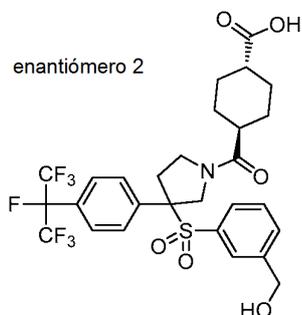
30 % en forma de un aceite incoloro. LC/MS (M+1): 652,1.

**Etapa B:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-(hidroximetil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



5 El enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-formilfenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (29 mg, 0,044 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y MeOH (0,18 ml). A ello se añadió borohidruro sódico (2,4 mg, 0,063 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Un tercio de la solución en bruto (suponiendo 0,014 mmol) se usó en la Etapa C. LC/MS (M+1): 654,1.

10 **Etapa C:** Enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(hidroximetil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

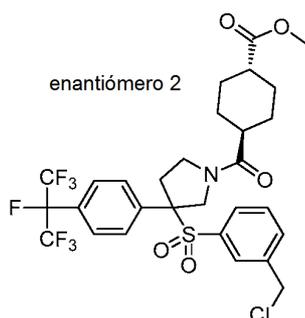


15 Se añadió NaOH 1 M (0,18 ml, 0,18 mmol) a la solución en bruto del enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(hidroximetil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,014 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. El producto en bruto se neutralizó con HCl 1 M (0,18 ml) y se diluyó con MeOH (1,5 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que  
20 contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(hidroximetil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (4,3 mg, 48 %). LC/MS (M+1): 640,2; Tiempo de retención de LC: 1,525 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 4H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 4,15 - 3,96 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 3,67 - 3,33 (m, 1H), 2,76 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,26 (m, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,65 - 1,38 (m, 4H).

### 30 Ejemplo 472

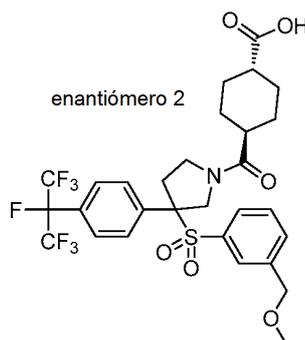
ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(metoximetil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

35 **Etapa A:** Enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(clorometil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



La solución remanente en bruto del enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(hidroximetil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,028 mmol de la Etapa B del Ejemplo 471) se concentró y se azeotropizó por con tolueno (2 ml). El sólido de color blanco resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml). Se añadió cloruro de tionilo (2,95 μl, 0,040 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió cloruro de tionilo adicional (38,4 μl) y la solución se agitó durante 30 h adicionales. La reacción se interrumpió por adición de MeOH (0,54 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se concentró y el residuo (suponiendo 0,028 mmol) se usó en la Etapa B sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 672,1.

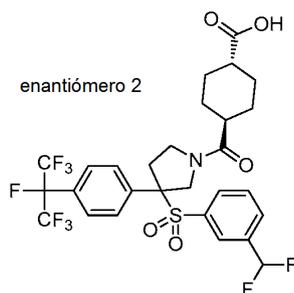
**Etapa B:** Enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(metoximetil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico



Se añadió metóxido sódico al 25 % en peso en MeOH (0,5 ml, 2,187 mmol) al enantiómero en bruto 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(clorometil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,028 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 52 h. El producto en bruto se neutralizó con HCl 2 M (1 ml) y se diluyó con MeOH (2,5 ml). La mezcla se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Luna Axia C18, 21 x 100 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 8 minutos, después una parada de 7 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(metoximetil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (6,1 mg, 33 %) en forma de un polvo liofilizado blanco. LC/MS (M+1): 654,1; Tiempo de retención de LC: 1,00 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,89 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,76 (td, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 14,8, 6,6 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 3H), 2,64 (dt, J = 14,1, 9,4 Hz, 1H), 2,55 - 2,33 (m, 2H), 2,25 - 2,02 (m, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 2H).

### Ejemplo 473

ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(difluorometil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

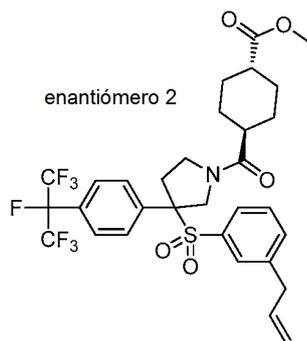


Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,021 ml, 0,157 mmol) a una solución agitada de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-formilfenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (17 mg, 0,026 mmol, de la Etapa A del Ejemplo 471). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trifluoruro de(dietilamino)azufre adicional (0,04 ml) y la mezcla se agitó durante 19 h adicionales. La solución se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeOH (0,9 ml). A ello se añadió NaOH 1 M (1,08 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. El producto en bruto se concentró, se neutralizó con HCl 1 M (1,08 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La suspensión se filtró. El sólido se disolvió en MeCN (2 ml). La solución se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-75 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-(difluorometil)fenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (4,1 mg, 22 %). LC/MS (M+1): 660,3; Tiempo de retención de LC: 2,47 min (HPLC analítica Método B); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 1:1 mezcla de  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 4H), 7,39 - 7,18 (m, 3H), 6,71 - 6,41 (m, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,68 - 3,33 (m, 1H), 2,76 - 2,52 (m, 1H), 2,46 - 2,25 (m, 2H), 2,18 - 1,94 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,63 - 1,37 (m, 4H).

#### Ejemplo 474

ácido (1r,4r)-4-(3-(3-(2,2-difluoroetil)fenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

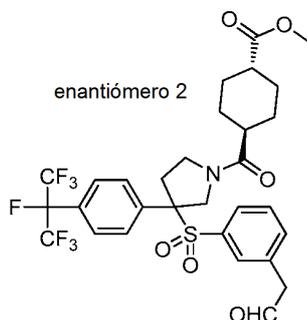
**Etapa A:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-alilfenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



Una mezcla del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-(3-bromofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (50 mg, 0,071 mmol de la Etapa A del Ejemplo 443), aliltributilestannano (47,1 mg, 0,142 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5 mg, 7,12  $\mu\text{mol}$ ) se disolvió en dioxano (0,5 ml). El vial se desgasificó mediante un ciclo de vacío-relleno con  $\text{N}_2$  dos veces. El tubo sellado se calentó después a 90  $^\circ\text{C}$  durante 90 minutos. Se añadieron aliltributilestannano (47 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5 mg) adicionales. El calentamiento se continuó durante 90 minutos adicionales. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio el enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-alilfenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (42,4 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 664,2; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,88 - 5,72 (m, 1H), 5,15 - 4,96 (m, 2H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 4H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,63 (dt, J = 14,1,9,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,68 - 1,40 (m, 5H).

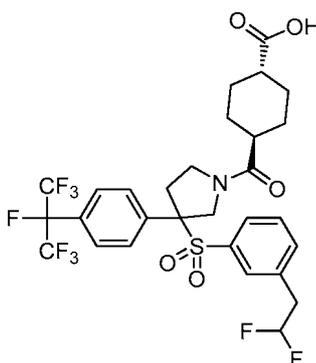
**Etapa B:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-(2-oxoetil)fenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-

carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



- 5 El enantiómero 2 de (1R,4R)-4-((3-((3-(2-oxoetil)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (11,7 mg, 0,018 mmol) se sometió a ozonólisis en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) a -78 °C mientras la solución de color azul persistió durante 10 min. Después se sopló oxígeno para retirar el exceso de ozono. Después de que el color de la solución cambiara a incoloro, se añadió trifenilfosfina sobre poliestireno (Nova Biochem) (75 mg, 0,075 mmol) y la mezcla agitada se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en 1 h. El
- 10 producto en bruto se filtró para dar una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> del enantiómero 2 de (1R,4R)-4-(3-(3-(2-oxoetil)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,018 mmol). LC/MS (M+1): 666,2.

15 **Etapla C:** Enantiómero 2 de ácido (1R,4R)-4-(3-(3-(2,2-difluoroetil)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

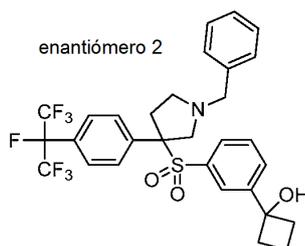


- 20 Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,014 ml, 0,106 mmol) a una solución agitada en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) del enantiómero 2 de (1R,4R)-4-(3-(3-(2-oxoetil)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,018 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (0,18 ml). A ello se añadió NaOH 1 M (0,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadieron MeOH (0,9 ml) y NaOH 1 M (0,54 ml) adicionales y la mezcla se agitó durante 7 h adicionales. El producto en bruto se neutralizó con HCl 1 M (0,54 ml) y se diluyó con agua (5 ml). La suspensión se filtró. El sólido se disolvió en MeCN (2 ml). La solución se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-70 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que
- 25 contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1R,4R)-4-(3-(3-(2,2-difluoroetil)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (3,5 mg, 28 %). LC/MS (M+1): 674,3; Tiempo de retención de LC: 2,49 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 4H), 6,07 - 5,75 (m, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,66 - 3,34 (m, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,69 (dt, J = 14,3, 9,4 Hz, 1H), 2,62 - 2,24 (m, 2H), 2,18 - 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,64 - 1,37 (m, 4H).
- 35

#### Ejemplo 475

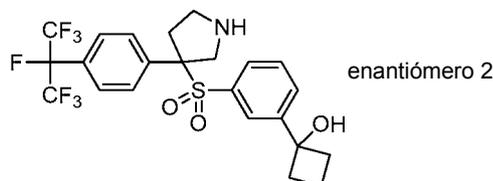
- 40 ácido (1R,Ar)-4-(3-(3-(1-hidroxiciclobutil)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

**Etapla A:** Enantiómero 2 de 1-(3-(1-bencil-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)ciclobutanol



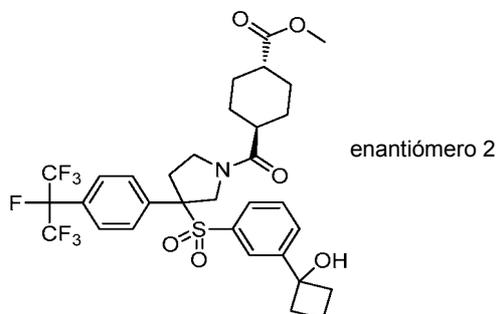
5 Se añadió n-butil litio 2,5 M en hexano (47,4  $\mu$ l, 0,119 mmol) a una solución agitada en THF (593  $\mu$ l) del enantiómero 2 de 1-bencil-3-((3-bromofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (37 mg, 0,059 mmol de la Etapa A del Ejemplo 470) a -78 °C en atmósfera de  $N_2$ . Después de 11 minutos, se añadió ciclobutanona (18 mg, 0,257 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 50 minutos adicionales. La reacción se interrumpió por adición de  $NH_4Cl$  sat. (2 ml) a -78 °C y después se calentó a temperatura ambiente. La fase de THF se separó y se concentró. El aceite resultante (suponiendo 0,059 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y se usó en la Etapa B sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 616,2.

**Etapa B:** Enantiómero 2 de 1-(3-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)ciclobutanol



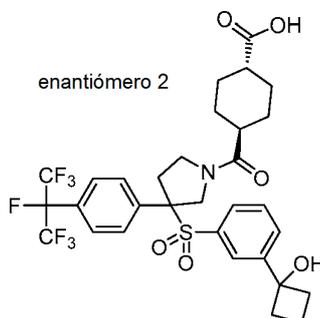
15 A la solución en MeOH (2 ml) del enantiómero 2 de 1-(3-(1-bencil-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)ciclobutanol (suponiendo 0,059 mmol) se añadió catalizador de Pearlman (11 mg). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de 50 psi (345 kPa) de  $H_2$  a temperatura ambiente durante 65 h. Se añadió catalizador de Pearlman (11 mg) adicional seguido de HCl 1 M (0,18 ml). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de 50 psi (345 kPa) de  $H_2$  durante 23 h adicionales. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Luna Axia C18, 30 x 100 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar enantiómero 2 de 1-(3-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)ciclobutanol impuro (19,7 mg). LC/MS (M+1): 526,1.

**Etapa C:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-((3-(3-(1-hidroxiciclobutil)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



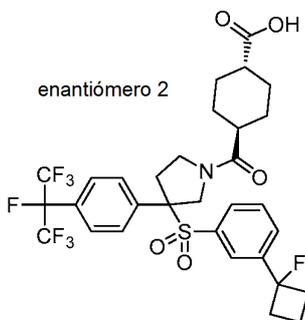
30 De forma similar a la Etapa D del Ejemplo 1, el enantiómero 2 de 1-(3-((3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-3-il)sulfonil)fenil)ciclobutanol impuro (19,7 mg, suponiendo 0,031 mmol) se convirtió en el enantiómero 2 de (1r,4r)-4-((3-(3-(1-hidroxiciclobutil)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (12,5 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 694,2.

35

**Etapa D:** Enantiómero 2 de ácido (1r,Ar)-4-(3-(3-(1-hidroxiciclobutil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

5

Una solución en MeOH (0,4 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-(1-hidroxiciclobutil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (5 mg, 7,21  $\mu$ mol) y NaOH 1 M (180  $\mu$ l, 0,180 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Luna C18, 21 x 100 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-(1-hidroxiciclobutil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (2,8 mg, 54 %). LC/MS (M+1): 680,2. Tiempo de retención de LC: 0,96 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,83 - 7,62 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,20 (m, 3H), 7,15 - 7,00 (m, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,88 - 3,72 (m, 2H), 3,27 - 3,05 (m, 1H), 2,76 - 2,49 (m, 1H), 2,44 - 2,24 (m, 5H), 2,16 - 1,92 (m, 4H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,36 (m, 6H).

**Ejemplo 476**ácido (1r,4r)-4-(3-(3-(1-fluorociclobutil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

25

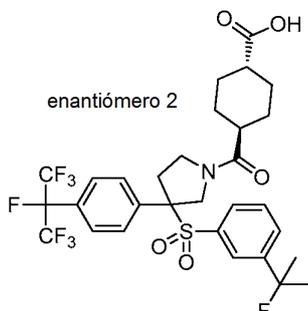
Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,01 ml, 0,076 mmol) a una solución agitada en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-(1-hidroxiciclobutil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (3,2 mg, 4,61  $\mu$ mol de la Etapa C del Ejemplo 475). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (0,18 ml). A ello se añadió NaOH 1 M (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadieron MeOH (0,54 ml) y NaOH 1 M (0,28 ml) adicionales y la mezcla se agitó durante 7 h adicionales. El producto en bruto se neutralizó con HCl 1 M (0,38 ml). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Luna C18, 21 x 100 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(3-(1-fluorociclobutil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (1,5 mg, 45 %). LC/MS (M+1): 682,2; Tiempo de retención de LC: 1,05 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,75 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,35 (m, 4H), 7,33 - 7,20 (m, 3H), 4,89 - 4,79 (m, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,67 - 3,33 (m, 1H), 2,77 - 2,47 (m, 3H), 2,44 - 2,24 (m, 4H), 2,18 - 1,95 (m, 4H), 1,80 - 1,41 (m, 6H).

40

**Ejemplo 477**

ácido (1r,4r)-4-((3-(3-(2-fluoropropan-2-il)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

5



De forma similar a la síntesis de los Ejemplos 475 y 476, el enantiómero 2 de 1-bencil-3-((3-bromofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina se convirtió en el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-((3-(3-(2-fluoropropan-2-il)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico en cinco etapas. LC/MS (M+1): 670,3; Tiempo de retención de LC: 1,87 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,17 (m, 3H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,87 - 3,59 (m, 2H), 2,75 - 2,50 (m, 1H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 2,17 - 1,94 (m, 4H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 10H).

10

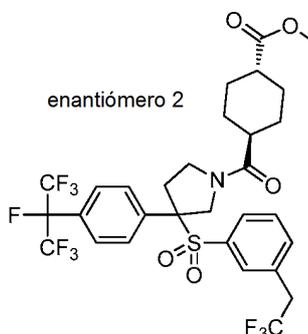
15

**Ejemplo 478**

ácido (1r,4r)-4-((3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

20

**Etapa A:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-((3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



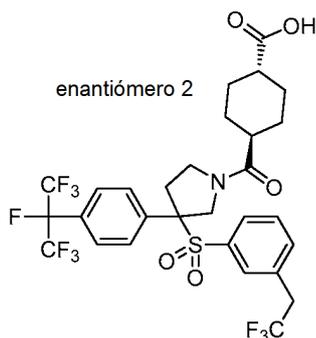
25

Una solución agitada en dioxano (1 ml) del enantiómero 2 de (1r,4r)-4-((3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (58,5 mg, 0,039 mmol de la Etapa A del Ejemplo 467), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (24 mg, 0,041 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14,5 mg, 0,016 mmol) y carbonato de cesio (130 mg, 0,399 mmol) se desgasificó mediante ciclo de vacío-relleno con N<sub>2</sub> dos veces. Se añadieron 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (124,5 mg, 0,593 mmol) y agua (25 mg, 1,388 mmol). El tubo sellado se desgasificó mediante ciclo de vacío-relleno con N<sub>2</sub> dos veces de nuevo y después se calentó a 90 °C durante 2 h. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio el enantiómero 2 de (1r,4r)-4-((3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (24,5 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (M+1): 706,6.

30

35

**Etapa B:** Enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-((3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

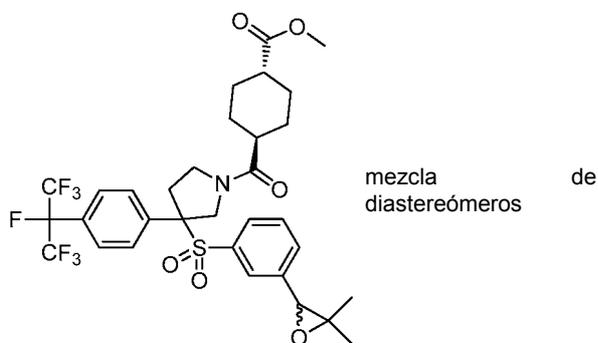


El enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)fenilsulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (24,5 mg, 0,035 mmol) se disolvió en THF (0,18 ml). A ello se añadió NaOH 1 M (0,18 ml) y MeOH (0,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. El producto en bruto se neutralizó por adición de HCl 1 M (0,18 ml) y después se concentró. La suspensión acuosa resultante se diluyó con agua (2 ml) y después se filtró. El sólido se lavó con agua (2 ml) y se secó *al vacío* durante una noche para dar el enantiómero 2 de ácido (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)fenilsulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (15,2 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 692,2; Tiempo de retención de LC: 1,03 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,17 (m, 5H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 3H), 2,76 - 2,48 (m, 1H), 2,45 - 2,24 (m, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,78 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,64 - 1,36 (m, 4H).

#### 15 Ejemplo 479

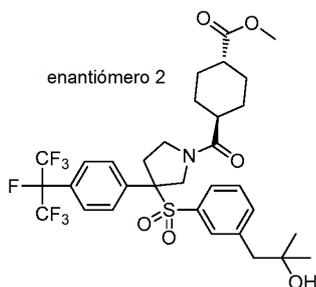
ácido (1r,4r)-4-(3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

20 **Etapa A:** Mezcla de diastereómeros de (1r,4r)-4-(3-(3-(3,3-dimetiloxiran-2-il)fenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



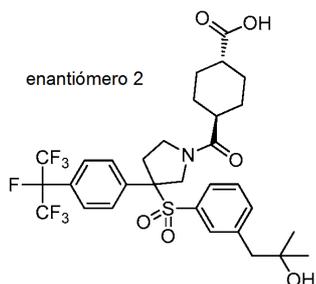
Una solución en CHCl<sub>3</sub> (0,5 ml) de mCPBA (19 mg, 77 % en peso, 0,085 mmol) y el enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-((3-(2-metilprop-1-en-1-il)fenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (48,5 mg, 0,072 mmol del precursor del Ejemplo 463) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con LiCl al 10 % (2 ml) y después se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio la mezcla de diastereómeros de (1r,4r)-4-(3-(3-(3,3-dimetiloxiran-2-il)fenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (31 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 694,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 4H), 3,52 - 3,36 (m, 1H), 2,64 (dtd, J = 14,0, 9,2, 4,7 Hz, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,37 (m, 10H), 1,01 - 0,95 (m, 3H).

35 **Etapa B:** Enantiómero 2 de (1r,4r)-4-(3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenilsulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



Se añadió paladio al 10 % en peso sobre carbono (5 mg, 4,47  $\mu$ mol) a una suspensión agitada en acetato de etilo (0,5 ml) de la mezcla de diastereómeros de (1*r*,4*r*)-4-(3-((3-(3,3-dimetiloxiran-2-il)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (31 mg, 0,045 mmol), ácido fórmico (6,86  $\mu$ l, 0,179 mmol) y trietilamina (0,025 ml, 0,179 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadieron ácido fórmico (0,343 ml), trietilamina (0,25 ml) y paladio sobre carbono (15 mg) adicionales. La mezcla se agitó durante 27 h adicionales. El producto en bruto se filtró. El filtrado se concentró. El residuo resultante se diluyó con LiCl a 10 % (2 ml) y precipitó un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (4 ml). El sólido se secó al vacío para dar el enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (21,8 mg, 70 %). LC/MS (M+1): 696,2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 3H), 7,13 - 7,02 (m, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 4H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,42 - 2,29 (m, 2H), 2,18 - 1,97 (m, 3H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,70 - 1,34 (m, 7H), 1,24 - 1,13 (m, 6H).

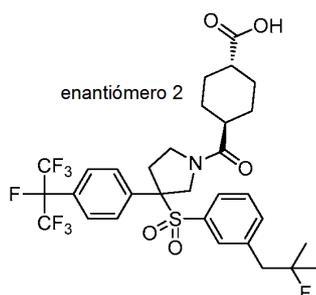
**Etapa C: Enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico**



Enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (8 mg, 0,011 mmol) se disolvió en MeOH (0,5 ml). A ello se añadió NaOH 1 M (0,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El producto en bruto se neutralizó por adición de HCl 1 M (0,18 ml). La solución se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(3-(2-fluoro-2-metilpropil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (7,9 mg, 59 %). LC/MS (M+1): 682,3; Tiempo de retención de LC: 1,70 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,39 - 7,15 (m, 4H), 7,02 - 6,94 (m, 1H), 4,91 - 4,80 (m, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 2H), 3,65 - 3,32 (m, 1H), 2,73 - 2,50 (m, 3H), 2,44 - 2,24 (m, 2H), 2,16 - 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,64 - 1,37 (m, 4H), 1,17 - 1,09 (m, 6H).

**Ejemplo 480**

ácido (1*r*,4*r*)-4-((3-(3-(2-fluoro-2-metilpropil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 2

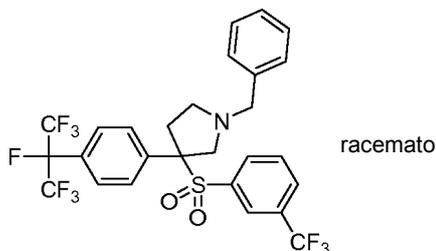


Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (2,5  $\mu$ l, 0,019 mmol) a una solución agitada en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) del enantiómero 2 de (1*r*,4*r*)-4-(3-((3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (13 mg, 0,019 mmol de la Etapa B del Ejemplo 479). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y THF (0,2 ml). A ello se añadió NaOH 1 M (0,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El producto en bruto se neutralizó con HCl 1 M (0,18 ml). La solución se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-85 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el enantiómero 2 de ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-fluoro-2-metilpropil)fenilsulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (7,9 mg, 59 %). LC/MS (M+1): 684,3; Tiempo de retención de LC: 1,94 min (HPLC analítica Método B); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 1:1 mezcla de  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,37 - 7,12 (m, 5H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 2H), 3,64 - 3,32 (m, 1H), 2,93 - 2,50 (m, 3H), 2,44 - 2,25 (m, 2H), 2,18 - 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,64 - 1,40 (m, 4H), 1,32 - 1,20 (m, 6H).

## 20 Ejemplo 481

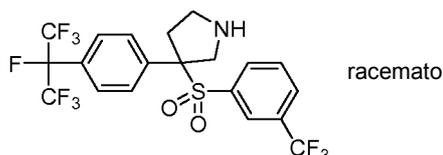
ácido (1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico, enantiómero 1

25 **Etapa A:** rac-1-bencil-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina



De forma similar a la síntesis del Ejemplo 441, se preparó rac-1-bencil-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina (434 mg) a partir de 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol y 3-(trifluorometil)bencenosulfonato sódico en cuatro etapas. LC/MS (M+1): 614,1; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 4H), 7,38 - 7,27 (m, 7H), 3,80 - 3,67 (m, 3H), 3,27 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,80 (td, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 1H).

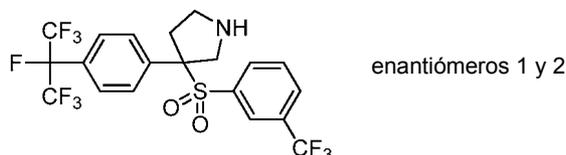
35 **Etapa B:** rac-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina



Una solución agitada en MeOH (5 ml) de rac-1-bencil-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina (434 mg, 0,707 mmol), catalizador de Pearlman (49,7 mg, 20 % en peso, 0,071 mmol) y HCl 1 M (0,707 ml, 0,707 mmol) se hidrogenó en atmósfera de 50 psi (345 kPa) de  $\text{H}_2$  a temperatura

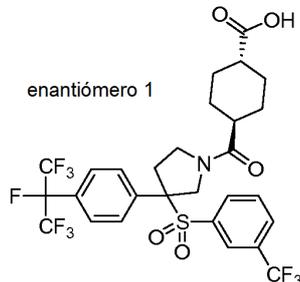
ambiente durante 18 h. El producto en bruto se filtró. El filtrado se concentró para dar rac-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina (390 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 524,1.

5 **Etapa C:** Enantiómeros 1 y 2 de 3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina



10 Se separó rac-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina (390 mg) en sus componentes homocirales mediante SFC quiral preparativa (Chiralpak AD-H 5x25 cm, partículas de 5 µm, 10 % de metanol en CO<sub>2</sub> con 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH, 150 ml/min) para proporcionar el primer componente retirado por elución de la columna con el enantiómero 1 (0,1477 g, 39 % de rendimiento) y el segundo componente retirado por elución como el enantiómero 2 (0,1610 g, 42 % de rendimiento). Datos analíticos para el enantiómero 1: LC/MS (M+1): 524,3; tiempo de retención de HPLC quiral: 2,46 min (Chiralpak AD-H 0,46x25 cm, partículas de 5 µm, 10 % de metanol en CO<sub>2</sub> con 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH, 3 ml/min); RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,31 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 1H). Datos analíticos para el enantiómero 2: LC/MS (M+1): 524,2; tiempo de retención de HPLC quiral: 3,22 min (Chiralpak AD-H 0,46x25 cm, partículas de 5 µm, 10 % de metanol en CO<sub>2</sub> con 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH, 3 ml/min); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,45 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 1H).

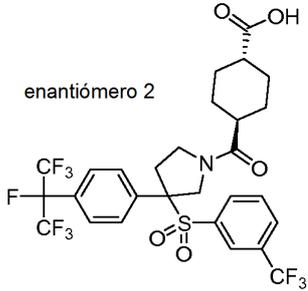
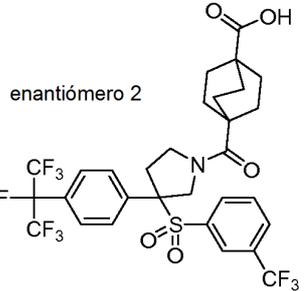
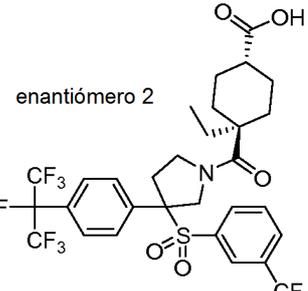
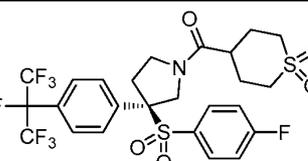
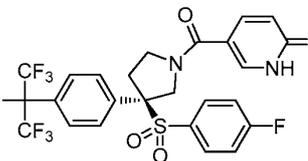
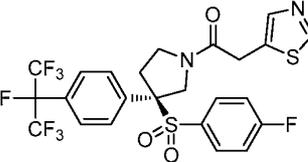
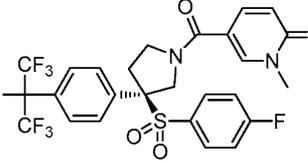
20 **Etapa D:** Enantiómero 1 de ácido (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

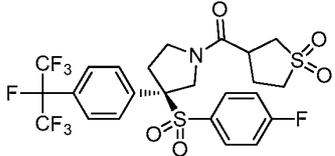
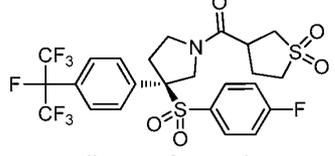
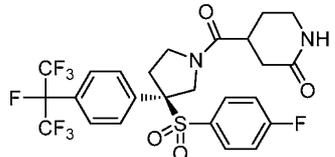
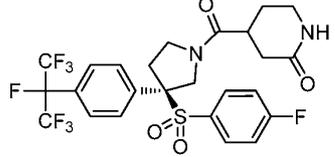
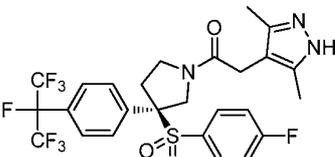
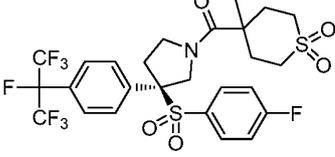
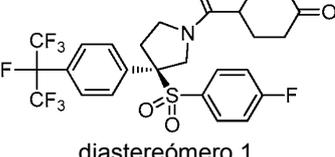
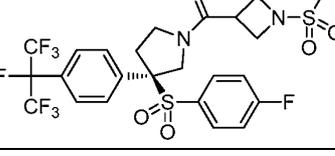
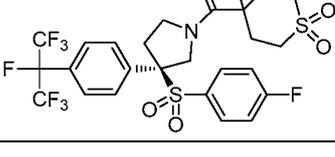


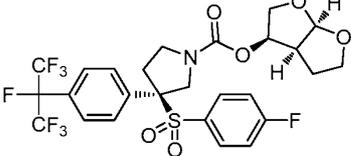
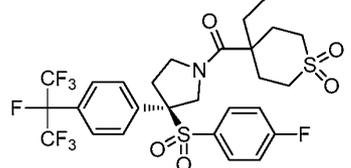
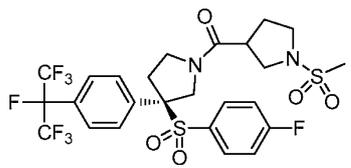
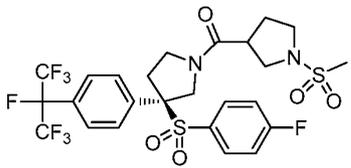
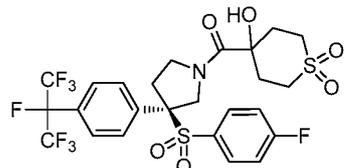
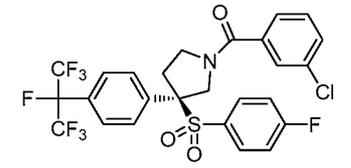
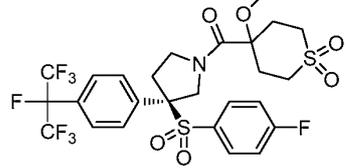
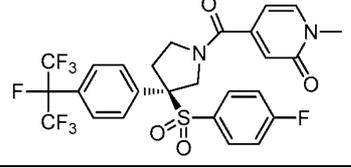
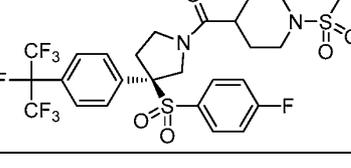
25 Se añadió base de Hunig (30 µl, 0,172 mmol) a una solución en acetonitrilo (0,5 ml) del enantiómero 1 de 3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina (14 mg, 0,027 mmol), ácido (1r,4r)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (14 mg, 0,075 mmol) y BOP (27 mg, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaOH 1 M (0,18 ml). La mezcla se agitó durante 17 h. Se añadió NaOH 1 M (0,54 ml) adicional. La mezcla se agitó durante 3 h adicionales y después se diluyó con MeOH (1 ml). La solución se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrifuga para dar el Enantiómero 1 de ácido (1r,4r)-4-(3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (16,6 mg, 92 %). LC/MS (M+1): 678,0; Tiempo de retención de LC: 1,928 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 4,92 - 4,79 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,69 - 3,33 (m, 1H), 2,58 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,16 - 1,95 (m, 3H), 1,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,64 - 1,38 (m, 4H).

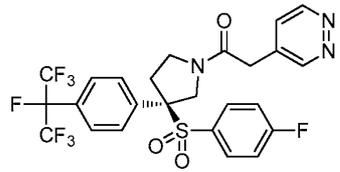
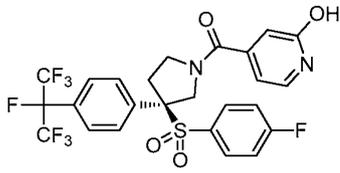
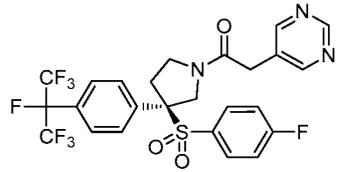
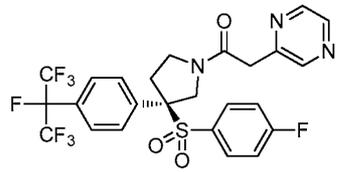
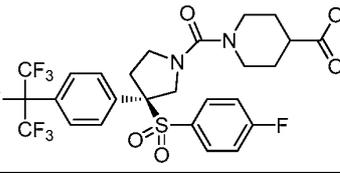
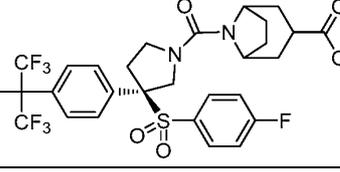
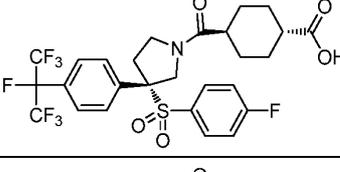
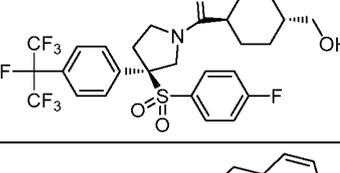
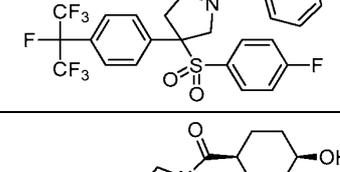
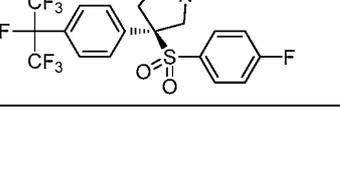
45 Los Ejemplos 482-484 de la siguiente **Tabla 6** se prepararon de la misma forma que se ha perfilado anteriormente en la Etapa D del Ejemplo 481. Los Ejemplos 485-516 se sintetizaron usando condiciones descritas para ejemplos previos.

Tabla 6

Número de Ejemplo	Estructura	MS observada (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
482	<p>enantiómero 2</p> 	678,2	1,78	B
483	<p>enantiómero 2</p> 	704,2	1,89	B
484	<p>enantiómero 2</p> 	706,2	2,00	B
485		634,7	11,3	J
486		595,2	1,76	B
487		599,1	1,95	B
488		609,2	1,83	B

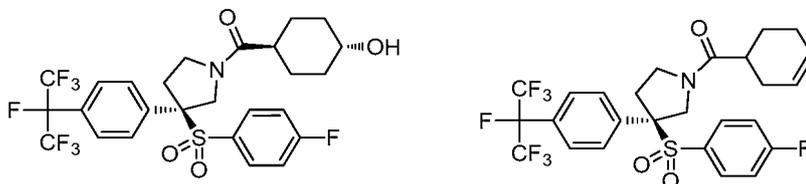
489	 <p>diastereómero 1</p>	620,4	11,5	J
490	 <p>diastereómero 2</p>	620,4	11,5	J
491	 <p>diastereómero 1</p>	599,2	1,145	K
492	 <p>diastereómero 2</p>	599,1	1,148	K
493		610,4	10,3	J
494		648,1	11,8	J
495	 <p>diastereómero 1</p>	599,1	1,13	K
496		635,3	1,96	B
497		660,3	2,09	B

498		647,3 (M+18)	2,11	B
499		662,4	12,1	J
500	 diastereómero 1	649,4	11,6	J
501	 diastereómero 2	649,4	11,6	J
502		650,3	1,95	B
503		612,2	2,41	B
504		664,1	2,04	B
505		609,3	1,85	C
506		663,1	1,98	C

507		593,9	1,88	B
508		595,3	1,77	C
509		594,1	1,83	C
510		594,2	1,91	C
511		629,2	1,65	B
512		655,1	1,85	B
513		628,5	12,94	L
514		614,2	1,98	B
515		564,3	11,30	J
516		600,5	1,228	K

## Ejemplos 517 y 518

((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)((1r,4R)-4-hidroxiclohexil)metanona y ciclohex-3-en-1-il((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona, respectivamente



Un matraz se cargó con ((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)((1s,4S)-4-hidroxiclohexil)metanona (70 mg, 0,117 mmol) del Ejemplo 516, ácido 4-nitrobenzoico (78 mg, 0,467 mmol), trifetilfosfina (119 mg, 0,455 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (3 ml). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,091 ml, 0,461 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente y otros componentes de reacción volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de elución de 5 al 100 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó un producto de éster en bruto.

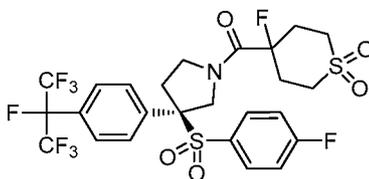
El éster se disolvió en metanol (2 ml) y éter dietílico (1 ml). Se añadió NaOH 2 M ac (0,2 ml, 0,400 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se neutralizó con ácido acético y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-95 % de B durante 20 minutos, después una parada de 6 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvieron ((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)((1r,4R)-4-hidroxiclohexil)metanona (5,3 mg, 0,0088 mmol, 7,6 % de rendimiento) y ciclohex-3-en-1-il((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (15,7 mg, 0,027 mmol, 23 % de rendimiento).

Datos analíticos para ((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)((1r,4R)-4-hidroxiclohexil)metanona: LC/MS (M+1): 600,2; Tiempo de retención de LC: 1,89 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 4H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 4,85 - 4,66 (m, 2H), 4,13 - 3,27 (m, 4H), 3,22 - 2,93 (m, 1H), 2,77 - 2,53 (m, 1H), 2,22 - 1,54 (m, 5H), 1,41 - 1,06 (m, 4H).

Datos analíticos para ciclohex-3-en-1-il((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona: LC/MS (M+1): 582,2; Tiempo de retención de LC: 2,27 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 5,78 - 5,61 (m, 2H), 4,87 - 4,68 (m, 1H), 4,17 - 3,28 (m, 3H), 3,22 - 2,53 (m, 3H), 2,29 - 1,83 (m, 4H), 1,81 - 1,34 (m, 2H).

## Ejemplo 519

(R)-(4-fluoro-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona



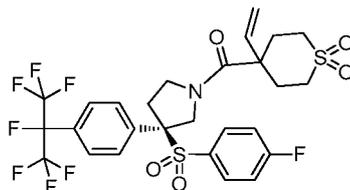
Se añadió DAST (0,012 ml, 0,092 mmol) a una solución agitada en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanona (20 mg, 0,031 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 75 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. (R)-(4-fluoro-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (9,4 mg, 47 % de rendimiento). LC/MS

(M+1): 652,1; Tiempo de retención de LC: 2,03 min (HPLC analítica Método B); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) γ 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 5,09 - 4,76 (m, 1H), 4,27 - 3,83 (m, 2H), 3,62 - 3,10 (m, 6H), 3,06 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,35 (m, 4H).

## 5 Ejemplo 520

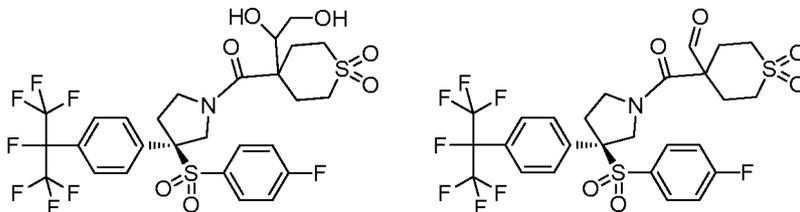
(4-(1,2-dihidroxietil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona

10 **Etapa A:** (R)-(1,1-dioxido-4-viniltetrahidro-2H-tiopiran-4-il)3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona



15 A una mezcla agitada de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (300 mg, 0,634 mmol), 1,1-dióxido de ácido 4-viniltetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (155 mg, 0,760 mmol) [Solicitud Internacional de Patente PCT, 2013185093], base de Hunig (0,332 ml, 1,901 mmol) y DMF anhidra (3 ml) se añadió HATU (361 mg, 0,951 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de elución de 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó (R)-(1,1-dioxido-4-viniltetrahidro-2H-tiopiran-4-il)3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (360 mg, 0,546 mmol, 86 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 660,4; Tiempo de retención de LC: 1,32 min (HPLC analítica Método K).

25 **Etapa B:** (4-(1,2-dihidroxietil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona y 1,1-dióxido de(R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbaldehído



30 A una solución transparente de (R)-(1,1-dioxido-4-viniltetrahidro-2H-tiopiran-4-il)3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (335 mg, 0,508 mmol) en THF (3 ml) se añadieron secuencialmente NMO al 50 % en agua (0,316 ml, 1,524 mmol) y solución al 2,5 % en terc-butanol de tetraóxido de osmio (0,191 ml, 0,015 mmol) a TA. La solución se agitó vigorosamente a TA durante 2 h. Se añadieron más NMO al 50 % en agua (0,316 ml, 1,524 mmol) y solución al 2,5 % en terc-butanol de tetraóxido de osmio (0,4 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadió más solución al 2,5 % en terc-butanol de tetraóxido de osmio (0,4 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante una noche y a 60 °C durante 4 h.

40 Un 6 % de la mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-85 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. (4-(1,2-dihidroxietil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)((R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (20 mg, 0,029 mmol, 5,7 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 694,2; Tiempo de retención de LC: 1,78 min (HPLC analítica Método B). Al resto de la mezcla, se añadió una solución de peryodato sódico (435 mg, 2,032 mmol) en H<sub>2</sub>O (4 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de elución de 20 a 80 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 1,1-dióxido de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbaldehído (280 mg, 0,423 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido. LC/MS (M+1): 662,5; Tiempo de retención de LC: 1,28 min (HPLC analítica

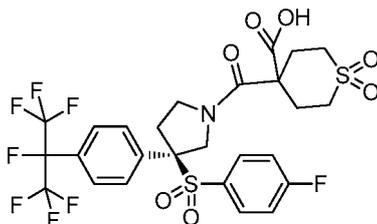
Método K).

### Ejemplo 521

5 1,1-dióxido de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)]pirrolidina-1-carbonil)-N-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida

**Etapa A:** 1,1-dióxido de ácido (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)]pirrolidina-1-carbonil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico

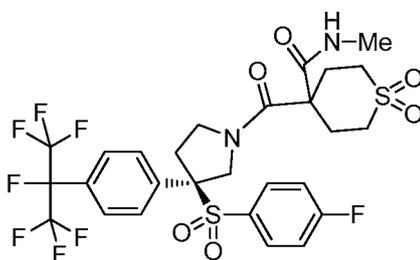
10



Una mezcla de 1,1-dióxido de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)]pirrolidina-1-carbonil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbaldehído (100 mg, 0,151 mmol), clorito sódico (42,7 mg, 0,378 mmol), dihidrogenofosfato potásico (123 mg, 0,907 mmol), 2-metil-2-buteno (0,227 ml, 0,453 mmol), THF (3 ml), t-BuOH (1 ml), y H<sub>2</sub>O (4 ml) se agitó vigorosamente a 0 °C durante 3 h. Se añadió AcOH (0,078 ml, 1,360 mmol). Después, la mezcla se diluyó con hexanos (4 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 1,1-dióxido de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)]pirrolidina-1-carbonil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico ácido en bruto (120 mg, 0,177 mmol, 117 % de rendimiento) en forma de un sólido. El producto en bruto se usó como tal en la siguiente etapa. LC/MS (M+1): 678,5; Tiempo de retención de LC: 1,19 min (HPLC analítica Método K).

**Etapa B:** 1,1-dióxido de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)]pirrolidina-1-carbonil)-N-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida

25



A una mezcla agitada de 1,1-dióxido de ácido (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)]pirrolidina-1-carbonil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (23 mg, 0,034 mmol), base de Hunig (0,024 ml, 0,136 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 ml) se añadió BOP (30,0 mg, 0,068 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir solución 2 M en THF de metilamina (0,170 ml, 0,339 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,1 % ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,1 % ácido trifluoroacético; Gradiente: 25-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo 1,1-dióxido de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-yl)fenil)]pirrolidina-1-carbonil)-N-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida (17 mg, 0,024 mmol, 72 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 691,2; Tiempo de retención de LC: 1,90 min (HPLC analítica Método B).

45

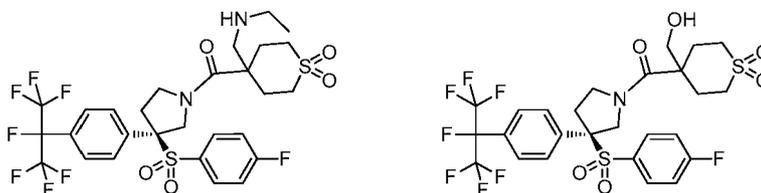
Los ejemplos de la siguiente **Tabla 7** se prepararon de la misma forma que se ha perfilado en los ejemplos anteriores.

Tabla 7

Ej. N°	Estructura	MS (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
522		677,3	1,82	B
523		705,2	1,99	B
524		705,2	1,98	B

## Ejemplos 525 y 526

- 5 (R)-4-((etilamino)metil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona y (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanona.



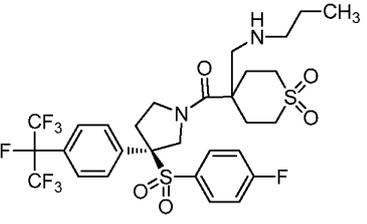
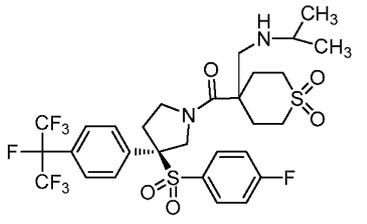
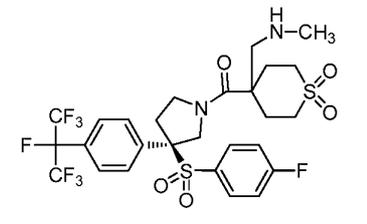
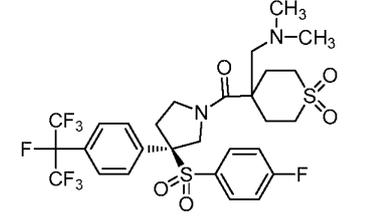
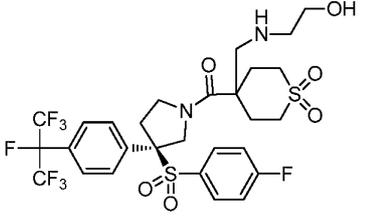
- 10 A una mezcla de 1,1-dióxido de (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbaldehído (20 mg, 0,030 mmol), clorhidrato de etilamina (12,33 mg, 0,151 mmol) y acetato potásico (29,7 mg, 0,302 mmol) en DCE (1,0 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,81 mg, 0,060 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro sódico hasta la
- 15 finalización de la reacción. Se añadió NaOH ac (1 N, 1 ml) y agua (1 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-80 % de B durante 19 minutos, después una
- 20 parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvieron (R)-4-((etilamino)metil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (13 mg, 60 % de rendimiento) y (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanona (8,9 mg, 40 % de rendimiento).

- 25 Datos analíticos para (R)-4-((etilamino)metil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona: LC/MS (M+1): 691,3; Tiempo de retención de LC: 1,95 min (HPLC analítica Método B).

- 30 Datos analíticos para (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(hidroximetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanona: LC/MS (M+1): 664,2; Tiempo de retención de LC: 1,87 min (HPLC analítica Método B).

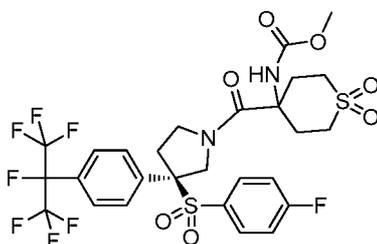
Los Ejemplos de la siguiente **Tabla 8** se prepararon de forma similar que la perfilada en los ejemplos anteriores.

Tabla 8

Ej. N.º	Estructura	MS (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
527		705,3	2,11	B
528		705,2	2,06	B
529		677,2	1,86	B
530		691,2	2,11	B
531		707,2	1,80	B

## Ejemplo 532

- 5 (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il)carbamato de metilo



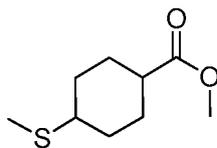
Se añadió base de Hunig (9,67 µl, 0,055 mmol) a una mezcla agitada de 1,1-dióxido de ácido (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (25 mg, 0,037 mmol), difenilfosforil azida (0,016 ml, 0,074 mmol) y Tolueno anhidro (0,5 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió MeOH (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-85 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación.

El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,1 % ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,1 % ácido trifluoroacético; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo (R)-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)carbamato de metilo (1,7 mg, 5 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 707,1; Tiempo de retención de LC: 1,91 min (HPLC analítica Método B).

### Ejemplos 533 y 534

(R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanona, diastereómeros uno y dos

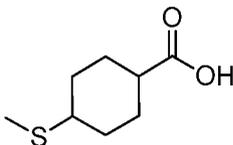
**Etapa A:** 4-(metiltio)ciclohexanocarboxilato de metilo



A una solución agitada de 4-hidroxyciclohexanocarboxilato de etilo (1,873 ml, 11,61 mmol) en piridina anhidra (8 ml) cloruro de p-toluenosulfonyl (2,214 g, 11,61 mmol) en una porción a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h y a 40 °C durante 2 h. Se añadió agua (6 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (2,8 g) lentamente. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida.

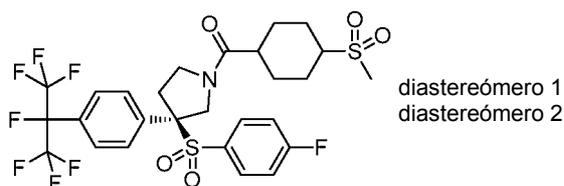
El residuo se mezcló con tiometóxido sódico (0,977 g, 13,94 mmol), acetona (20 ml) y metanol (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 días. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró. El residuo se mezcló con agua (3 ml) y se extrajo con éter (3 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de gradiente de elución de 0 a 20 % de éter dietílico en hexanos) proporcionó 4-(metiltio)ciclohexanocarboxilato de metilo (0,23 g, 1,222 mmol, 10,52 % de rendimiento) en forma de líquidos.

**Etapa B:** ácido 4-(metiltio)ciclohexanocarboxílico



Una mezcla de 4-(metiltio)ciclohexanocarboxilato de metilo (230 mg, 1,222 mmol), NaOH 2 N ac (1,832 ml, 3,66 mmol) y THF (4 ml) se agitó vigorosamente a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se concentró. El residuo acuoso se lavó con hexanos (3 ml), y se acidificó con HCl acuoso 6N a pH= 1. La extracción con EtOAc (3 x 2 ml) dio ácido 4-(metiltio)ciclohexanocarboxílico (210 mg, 1,205 mmol, 99 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 175,2.

**Etapa C:** (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanona



- Se añadió BOP (67,3 mg, 0,152 mmol) a una solución de (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (60 mg, 0,127 mmol) y ácido 4-(metiltio)ciclohexanocarboxílico (22,09 mg, 0,127 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió base de Hunig (0,044 ml, 0,253 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 4 g, gradiente de elución de 10 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(metiltio)ciclohexil)metanona (70 mg, 0,111 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 La amida se disolvió en DCM (3 ml). Se añadió mCPBA (94 mg, 0,380 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró. La purificación usando HPLC de fase inversa (Phen Luna 5u 30 x 100 mm (Axia); gradiente durante 7 min de 40 a 100 % de disolvente B; disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA), concentración, basificación con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y extracción con EtOAc dio (R)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(4-(metilsulfonyl)ciclohexil)metanona. La separación por SFC (Columna: Lux Cell-4 (3x25cm, 5um; Temp. de columna: 35 °C; Caudal: 150/min; Fase móvil: CO<sub>2</sub>/MeOH = 55/45; Vol. de inyección 2,5 ml (10 mg/ml); Longitud de onda del detector: 220 nm) dio el pico 1 (13 mg, 15 % de rendimiento) y el pico 2 (36 mg, 42 % de rendimiento) en forma de sólidos.
- 15
- 20 Datos analíticos para el pico 1: LC/MS (M+1): 662,1; Tiempo de retención de LC: 11,84 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,30 - 7,11 (m, 4H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 14,1,6,6 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,81 - 2,46 (m, 2H), 2,36 - 2,03 (m, 6H), 1,81 - 1,19 (m, 3H)
- 25 Datos analíticos para el pico 2: LC/MS (M+1): 662,1; Tiempo de retención de LC: 11,59 min (HPLC analítica Método I); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,31 - 7,12 (m, 4H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 1H), 3,84 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,76 (td, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,65 (dt, J = 14,2, 9,5 Hz, 1H), 2,51 - 2,12 (m, 4H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,80 - 1,59 (m, 4H).
- 30 Los Ejemplos de la siguiente TABLA 9 se prepararon de la misma forma que se ha perfilado en los ejemplos anteriores.

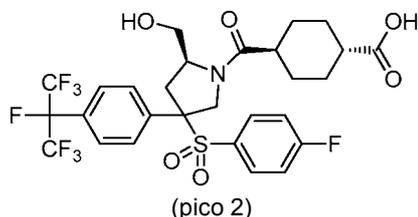
Tabla 9

Ej. N.º	Estructura	MS (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
535	<p>diastereómero 1</p>	634,5	13,52	L
536	<p>diastereómero 2</p>	634,5	13,24	L

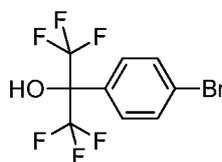
**Ejemplo 537**

ácido (1S,4r)-4-((2S)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-(hidroximetil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

5



**Etapa A:** 2-(4-bromofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

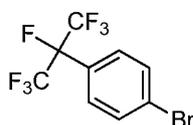


10

A una solución agitada de bromuro de cobre(II) (1,293 g, 5,79 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió nitrito de terc-butilo (0,764 ml, 5,79 mmol) en una porción a 60 °C. Después se añadió una solución de 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1 g, 3,86 mmol) en acetonitrilo (3 ml) gota a gota a 60 °C. Después de agitar durante 15 min a 60 °C, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 x 4 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando (columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de elución de 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 2-(4-bromofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,3 g, 4,02 mmol, 104 % de rendimiento) en forma de un líquido.

15

20 **Etapa B:** 1-bromo-4-(perfluoropropan-2-il)benzeno



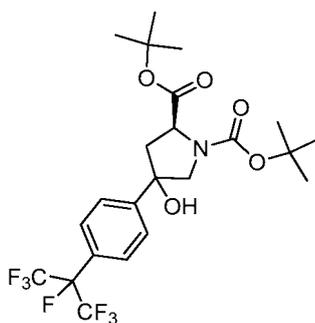
25

Se añadió DAST (0,798 ml, 6,04 mmol) a una solución agitada en ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (4 ml) de 2-(4-bromofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,3 g, 4,02 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 50 °C en viales de seguridad sellados durante 3 h. Se añadió MeOH (0,081 ml, 2,012 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 5 min antes de añadirse agua (5 ml) a 0 °C agitando vigorosamente. La mezcla se agitó a TA durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (1 ml) y después hexanos (2 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de elución de 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 1-bromo-4-(perfluoropropan-2-il)benzeno (0,7 g, 53,5 % de rendimiento) en forma de un líquido. Tiempo de retención de LC: 1,47 min (HPLC analítica Método K); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

30

**Etapa C:** (2S)-4-hidroxi-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo

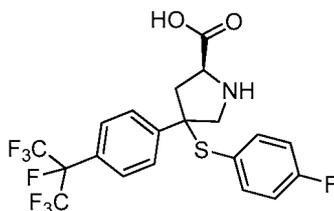
35



A una solución agitada de 1-bromo-4-(perfluoropropan-2-il)benzeno (0,7 g, 2,154 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se añadió solución 1,6M en hexanos de BuLi (1,346 ml, 2,154 mmol) gota a gota a -78 °C en una atmósfera de

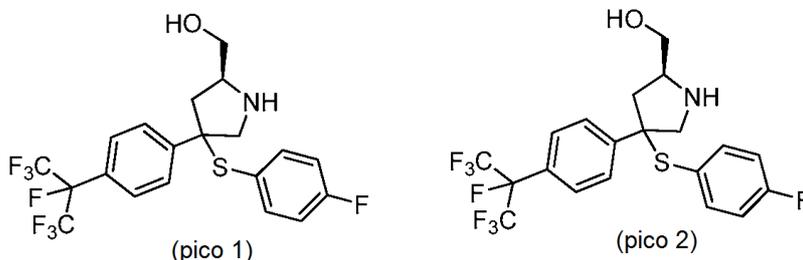
5 nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora antes de añadir bromuro de magnesio (0,397 g, 2,154 mmol). La temperatura se aumentó a TA y se agitó a TA durante 1 min. Se añadió éster de terc-butilo de n-boc-4-oxo-1-prolina (0,615 g, 2,154 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. La temperatura se aumentó a TA durante 30 min. La mezcla se agitó a TA durante 1 h antes de añadirse solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 ml) a 0 °C para interrumpir la reacción. Se añadieron agua (1 ml) y hexanos (4 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de elución de 0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó (2S)-4-hidroxi-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (0,38 g, 33,2 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida. LC/MS (M+1): 532,5; Tiempo de retención de LC: 1,55 min (HPLC analítica Método K).

**Etapa D: ácido (2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxílico**



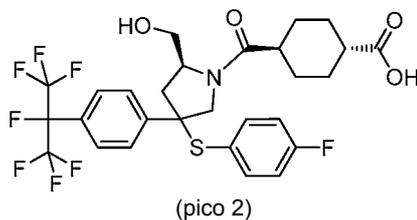
15 A una mezcla agitada de (2S)-4-hidroxi-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (230 mg, 0,433 mmol) y 4-fluorobencenotiol (1 ml, 9,39 mmol) se añadió ácido metanosulfónico (0,6 ml, 9,24 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h y TA durante una noche. Se añadió una mezcla de EtOAc y hexanos (1:2; 5 ml). Se añadió KOAc acuoso para neutralizar la mezcla. El sólido formado se filtró, se lavó con agua (3 x 0,5 ml) y una mezcla de EtOAc y hexanos (1:1; 3 x 0,5 ml), y se secó para dar ácido (2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxílico (140 mg, 66,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 486,4; Tiempo de retención de LC: 1,05 min (HPLC analítica Método K).

25 **Etapa E: ((2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-2-il)metanol**



30 Se añadió solución 1M en THF de complejo borano-tetrahidrofurano (1,2 ml, 1,200 mmol) gota a gota a una mezcla de ácido (2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxílico (140 mg, 0,288 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a 0° C en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a TA durante 1 h y a 65 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 3 ml de MeOH y 0,15 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de 30 min a TA y 1 h a reflujo, se añadió NaOH acuoso 2M a TA para basificar la mezcla. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró para retirar disolventes orgánicos. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación usando HPLC de fase inversa (Waters Xbridge C18 19x100 mm; gradiente durante 9 min de 30 a 100 % de disolvente B; disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA), concentración, basificación con NaOH acuoso 2M, y extracción con EtOAc dio ((2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-2-il)metanol (91 mg, 66,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 472,6; Tiempo de retención de LC: 1,04 min (HPLC analítica Método K); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) γ 7,50 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 7,05 - 6,91 (m, 4H), 3,75 - 3,48 (m, 2H), 3,46 - 3,13 (m, 3H), 2,53 - 2,40 (m, 1H), 2,18 - 1,94 (m, 1H).

45 La separación por SFC quiral (Columna: Whelko(rr) 3x25cm, 10 μm; Temp. de columna: 30 °C; Caudal: 250/min; Fase móvil: CO<sub>2</sub>/MeOH con 0,1 % de NH<sub>4</sub>OH = 90/10; Vol. de inyección: 0,4 ml (10 mg/ml); Longitud de onda del detector: 220 nm) dio el pico 1 (36 mg) y el pico 2 (26 mg) en forma de sólidos.

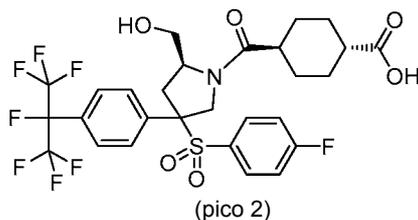
**Etapa F:** ácido (1S,4r)-4-((2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-2-(hidroximetil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

- 5 A una solución agitada de ácido trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (14,81 mg, 0,080 mmol) y base de Hunig (27,8 µl, 0,159 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 ml) se añadió BOP (35,2 mg, 0,080 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadirse ((2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-2-il)metanol (pico 2, 25 mg, 0,053 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 ml) para interrumpir la reacción. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida.

10 El residuo se mezcló con monohidrato de hidróxido de litio (8,90 mg, 0,212 mmol), agua (0,2 ml), y THF (1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y 60 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió con AcOH (40 µl, 0,699 mmol). La mezcla se concentró. Un tercio del material se purificó y caracterizó. LC/MS (M+1): 626,2; Tiempo de retención de LC: 1,78 min (HPLC analítica Método B).

**Etapa G:** ácido (1S,4r)-4-((2S)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-(hidroximetil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

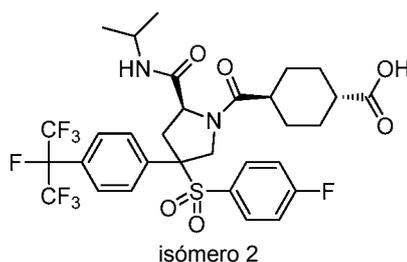
20



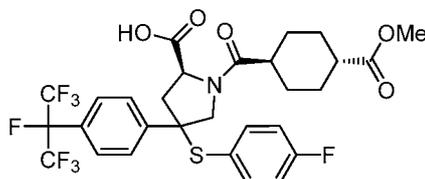
- 25 Se disolvió ácido (1S,4r)-4-((2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-2-(hidroximetil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (21,89 mg, 0,035 mmol, del pico 2) en diclorometano (1 ml). Se añadió m-CPBA (34,5 mg, 0,140 mmol, 70 % puro) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 h antes de añadirse DMSO (20 µl, 0,282 mmol) para interrumpir la reacción. La mezcla se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo ácido (1S,4r)-4-((2S)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-(hidroximetil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (17,0 mg, 70 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 658,3; Tiempo de retención de LC: 1,52 min (HPLC analítica Método B).

**Ejemplo 538**

35

ácido (1S,4r)-4-((2S)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-(isopropilcarbamoil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

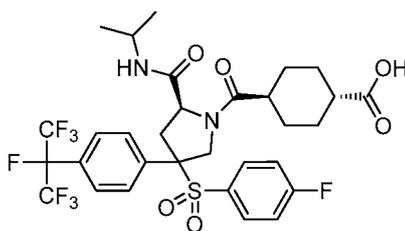
Etapa A: ácido (2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-1-(trans-4-(metoxicarbonil) ciclohexanocarbonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxílico



isómeros 1 y 2

- 5 Se añadió BOP (109 mg, 0,247 mmol) a una solución de éster de monometilo de ácido trans-1,4-ciclohexanodicarboxílico (46,0 mg, 0,247 mmol) y base de Hunig (0,06 ml) en DMF anhidra (0,5 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. La solución obtenida se añadió a una mezcla agitada de ácido (2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxílico (60 mg, 0,124 mmol), base de Hunig (0,06 ml) y DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La purificación usando HPLC de fase inversa (Phen Luna 5u 30 x 100 mm (Axia); gradiente durante 6 min de 50 a 100 % de disolvente B; disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) y concentración dio 2 isómeros de ácido (2S)-4-((4-fluorofenil)tio)-1-(trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarbonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxílico. Isómero 1 (3,5 mg, 5,36 μmol, 4,33 % de rendimiento): LC/MS (M+1): 654,5; Tiempo de retención de LC: 1,41 min (HPLC analítica Método K). Isómero 2 (2,3 mg, 3,52 μmol, 2,85 % de rendimiento): LC/MS (M+1): 654,5; Tiempo de retención de LC: 1,38 min (HPLC analítica Método K).

Etapa B: ácido (1S,4r)-4-((2S)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-(isopropilcarbamoil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

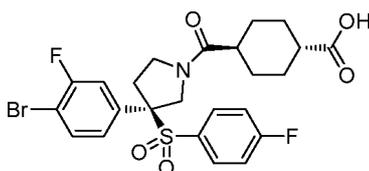


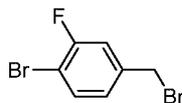
isómero 2

- 20 Se añadió BOP (3,11 mg, 7,04 μmol) a una solución de ácido (2S,4S)-4-((4-fluorofenil)tio)-1-((1r,4S)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarbonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxílico (2,3 mg, 3,52 μmol, isómero 2) e isopropilamina (2 μl, 0,023 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se concentró.
- 25 Se añadieron THF (1 ml) y NaOH acuoso 1N (200 μl, 0,200 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA antes de añadirse AcOH (50 μl, 0,873 mmol). Se añadió m-CPBA (1,735 mg, 7,04 μmol) a TA. Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla se concentró. La purificación usando HPLC de fase inversa (Waters Xbridge C18 19x100 mm; gradiente durante 7 min de 40 a 100 % de disolvente B; disolvente A: 10 % de MeOH: 90 % de H<sub>2</sub>O: 0,1 % de TFA; disolvente B: 90 % de MeOH, 10 % de H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA), concentración, y liofilización dio ácido (1S,4r)-4-((2S)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-(isopropilcarbamoil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico (0,56 mg, 0,747 μmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido. LC/MS (M+1): 713,6; Tiempo de retención de LC: 12,12 min (HPLC analítica Método J).

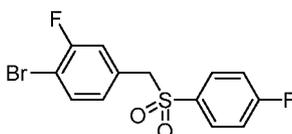
### Ejemplo 539

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

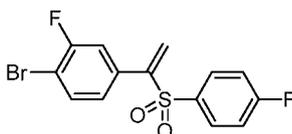


**Etapa A:** 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno

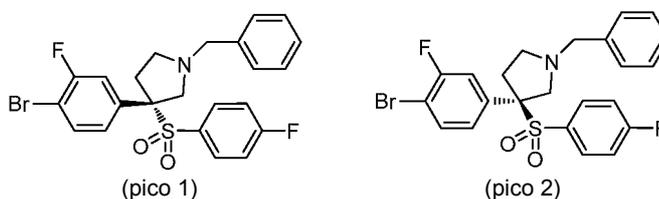
- 5 Una suspensión de 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno (20,00 g, 106 mmol), NBS (18,83 g, 106 mmol) y AIBN (0,087 g, 0,529 mmol) en CCl<sub>4</sub> (100 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 h a reflujo. La mezcla se enfrió a ta y se filtró. La torta de filtro se aclaró con éter. El filtrado se concentró. El residuo se trató con una mezcla 1:1 de Et<sub>2</sub>O-hexanos (400 ml), se agitó durante 10 min y se filtró. El filtrado se concentró y se trató de nuevo con una mezcla 1:1 de Et<sub>2</sub>O-hexanos (100 ml), se agitó durante 10 min y se filtró. El filtrado se concentró para dar la mezcla del producto en forma de un líquido de color amarillo pálido (28,21 g). RMN <sup>1</sup>H indicó una mezcla de 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno, producto de a,a-dibromo y material de partida sin reaccionar en una proporción molar de 67 %:16 %:17 % (por integración de CH<sub>2</sub>Br a 4,41 ppm, CHBr<sub>2</sub> a 6,56 ppm y CH<sub>3</sub> a 2,32 ppm). El porcentaje en peso del producto deseado es 67 %.

15 **Etapa B:** 1-bromo-2-fluoro-4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)benceno

- 20 Se añadió 4-fluorobencenosulfonato sódico (15,42 g, 85 mmol) en varias porciones a una solución agitada de 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno impuro (28,21 g, 70,5 mmol, ~67 % puro) en DMF (80 ml). La mezcla se calentó ligeramente durante la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (2x250 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo blanco se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y hexanos (200 ml), se sometió a ultrasonidos para descomponer los terrones sólidos, se agitó durante 30 min, y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (200 ml) y se secó al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (22,95 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,1,7,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H).

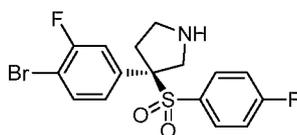
30 **Etapa C:** 1-bromo-2-fluoro-4-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)vinil)benceno

- 35 Se añadió Ac<sub>2</sub>O (37,4 ml, 396 mmol) gota a gota a una solución agitada de 1-bromo-2-fluoro-4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)benceno (22,94 g, 66,1 mmol) y N,N,N',N'-tetrametildiaminometano (40,5 g, 396 mmol) en DMF (120 ml) en atmósfera de nitrógeno en un baño de agua a ta. La mezcla se calentó ligeramente. La solución resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 13 h. Se añadió Ac<sub>2</sub>O (12,5 ml, 2 equiv.) para facilitar la eliminación de NMe<sub>2</sub>. Después de agitar durante 1 h a 60 °C, se añadió Ac<sub>2</sub>O (6,25 ml) adicional. Después de otras 4 h a 70 °C, la mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat (3x200 ml), después K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 2 N (2x100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El material en bruto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-80 % en hexanos, dio un producto impuro. El material se repurificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-25 % en hexanos, dio el producto deseado en forma de un líquido amarillo viscoso (10,50 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,02 (ddd, J = 8,3, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,01 (s, 1H); Tiempo de retención de LC: 4,038 min (HPLC analítica Método A).

45 **Etapa D:** (R)-1-bencil-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina

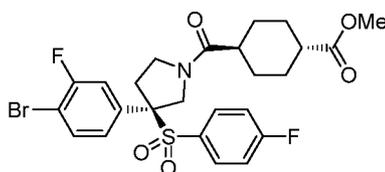
Una solución de TFA (1,255 ml, 16,29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-bromo-2-fluoro-4-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)vinil)benceno (14,63 g, 40,7 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (19,34 g, 81 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat (2x50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-25 % en hexanos, dio separación parcial. Las fracciones de mezcla se combinaron y repurificaron usando condiciones similares. Todas las fracciones puras se combinaron para dar el producto deseado en forma de un aceite viscoso color tostado (18,18 g, impuro). Los dos enantiómeros se separaron por columna quiral SFC LUX Cell-4 para dar (S)-1-bencil-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (primer pico retirado de la columna, 8,120 g) y (R)-1-bencil-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (segundo pico retirado de la columna, 8,110 g), ambos en forma de sólidos color tostado. Datos analíticos para (R)-1-bencil-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina: LC/MS (M+1): 494,0; Tiempo de retención de LC: 3,401 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 3H), 3,13 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,97 (ddd, J = 13,6, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,72 (td, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 13,8, 7,5, 6,7 Hz, 1H).

**Etapa E:** (R)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina



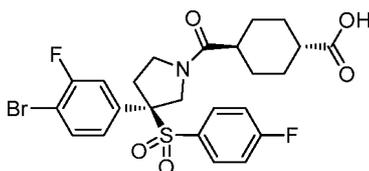
Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (495 mg, 3,46 mmol) a una solución de (R)-1-bencil-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (426 mg, 0,865 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 ml). El vial de reacción se selló y se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se concentró, se trató con MeOH (10 ml) y se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20-80 % de gradiente de disolvente B (disolvente A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, disolvente B: MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH proporción de 10:90:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (303 mg, 87 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 403,9; Tiempo de retención de LC: 3,023 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,51 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 10,2, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,38 - 3,25 (m, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,50 - 2,37 (m, 1H).

**Etapa F:** (1R,4r)-4-((R)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo



Se añadieron HATU (336 mg, 0,883 mmol) y DIEA (0,386 ml, 2,208 mmol) a una mezcla agitada de (R)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (296 mg, 0,736 mmol) y éster de monometilo de ácido trans-1,4-ciclohexanodicarboxílico (164 mg, 0,883 mmol) en DMF (5 ml). Después de agitar durante 1 h a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, cargando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-tolueno y eluyendo con 20-50 % de EtOAc en hexanos (producto insoluble) después 0-10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (421 mg). LC/MS (M+1): 572,0; Tiempo de retención de LC: 4,021 min (HPLC analítica Método A).

**Etapa G:** ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico



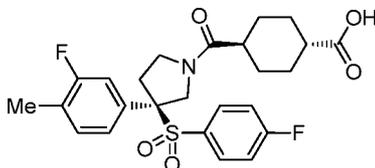
Una mezcla de (1R,4r)-4-((R)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (15,8 mg) en NaOH 1 N (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y THF (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH 3-4 con HCl 1 N. Los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se agitó durante 10 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (10 ml) y se secó al

vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (12,9 mg, 84 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 556,0, 558,0; Tiempo de retención de LC: 3,828 min (HPLC analítica Método A).

#### Ejemplo 540

5

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(3-fluoro-4-metilphenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico



10 Una mezcla de (1R,4r)-4-((R)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo (18 mg, 0,032 mmol), trimetilboroxina (7,92 mg, 0,063 mmol) y aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,15 mg, 6,31 μmol) se bombeó al vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió rápidamente fosfato tribásico potásico (2 M) (0,047 ml, 0,095 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se bombeó inmediatamente al vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces, se selló y se agitó a 100 °C durante 15 h.

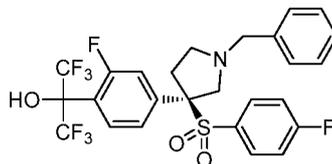
15

La mezcla se enfrió a ta. Se añadieron NaOH 1 N (1 ml) y MeOH (1 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se acidificó a pH 2-3 con HCl 1 N. Los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (2x3 ml) y salmuera (3 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-50 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 50 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el producto deseado (10,2 mg, 63 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 492,2; Tiempo de retención de LC: 1,43 min (HPLC analítica Método B).

25

#### Ejemplo 541

(R)-2-(4-(1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



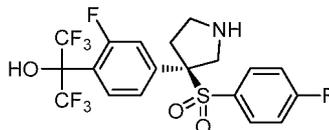
30

Una solución 1,6 M en hexano de N-butilitio (1,655 ml, 2,65 mmol) se añadió gota a gota durante 6 min a una solución agitada de (R)-1-bencil-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina (1,630 g, 3,31 mmol) en THF (60 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La solución amarilla resultante se agitó durante 15 min a -78 °C. Después de retirar la entrada de nitrógeno, se añadió CF<sub>3</sub>C(O)CF<sub>3</sub> gaseoso (-1,53 g) lentamente mediante una aguja colocando la punta de la aguja justo encima de la solución fría para permitir que CF<sub>3</sub>C(O)CF<sub>3</sub> condensara. El peso de CF<sub>3</sub>C(O)CF<sub>3</sub> se estimó pesando el cilindro de CF<sub>3</sub>C(O)CF<sub>3</sub> antes y después de la adición. La solución incolora resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min a -78 °C y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat (50 ml). Después de la evaporación del disolvente orgánico a presión reducida, el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-40 % en hexanos, dio el producto deseado (862 mg, 45 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 580,0; Tiempo de retención de LC: 3,618 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,63 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 4,31 (s a, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 3H), 3,22 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,79 (td, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H).

45

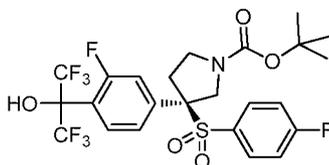
#### Ejemplo 542

50 (R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

**Etapa A:** (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-fluoro-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol

- 5 Una mezcla de (R)-2-(4-(1-bencil-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (862 mg, 1,487 mmol), hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (522 mg, 0,744 mmol) y ácido clorhídrico 1 N (3,72 ml, 3,72 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrogenó en atmósfera de 40 psi (276 kPa) de H<sub>2</sub> usando un Agitador de Parr durante 15 h. El catalizador se retiró por filtración. La torta de filtro se aclaró con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró para dar la sal de HCl del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (745 mg, 95 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 490,0; Tiempo de retención de LC: 3,385 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,85 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 13,0, 1,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,87 (ddd, J = 11,6, 9,7, 7,9 Hz, 1H), 3,65 (ddd, J = 11,7, 9,4, 3,5 Hz, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 2,77 (dt, J = 14,8, 9,6 Hz, 1H).

- 15 **Etapa B:** (R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

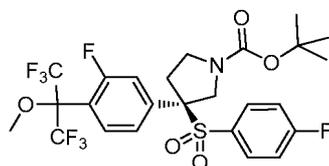


- 20 Se añadió base de Hunig (0,742 ml, 4,25 mmol) a una solución agitada de sal de HCl de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-fluoro-4-(3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-ol (0,745 g, 1,417 mmol) y anhídrido BOC (0,464 g, 2,125 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a ta. Después de 2 h a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-40 % en hexanos, dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (773 mg, 91 % de rendimiento). LC/MS (M-56+1): 534,0; Tiempo de retención de LC: 4,318 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,81 (td, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,09 (dt, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 13,1, 1,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,24 - 3,05 (m, 1H), 2,62 (tt, J = 13,3, 9,3 Hz, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 9H), los grupos t-butilo (1,58-1,42) mostraron dos picos individuales.

30 **Ejemplo 543**

(R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

35



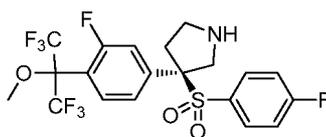
- 40 Se añadió yodometano (0,113 ml, 1,815 mmol) a una mezcla agitada de (R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 0,182 mmol) y carbonato potásico (125 mg, 0,908 mmol) en DMF (1,5 ml). El vial de reacción se agitó a ta durante 18 h, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-30 % en hexanos, dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (104 mg, 95 % de rendimiento). LC/MS (M-56+1): 548,0; Tiempo de retención de LC: 4,523 min (HPLC analítica Método A).

45 **Ejemplo 544**

ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

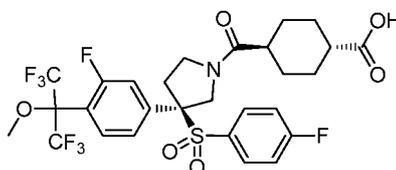
50

**Etapa A:** (R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina



Una solución de (R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (101 mg, 0,167 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (101 mg, 12 % sobre el peso teórico). El material se usó sin purificación, suponiendo pureza del 89 %. LC/MS (M+1): 504,0; Tiempo de retención de LC: 3,708 min (HPLC analítica Método A). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,59 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 4,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,88 (ddd, J = 11,6, 9,8, 7,9 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 2,78 (dt, J = 14,8, 9,6 Hz, 1H).

**Etapa B:** ácido (1R,4r)-4-((R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanocarboxílico

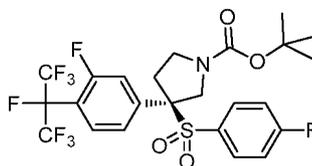


Se añadió base de Hunig (0,022 ml, 0,124 mmol) a una mezcla de sal de HCl de (R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (15 mg, 0,025 mmol, 89 % pura), éster de monometilo de ácido TRANS-1,4-ciclohexanodicarboxílico (6,91 mg, 0,037 mmol) y HATU (14,10 mg, 0,037 mmol) en THF (1 ml). El vial de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante 1 h. Se añadieron éster de monometilo de ácido trans-1,4-ciclohexanodicarboxílico (6,91 mg, 0,037 mmol), HATU (14,10 mg, 0,037 mmol) y base de Hunig (0,022 ml, 0,124 mmol) adicionales. Después de otra hora a 70 °C, la mezcla se enfrió a ta. Se añadieron NaOH 1 N (1 ml) y MeOH (1 ml). Después de 1 h a ta, la mezcla se acidificó a pH 3-4 con HCl 1 N. Los disolventes orgánicos se evaporaron. El residuo se trató con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 15-75 % de B durante 15 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el producto deseado (11,8 mg, 73 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 658,2; Tiempo de retención de LC: 1,66 min (HPLC analítica Método B).

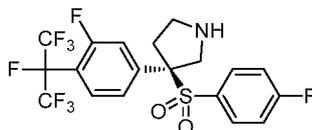
### Ejemplo 545

ácido (R)-4-(3-(3-fluoro-4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

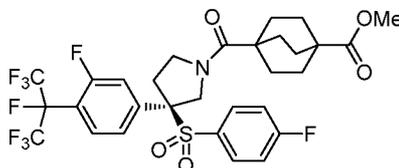
**Etapa A:** (R)-3-(3-fluoro-4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



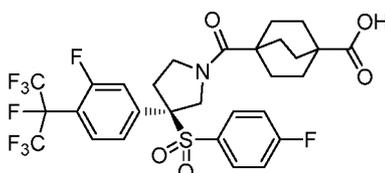
Se añadió DAST (2,036 ml, 15,41 mmol) a una suspensión agitada de (R)-3-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,757 g, 1,284 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). El vial de reacción se selló y se agitó a 60 °C durante 15 h. El análisis por LCMS mostró que el producto deseado se formó como un pico minoritario. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó cuidadosamente con MeOH (0,5 ml), se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat (¡precaución: liberación de CO<sub>2</sub>!). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-40 % en hexanos, dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (132 mg, 17 % de rendimiento). LC/MS (M-56+1): 536,0; Tiempo de retención de LC: 4,558 min (HPLC analítica Método A). También se recuperó el material de partida sin reaccionar (612 mg).

**Etapa B:** (R)-3-(3-fluoro-4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil) sulfonil)pirrolidina

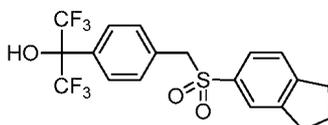
- 5 Una solución de (R)-3-(3-fluoro-4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (132 mg, 0,223 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (125 mg, 6 % sobre el peso teórico). El material se usó sin purificación, suponiendo pureza del 94 %. LC/MS (M+1): 492,0; Tiempo de retención de LC: 3,740 min (HPLC analítica Método A); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 4H), 4,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 11,6, 9,7, 7,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 2,78 (dt, J = 14,8, 9,6 Hz, 1H).

**Etapa C:** (R)-4-(3-(3-fluoro-4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

- 20 Se añadieron HATU (20,31 mg, 0,053 mmol) y DIEA (0,031 ml, 0,178 mmol) a una mezcla agitada de (R)-3-(3-fluoro-4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina, HCl (20 mg, 0,036 mmol, 94 % puro) y ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (11,34 mg, 0,053 mmol) en DMF (1 ml). El vial de reacción se selló y se agitó a ta durante 30 min y a 70 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> da el producto impuro en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (M+1): 686,2; Tiempo de retención de LC: 4,481 min (HPLC analítica Método A).

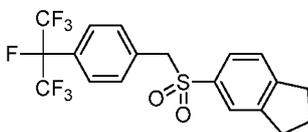
**Etapa D:** ácido (R)-4-(3-(3-fluoro-4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

- 30 Una mezcla de (R)-4-(3-(3-fluoro-4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-1-carbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo impuro, THF (1 ml), NaOH 1 N (1 ml) y THF (1 ml) se agitó a ta durante 4,5 h. La mezcla se acidificó a pH 3-4 con HCl 1 N. Los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró.
- 35 El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex LUNA 5 μ C18, 21,2 x 100 mm; Fase móvil A: MeOH:agua 10:90 con 0,1 % TFA; Fase móvil B: MeOH:agua 90:10 con 0,1 % TFA; Gradiente: 70-100 % de B durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15,1 mg, 63 % de rendimiento en 2 etapas). LC/MS (M+1): 672,5; Tiempo de retención de LC: 4,348 min (HPLC analítica Método A).

**Ejemplo 546**(3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonil)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il)metanona**Etapa A:** 2-(4-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

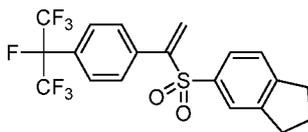
A una solución agitada de 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,063 g, 4,90 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonato sódico (1,0 g, 4,90 mmol) en tres porciones iguales (en un intervalo de 10 min). La mezcla de reacción de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto en bruto en forma de un líquido gomoso amarillo pálido (3,1 g). El producto en bruto se purificó por cromatograma ultrarrápido en columna ISCO Comb (eluyendo con 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo y se usó una columna de 40 g de sílice Red-Sep) para producir 2-(4-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexa fluoropropan-2-ol (1,0 g, 2,281 mmol, 46,6 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino blanco. LCMS: Información del método: Acquity BEH C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 µ; Tampón: acetato amónico 5 mM pH 3,5; Fase móvil A: Tampón: ACN (95:5); Fase móvil B: Tampón: ACN (5:95); Método: %B: 0 min-5 %: 1,1 min-95 %: 1,7 min-95 %; Flujo = 0,8 ML/MIN; TA = 1,15 min; 94,69 % de producto @ 220 nm; m/z = 456,1 [m+18]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,73 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,55-7,26 (m, 5H), 4,68 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,53 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,53 Hz, 2H), 2,12-1,82 (m, 2H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz): δ -74,17.

**Etapla B:** 5-((4-(perfluoropropan-2-il)encil)sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indeno

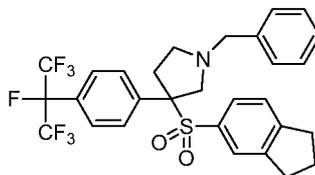


Una solución de 2-(4-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonil)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro propan-2-ol (2,1 g, 4,79 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera inerte. A la mezcla se añadió DAST (2,53 ml, 19,16 mmol) gota a gota durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara a continuación lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante otras 4 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió cuidadosamente con solución al 10 % de bicarbonato sódico (-20-25 ml). Se extrajo con DCM (2 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de un líquido gomoso amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatograma ISCO comb-flash (usando columna de sílice de 40 g red-sep y eluyendo con 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 5-((4-(perfluoropropan-2-il)encil)sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indeno (1,7 g, 3,86 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco cristalino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (d, J = 8,26 Hz, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 4,32 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H). LCMS: Información del método: Acquity BEH C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 µ; Tampón: acetato amónico 5 mM pH 3,5; Fase móvil A: Tampón: ACN (95:5); Fase móvil B: Tampón: ACN (5:95); Método: %B: 0 min-5 %: 1,1 min-95 %: 1,7 min-95 %; Flujo = 0,8 ML/MIN; TA = 1,30 min; 94,69 % de producto @ 220 nm; m/z = 458,1 [m+18].

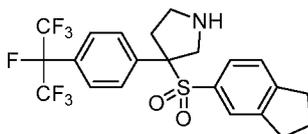
**Etapla C:** 5-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)encil)vinil)sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indeno



A una solución de 5-((4-(perfluoropropan-2-il)encil)sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indeno (1,7 g, 3,86 mmol) en DMF (15 ml) se añadió N,N,N',N'-tetrametil diaminometano (3,16 ml, 23,16 mmol) seguido de Ac<sub>2</sub>O (2,185 ml, 23,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó/diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase de acetato de etilo combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto en bruto en forma de un líquido de color rojo. El producto en bruto se purificó por cromatograma ISCO comb-flash (Usando columna de sílice de 40 g red-sep y eluyendo con 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para generar un líquido gomoso transparente de 5-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)encil)vinil)sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indeno (1,0 g, 0,884 mmol, 22,90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58-7,52 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,92 (t, J = 7,54 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz): δ -75,85, -182,90. LCMS: Información del método: Acquity BEH C18 (2,1 x 50 mm) 1,7 µ; Tampón: acetato amónico 5 mM pH 3,5; Fase móvil A: Tampón: ACN (95:5); Fase móvil B: Tampón: ACN (5:95); Método: %B: 0 min-5 %: 1,1 min-95 %: 1,7 min-95 %; Flujo = 0,8 ML/MIN; TA = 1,35 min; 94,69 % de producto @ 220 nm; m/z = 470,1 [m+18].

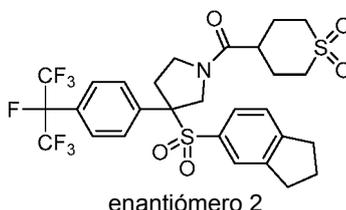
**Etapa D:** 1-bencil-3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

- 5 A una solución de 5-((1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)vinil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indeno (0,6 g, 1,326 mmol) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (0,679 ml, 2,65 mmol) en DCM (50 ml) se añadió solución 2M de ácido trifluoroacético (4,09  $\mu$ l, 0,053 mmol) en DCM a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada al 10 % de bicarbonato sódico (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se separó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en rotavapor para obtener un producto en bruto en forma de un líquido gomoso amarillo pálido. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando cromatograma ISCO comb flash (usando columna de sílice de 24 g Red-sep y eluyendo con 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener sólidos de color blanco de 1-bencil-3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (0,55 g, 0,892 mmol, 67,3 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,17 (m, 9H), 7,12 (s, 2H), 3,83-3,59 (m, 3H), 3,30 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,13-2,88 (m, 4H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 2H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz):  $\delta$  -75,67, -182,80. LCMS: Información del método: Acquity BEH C18 (2,1 x 50 mm)1,7  $\mu$ ; Tampón: acetato amónico 5 mM pH 3,5; Fase móvil A: Tampón: ACN (95:5); Fase móvil B: Tampón: ACN (5:95); Método: %B: 0 min-5 %: 1,1 min-95 %: 1,7 min-95 %; Flujo = 0,8 ML/MIN; TA = 1,44 min; 94,69 % de producto @ 220 nm; m/z = 586,2 [m+1].

**Etapa E:** 3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina

- 25 A una solución en ácido acético (15 ml) de 1-bencil-3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (0,55 g, 0,892 mmol) se añadió Pd/C (20 mg, 0,019 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (globo, presión atmosférica) durante 1 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con ácido acético (2 x 15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Después de concentración de las fracciones se obtuvo en forma de un líquido incoloro gomoso. El residuo gomoso obtenido de ese modo se disolvió en acetonitrilo (2 ml), se añadió HCl 1N (10 ml). La mezcla se liofilizó finalmente para producir sólidos de color blanco de 3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina.HCl (0,325 g, 0,605 mmol, 67,8 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,60 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,29 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,91 (t, J = 7,53 Hz, 2H), 2,76-2,61 (m, 3H), 2,07-1,88 (m, 2H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz):  $\delta$  -75,13, -182,04. Pureza por HPLC: Información del método: Fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua: Acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: Acetonitrilo: 0,05 % de TFA en agua pH 2,5 (95:5); FLUJO: 1 ml/min. XBridge-Fenil (150 X4,6 mm) 3,5 micrómetros; TR = 9,39 min, pureza 99,45 % @ 220 nm. Sunfire C18 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm: TR = 8,06 min; pureza 99,79 % @ 220 nm. LCMS: Información del método: Columna Kinetex XB-C18 (75X3 mm-2,6  $\mu$ m); Fase móvil A: NH<sub>4</sub>COOH 10 mM en agua: ACN (98:02); Fase móvil B: NH<sub>4</sub>COOH 10 mM en agua:ACN (02:98); Flujo = 1 ml/min; TR = 3,46 min, 98,76 % de producto @ 220 nm; EM (ES): m/z = 496,0[M+1].

- Los dos enantiómeros se separaron con una columna quiral SFC Cellulose-4 para dar el enantiómero 1 (primer pico retirado de la columna, 104 mg) y el enantiómero 2 (segundo pico retirado de la columna, 93 mg).

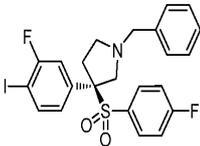
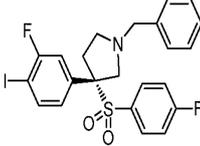
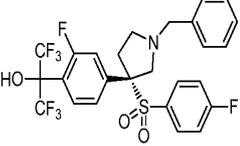
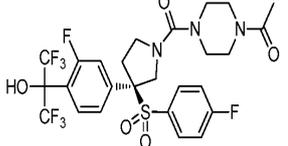
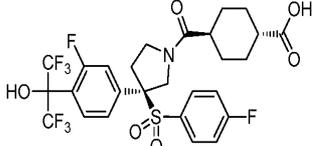
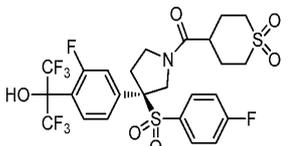
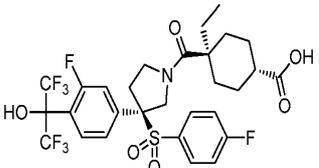
**Etapa F:** 3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanona

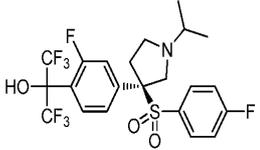
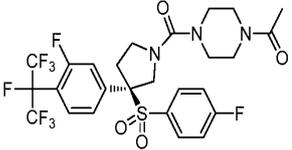
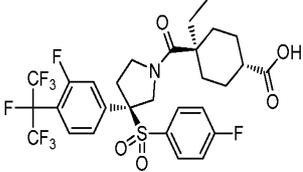
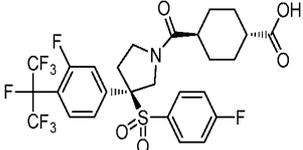
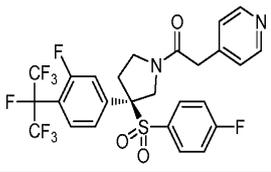
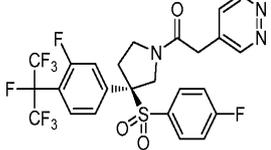
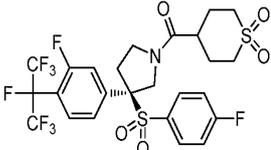
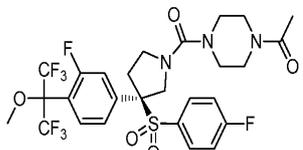
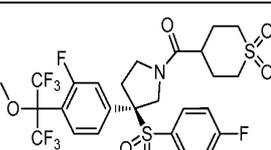
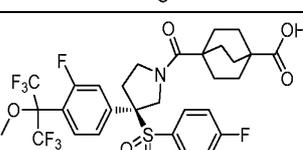
Se añadió DIEA (0,026 ml, 0,151 mmol) a una mezcla agitada del enantiómero 2 de 3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl)-3-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)pirrolidina (15 mg, 0,030 mmol), 1,1-dióxido de ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (13,49 mg, 0,076 mmol) y HATU (28,8 mg, 0,076 mmol) en THF (1 ml). El vial de reacción se selló, se agitó a 70 °C durante 1 h y se concentró. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo: agua 5:95 con 0,1 % ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo: agua 95:5 con 0,1 % ácido trifluoroacético; Gradiente: 30-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el producto deseado (11,6 mg, 58 % de rendimiento). LC/MS (M+1): 656,2; Tiempo de retención de LC: 2,10 min (HPLC analítica Método B).

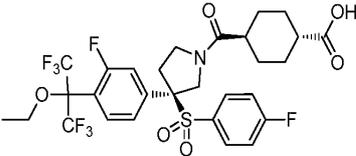
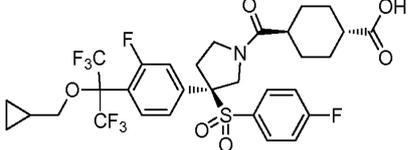
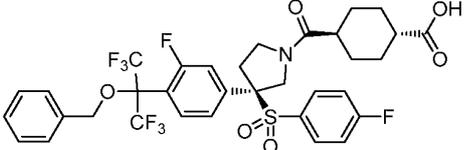
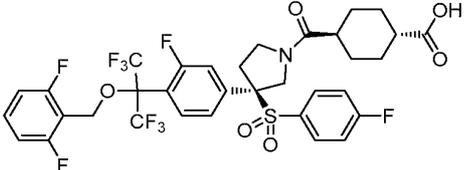
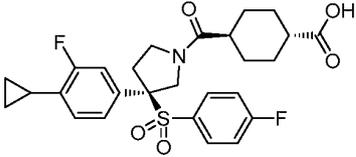
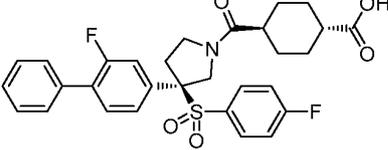
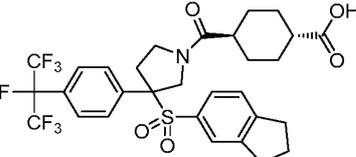
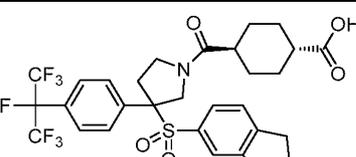
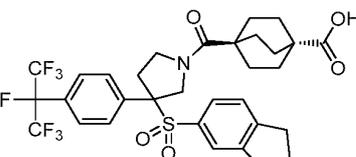
Los Ejemplos de la siguiente **TABLA 10** se prepararon de la misma forma que se ha perfilado en los ejemplos anteriores.

15

**Tabla 10**

Ej. Nº	Estructura	MS (M+1)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	Método de HPLC
547		540,0	3,390	A
548		540,0	3,401	A
549		580,1	3,631	A
550		644,3	1,62	B
551		644,3	1,38	B
552		650,3	1,65	B
553		672,3	1,66	B

554		532,6	3,388	A
555		646,2	1,89	B
556		674,2	4,375	A
557		646,1	1,66	B
558		611,1	1,94	B
559		612,1	1,84	B
560		652,1	4,236	A
561		658,3	1,86	B
562		664,4	4,021	A
563		684,2	1,85	B

564		672,3	1,74	B
565		698,2	1,83	B
566		734,2	1,92	B
567		770,2	1,89	B
568		518,2	1,38	B
569		554,2	1,52	B
570	 enantiómero 1	650,3	4,383	A
571	 enantiómero 2	650,2	4,390	A
572	 enantiómero 2	676,3	2,01	B

Ensayo general de unión de ROR $\gamma$  SPA

La unión de ligandos potenciales a ROR $\gamma$  se mide mediante competición con [ $^3$ H] 25-hidroxicolesterol (Perkin Elmer NET674250UC) usando un ensayo de unión de proximidad de centelleo (SPA). El dominio de unión de ligando de ROR $\gamma$  humano (A262-S507) con una etiqueta His N-terminal se expresa en *E. coli* y se purifica usando cromatografía de afinidad de níquel. Se incuban 15  $\mu$ g/pocillo de ROR $\gamma$  (A262-S507) con el compuesto de ensayo a concentraciones variables en dilución seriada 3 veces, con concentraciones finales que varían de 16,6  $\mu$ M a 0,28 nM durante 10 min a temperatura ambiente en tampón PBS (Invitrogen n.º 14190-144) que contiene 0,5 % de BSA exenta de ácidos grasos (Gemini Bio-Products, n.º Cat. 700-107P) y 0,1 % de glicerol (Sigma n.º Cat G5516). Después se añade [ $^3$ H] 25-hidroxicolesterol 10 nM, y la reacción se incuba durante 10 min. Se añaden 10 mg/ml de perlas de PVT con etiqueta de cobre-His (Perkin Elmer n.º cat RPNQ0095), y la mezcla se incuba durante 60 min. La reacción se lee en un lector de placas de centelleo TopCount Microplate (Perkin Elmer). Los datos de competición del compuesto de ensayo en un intervalo de concentraciones se representaron como el porcentaje de inhibición de radioligando unido específicamente en ausencia del compuesto de ensayo (porcentaje de la señal total). Después de la corrección para unión no específica, se determinaron los valores de CI<sub>50</sub>. El valor de CI<sub>50</sub> se define como la concentración del compuesto de ensayo necesaria para reducir la unión específica de [ $^3$ H] 25-hidroxicolesterol en un 50 % y se calcula usando la ecuación logística de cuatro parámetros para ajustar los datos normalizados.

A continuación se proporcionan los valores de CI<sub>50</sub> de algunos de los compuestos de la invención en el ensayo de unión de ROR $\gamma$ .

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de unión a ROR $\gamma$ , $\mu$ M
1	2,753
2	1,947
3	0,035
4	0,227
5	0,194
6	0,704
7	0,103
8	0,047
9	0,048
10	0,059
11	0,142
12	0,044
13	0,289
14	0,149
15	0,129
16	0,079
17	0,074
18	0,129
19	0,058
20	0,068
21	0,149
22	0,106
23	0,071
24	0,050
25	0,031
26	0,114
27	0,951
28	1,876
29	0,217
30	0,031
31	0,120
32	2,156
33	0,503
34	0,021

ES 2 669 208 T3

35	0,227
36	0,213
37	0,360
38	4,991
39	0,072
40	0,050
41	0,046
42	0,049
43	0,945
44	0,460
45	1,222
46	0,925
47	2,931
48	0,317
49	0,281
50	0,114
51	0,234
52	0,096
53	0,027
54	1,702
55	0,046
56	0,052
57	0,085
58	0,091
59	3,904
60	0,485
61	0,054
62	0,169
63	0,204
64	0,615
65	0,381
66	0,148
67	0,079
68	0,151
69	1,558
70	0,674
71	0,249
72	0,173
73	0,125
74	0,231
75	0,113
76	0,135
77	0,037
78	0,141
79	0,166
80	0,230
81	0,456
82	0,245
83	4,819
84	0,031
85	0,223

ES 2 669 208 T3

86	0,785
87	1,414
88	0,934
89	0,355
90	0,958
91	0,843
92	0,173
93	0,645
94	0,063
95	0,049
96	0,151
97	0,190
98	0,545
99	0,059
100	0,758
101	0,017
102	0,074
103	0,148
104	0,048
105	0,059
106	0,049
107	0,111
108	0,053
109	0,051
110	0,559
111	0,287
112	0,055
113	0,287
114	0,033
115	0,040
116	0,032
117	0,016
118	0,870
119	0,042
120	0,141
121	0,119
122	0,192
123	0,024
124	0,051
125	0,106
126	0,076
127	0,035
128	0,047
129	0,041
130	0,365
131	0,172
132	0,097
133	0,150
134	0,092
135	0,461
136	0,152

ES 2 669 208 T3

137	0,036
138	0,052
139	0,142
140	0,116
141	0,073
142	0,074
143	1,359
144	0,060
145	0,074
146	0,140
147	0,069
148	0,032
149	0,032
150	0,157
151	0,121
152	0,090
153	0,241
154	0,042
155	0,055
156	0,071
157	0,121
158	0,174
159	0,142
160	0,085
161	0,141
162	0,960
163	0,311
164	0,195
165	0,612
166	1,604
167	0,136
168	0,120
169	0,078
170	0,358
171	0,141
172	0,222
173	0,471
174	0,040
175	0,133
176	0,267
177	0,221
178	0,057
179	0,202
180	0,106
181	0,056
182	0,079
183	0,104
184	0,140
185	0,041
186	0,055
187	0,051

ES 2 669 208 T3

188	0,151
189	0,071
190	0,230
191	0,179
192	0,531
193	0,046
194	0,221
195	0,028
196	0,137
197	0,182
198	0,209
199	0,133
200	0,171
201	0,060
202	0,032
203	0,130
204	0,101
205	0,089
206	0,056
207	0,437
208	0,033
209	0,264
210	0,216
211	0,075
212	0,119
213	0,087
214	0,032
215	0,292
216	0,128
217	0,194
218	0,116
219	0,096
220	0,034
221	0,133
222	0,044
223	0,155
224	0,018
225	2,558
226	0,394
227	0,089
228	0,065
229	0,047
230	0,012
231	0,023
232	0,030
233	0,039
234	0,046
235	0,066
236	0,032
237	0,031
238	0,378

ES 2 669 208 T3

239	0,164
240	0,152
241	0,262
242	0,046
243	0,052
244	0,107
245	0,144
246	0,090
247	0,024
248	0,026
249	1,316
250	0,108
251	0,048
252	0,080
253	0,787
254	0,172
255	0,206
256	0,132
257	0,067
258	0,710
259	0,620
260	0,039
261	0,044
262	0,080
263	0,065
264	0,658
265	0,102
266	0,115
267	0,113
268	0,202
269	0,028
270	0,111
271	0,016
272	0,044
273	0,058
274	0,398
275	0,032
276	0,233
277	0,075
278	0,065
279	0,095
280	0,027
281	0,047
282	0,069
283	0,076
284	0,035
285	0,923
286	0,292
287	0,026
288	0,073
289	0,047

ES 2 669 208 T3

290	0,111
291	0,039
292	0,233
293	0,026
294	0,025
295	0,033
296	0,049
297	0,096
298	0,147
299	1,449
300	0,133
301	0,051
302	1,388
303	0,815
304	0,231
305	0,054
306	0,279
307	0,099
308	0,039
309	0,038
310	0,051
311	0,050
312	0,076
313	0,121
314	0,078
315	0,135
316	0,047
317	0,168
318	0,072
319	0,177
320	0,263
321	0,396
322	0,106
323	0,383
324	0,169
325	0,084
326	0,254
327	0,707
328	0,073
329	0,093
330	0,188
331	0,075
332	0,081
333	0,221
334	0,181
335	0,166
336	0,211
337	0,054
338	0,078
339	0,075
340	0,056

ES 2 669 208 T3

341	0,155
342	0,153
343	0,041
344	0,070
345	0,206
346	0,446
347	0,216
348	0,096
349	0,074
350	0,243
351	0,155
352	0,220
353	0,187
354	0,102
355	0,046
356	0,044
357	0,182
358	0,208
359	0,295
360	0,086
361	0,196
362	0,365
363	0,115
364	1,300
365	0,079
366	0,048
367	3,443
368	0,024
369	1,819
370	0,080
371	0,068
372	0,553
373	0,061
374	0,041
375	0,051
376	0,071
377	0,069
378	0,079
379	0,044
380	0,186
381	0,171
382	0,057
383	1,599
384	0,370
385	0,024
386	0,043
387	0,028
388	0,311
389	0,323
390	0,080
391	1,435

ES 2 669 208 T3

392	0,060
393	0,142
394	2,393
395	2,816
396	0,171
397	1,344
398	0,106
399	0,082
400	0,159
401	0,109
402	0,051
403	0,040
404	1,283
405	1,265
406	0,259
407	0,066
408	0,955
409	0,080
410	0,089
411	1,186
412	0,266
413	0,320
414	0,062
415	0,092
416	0,079
417	0,121
418	0,074
419	0,055
420	4,621
421	0,166
422	0,110
423	0,426
424	0,140
425	0,053
426	0,514
427	0,066
428	0,292
429	0,338
430	3,771
431	4,222
432	1,860
433	0,310
434	0,670
435	0,107
436	0,254
437	0,072
438	0,609
439	0,174
440	0,583
441	2,356
442	0,225

ES 2 669 208 T3

443	0,088
444	0,220
445	0,047
446	0,051
447	0,606
448	1,288
449	1,526
450	2,390
451	0,825
452	0,086
453	0,152
454	0,405
455	0,103
456	0,059
457	0,043
458	0,074
459	0,109
460	0,079
461	0,270
462	0,109
463	0,115
464	0,184
465	0,058
466	1,048
467	0,471
468	0,117
469	0,135
470	0,939
471	2,543
472	0,143
473	0,074
474	0,083
475	2,452
476	0,074
477	0,286
478	0,072
479	3,228
480	0,116
481	2,705
482	0,082
483	0,186
484	0,155
485	0,054
486	2,025
487	0,293
488	3,718
489	0,058
490	0,133
491	3,665
492	2,054
493	0,460

ES 2 669 208 T3

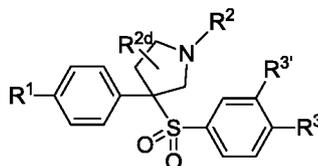
494	0,095
495	3,918
496	0,064
497	0,065
498	0,137
499	0,054
500	0,067
501	0,041
502	0,029
503	3,373
504	0,035
505	1,727
506	0,122
507	0,158
508	1,338
509	0,167
510	0,457
511	0,187
512	1,085
513	1,697
514	0,052
515	3,780
516	0,184
517	0,191
518	0,584
519	0,139
520	0,109
521	0,129
522	0,175
523	0,347
524	0,134
525	1,440
526	0,056
527	0,245
528	0,818
529	0,185
530	0,130
531	0,059
532	0,579
533	0,075
534	0,246
535	0,227
536	0,117
537	0,571
538	2,780
539	0,307
540	0,687
541	0,288
542	0,080
543	0,059
544	0,142

ES 2 669 208 T3

545	0,056
546	0,202
547	1,137
548	2,524
549	1,893
550	0,040
551	0,195
552	0,101
553	0,091
554	0,915
555	0,081
556	0,066
557	0,051
558	0,066
559	0,131
560	0,059
561	0,050
562	0,046
563	0,068
564	0,145
565	0,185
566	0,256
567	0,188
568	0,095
569	0,092
570	1,177
571	0,068
572	0,211

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula



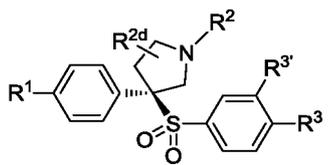
5

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

- 10  $R^1$  es halo, fenilo sustituido con 0-3  $R^{1a}$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^{1a}$ ;  
 $R^{1a}$  es, independientemente en cada aparición, hidrógeno,  $CF_3$ , halo, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , -  
 $(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$  y  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^a$   
 $R^2$  es hidrógeno,  $SO_2R^{2c}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^{2a}$ ,  $CO_2R^{2b}$ ,  $-C(O)R^{2d}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{11}$ ; o un heterociclo de  
 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$   
 sustituido con 0-3  $R^a$ ;  
 15  $R^{2a}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ ;  
 $R^{2b}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$  (Me, Et, tBu), cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , -  
 $(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados  
 entre N, O y  $S(O)_p$  sustituido con 0-3  $R^a$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^a$ ;  
 $R^{2c}$  es independientemente en cada aparición hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alqueniilo  $C_{2-6}$   
 20 sustituido con 0-3  $R^a$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido con 0-3  $R^a$  o un  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -  
 heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$ , sustituido con 0-  
 3  $R^a$ ;  
 $R^{2d}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^d$  (Me), haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  
 $C(O)NR^{11}R^{11}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R^d$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-2  $R^a$  o heterociclo de 4-10  
 25 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$ , sustituido con 0-3  $R^a$ ;  
 $R^{2e}$  y  $R^{2f}$  son, independientemente en cada aparición, hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^3$  y  $R^{3'}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo,  $N_3$ , CN,  $OR^{3b}$ ,  $-NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  
 $N$ (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^{3a}$  y cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-3  $R^{3a}$ ;  
 $R^{3a}$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -  
 30  $OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ , -  
 $(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ , -  
 $NR^bS(O)_pR^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alquiniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-  
 3  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3  $R^a$ , o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de  
 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$   
 sustituido con 0-3  $R^a$ ; y  
 35  $R^{3b}$  es, independientemente en cada aparición, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$  o fenilo sustituido con  
 0-3  $R^a$ ;  
 $R^{11}$  es, independientemente en cada aparición, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ ,  $CF_3$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$   
 sustituido con 0-3  $R^f$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^d$  o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que  
 40 comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y  $S(O)_p$  sustituido con 0-3  $R^d$ ;  
 o un  $R^{11}$  y un segundo  $R^{11}$ , ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo  
 que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$  sustituido con 0-3  $R^d$ ;  
 $R^a$  es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ , -  
 $(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ , -  
 45  $(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ , -  
 $NR^bS(O)_pR^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^a$ , alquiniilo  $C_{2-6}$   
 sustituido con 0-3  $R^a$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 3-14 miembros o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que  
 comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$  sustituido con 0-3  $R^f$ ;  
 $R^b$  es, independientemente en cada aparición, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^d$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  
 50 cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R^d$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de  
 carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y  $S(O)_p$  sustituido con 0-3  $R^f$  o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -carbociclo de 6-  
 10 miembros sustituido con 0-3  $R^d$ ;  
 $R^c$  es, independientemente en cada aparición, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$   
 sustituido con 0-3  $R^f$  o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^f$ ;  
 55  $R^d$  es, independientemente en cada aparición, hidrógeno, =O, halo,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-OR^e$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -  
 $C(O)R^c$ ,  $-NR^eR^e$ ,  $-NR^eC(O)OR^c$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $-NR^eC(O)R^c$ ,  $CO_2R^c$ ,  $-NR^eSO_2R^c$ ,  $SO_2R^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  
 0-3  $R^f$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R^f$ ,  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^f$  o  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -heterociclo de 5-  
 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$  sustituido  
 con 0-3  $R^f$ ;  
 60  $R^e$ , independientemente en cada aparición, se selecciona entre hidrógeno,  $C(O)NR^fR^f$ , alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  
 $C_{3-6}$  y  $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -fenilo sustituido con 0-3  $R^f$ ;

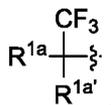
R<sup>f</sup> es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CF<sub>3</sub> u O(alquilo C<sub>1-6</sub>);  
 o R<sup>f</sup> es, independientemente en cada aparición, un -(CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>)<sub>r</sub>-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, fenilo o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> u O(alquilo C<sub>1-6</sub>);  
 p y q, independientemente en cada caso, son 0, 1 o 2; y  
 r es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

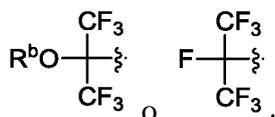


o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

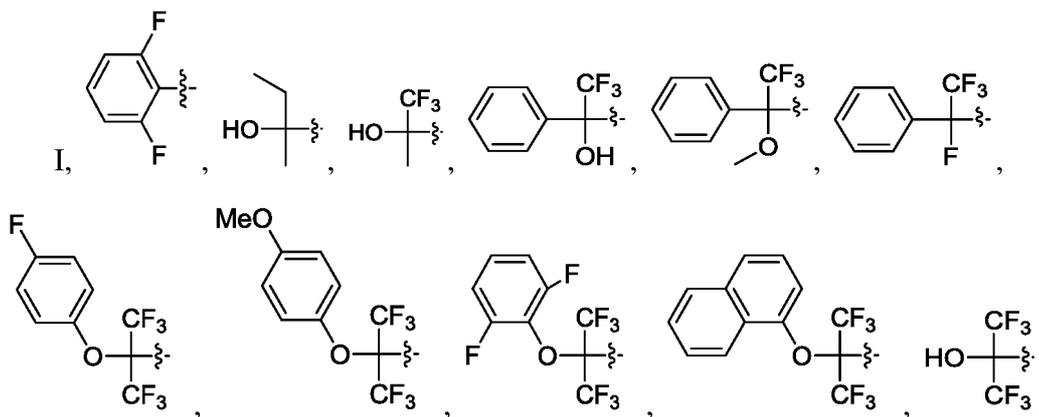
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

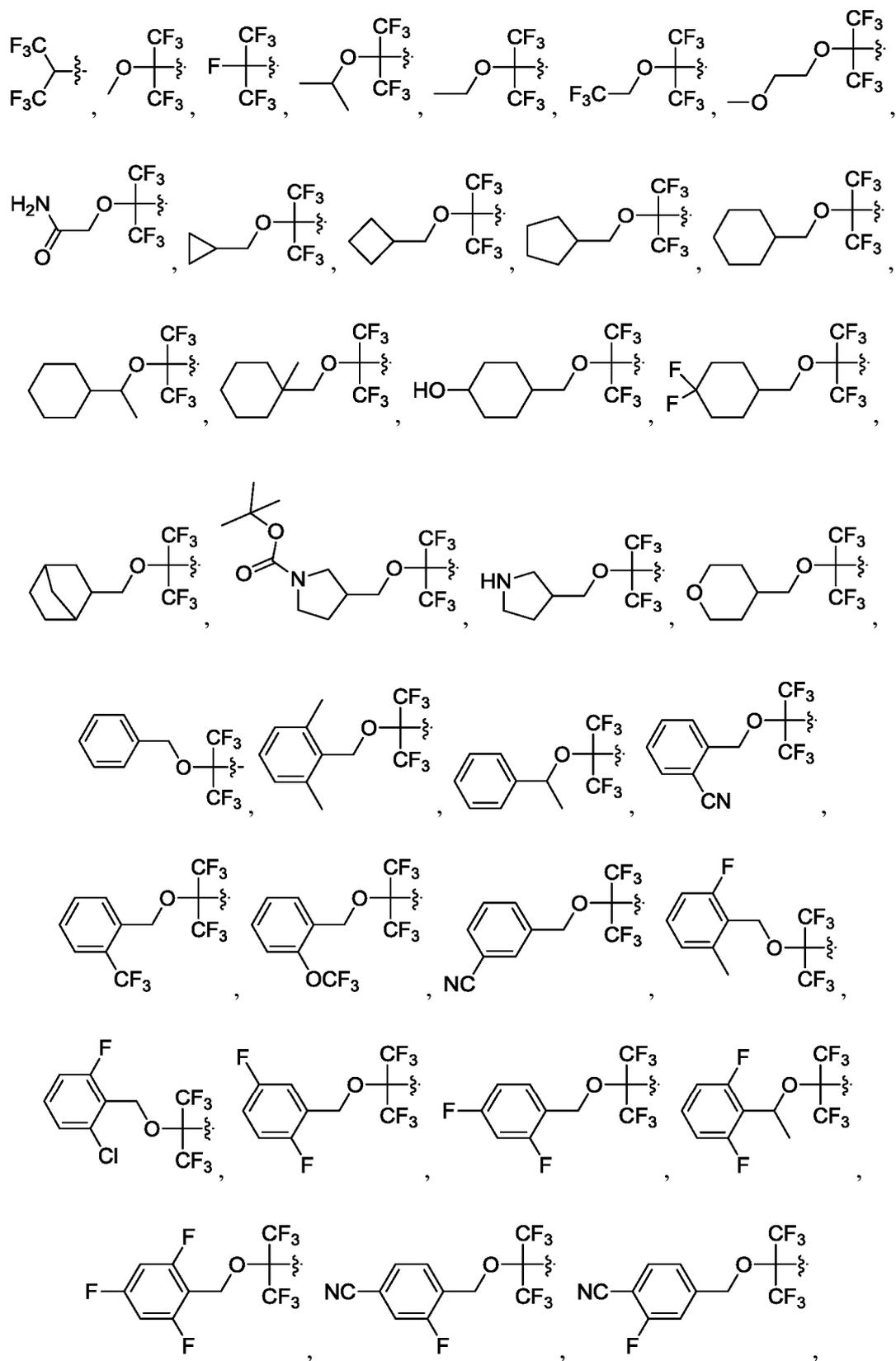


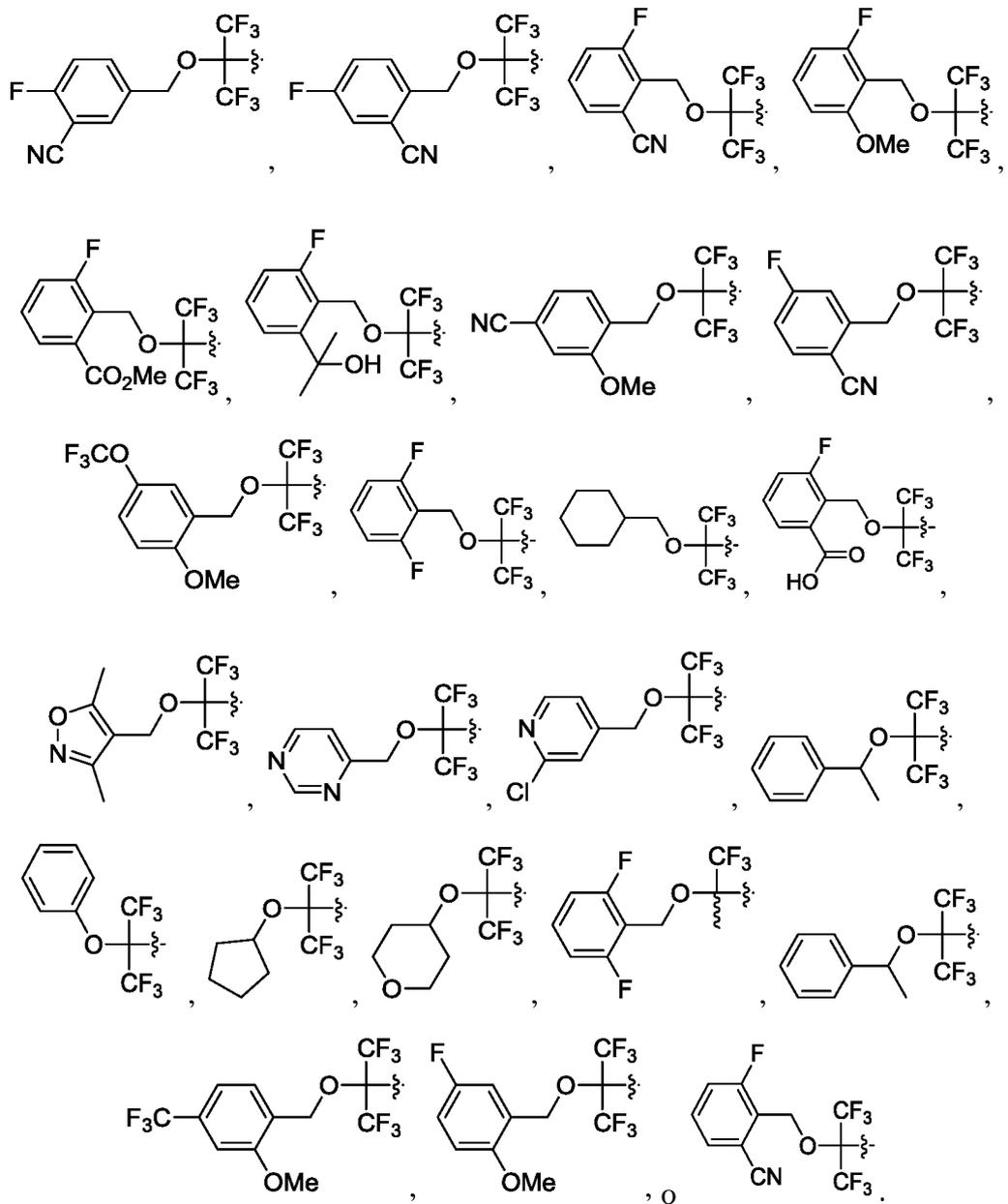
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es



5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es

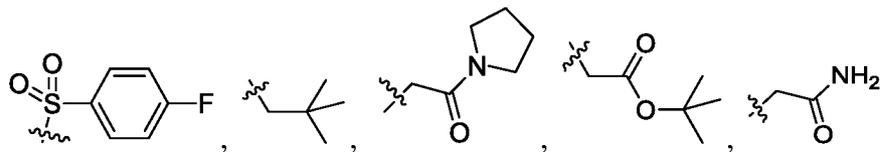


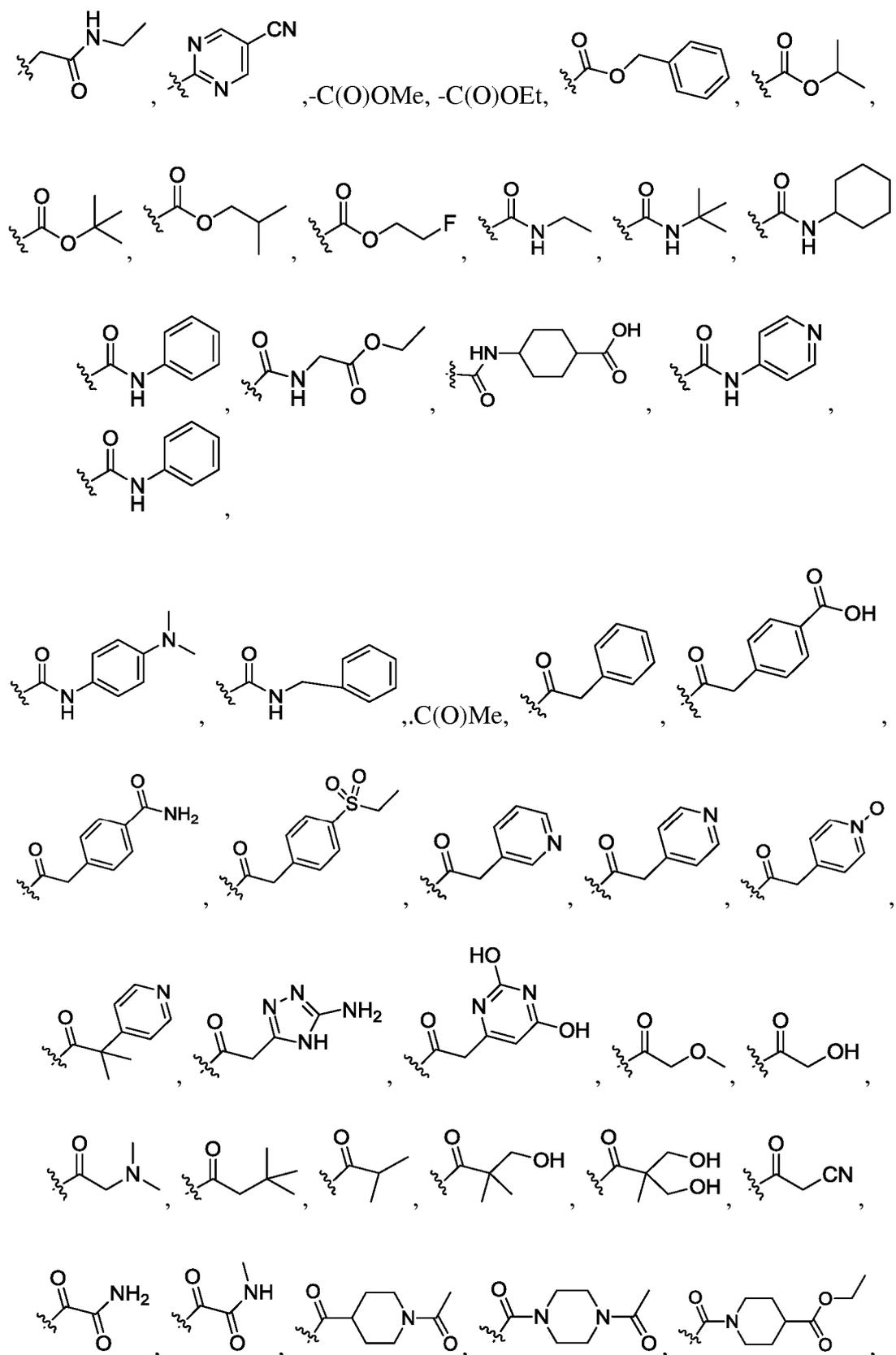


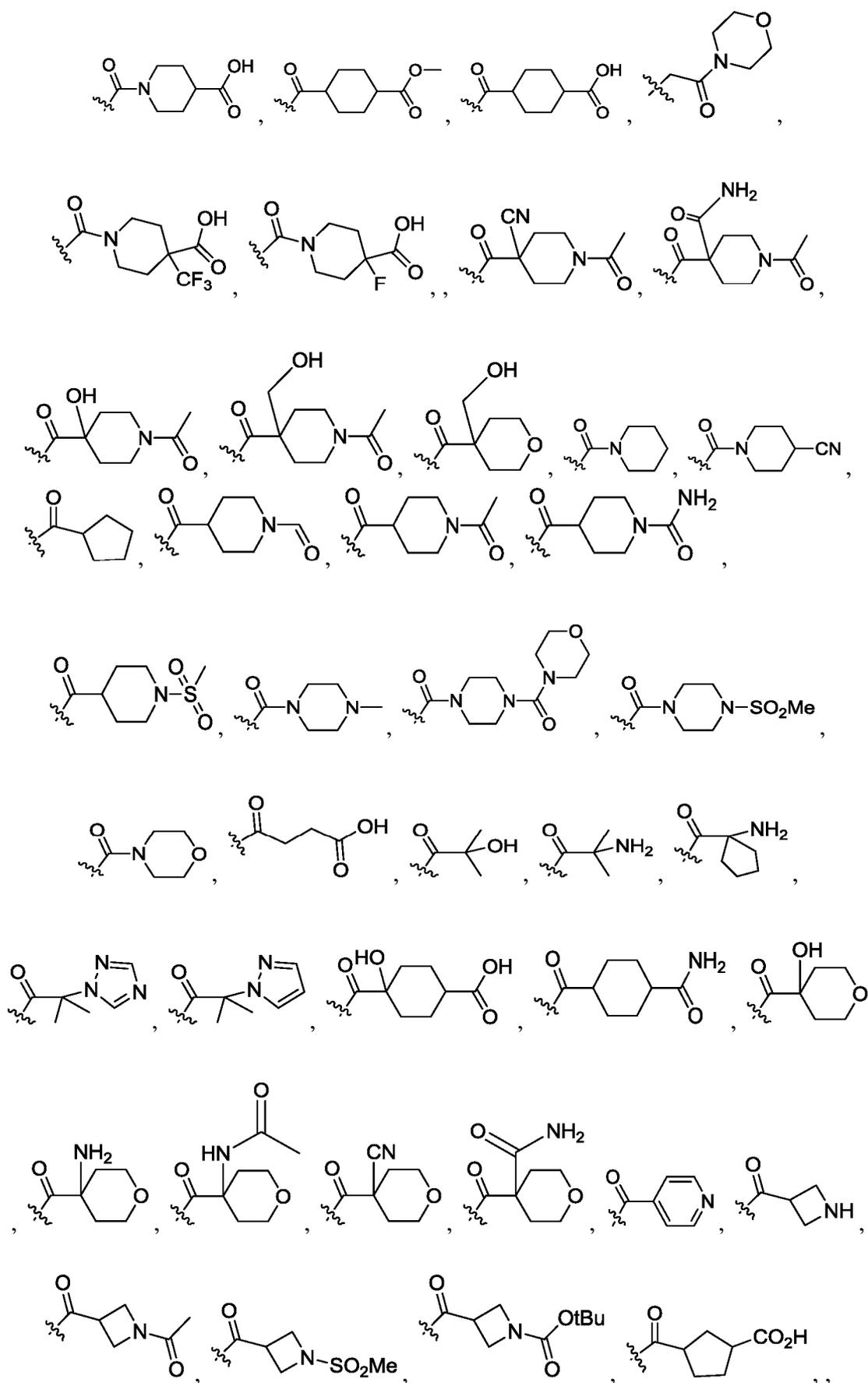


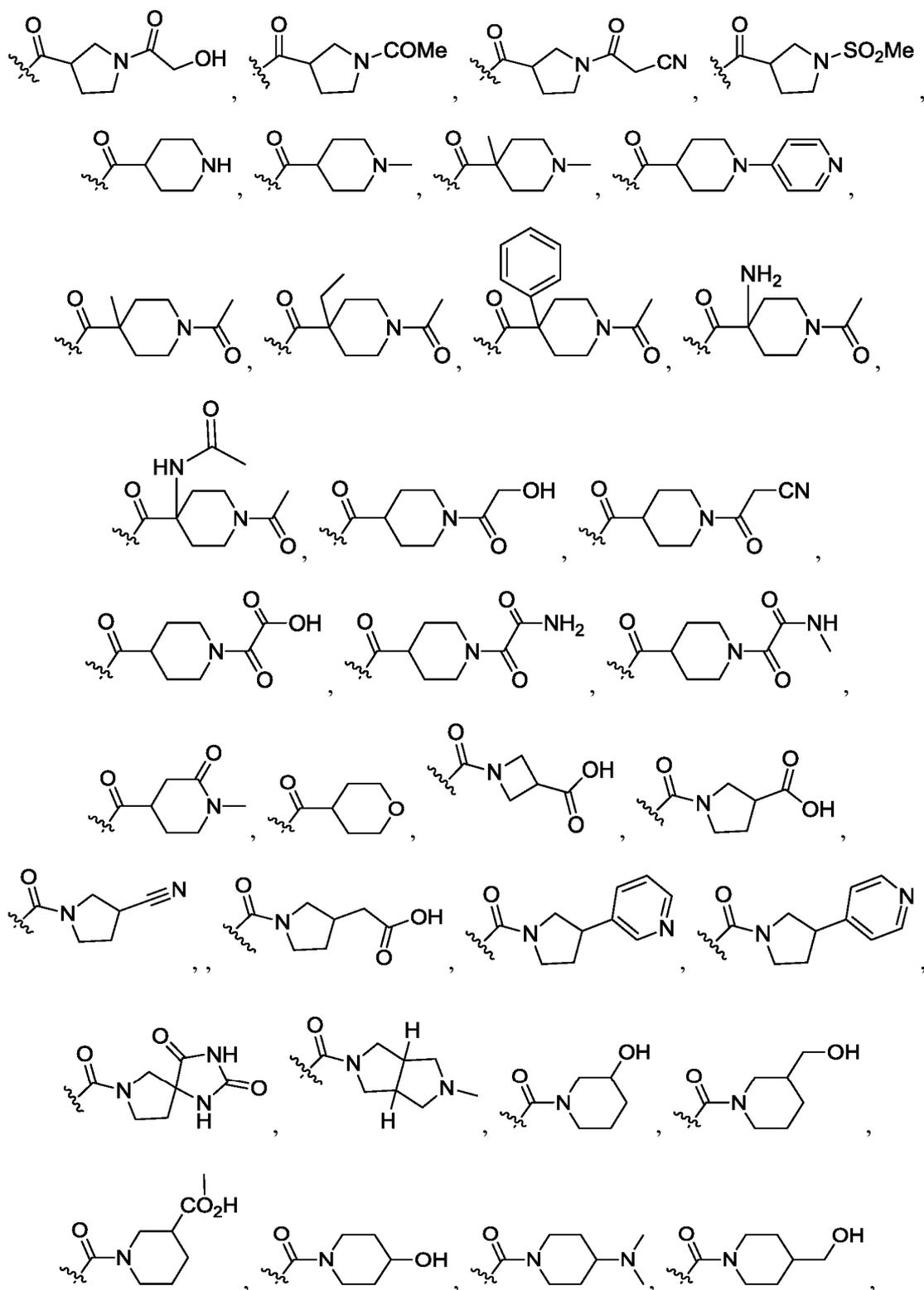
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -C(O)R<sup>2d</sup> o C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es: H, -SO<sub>2</sub>Me,

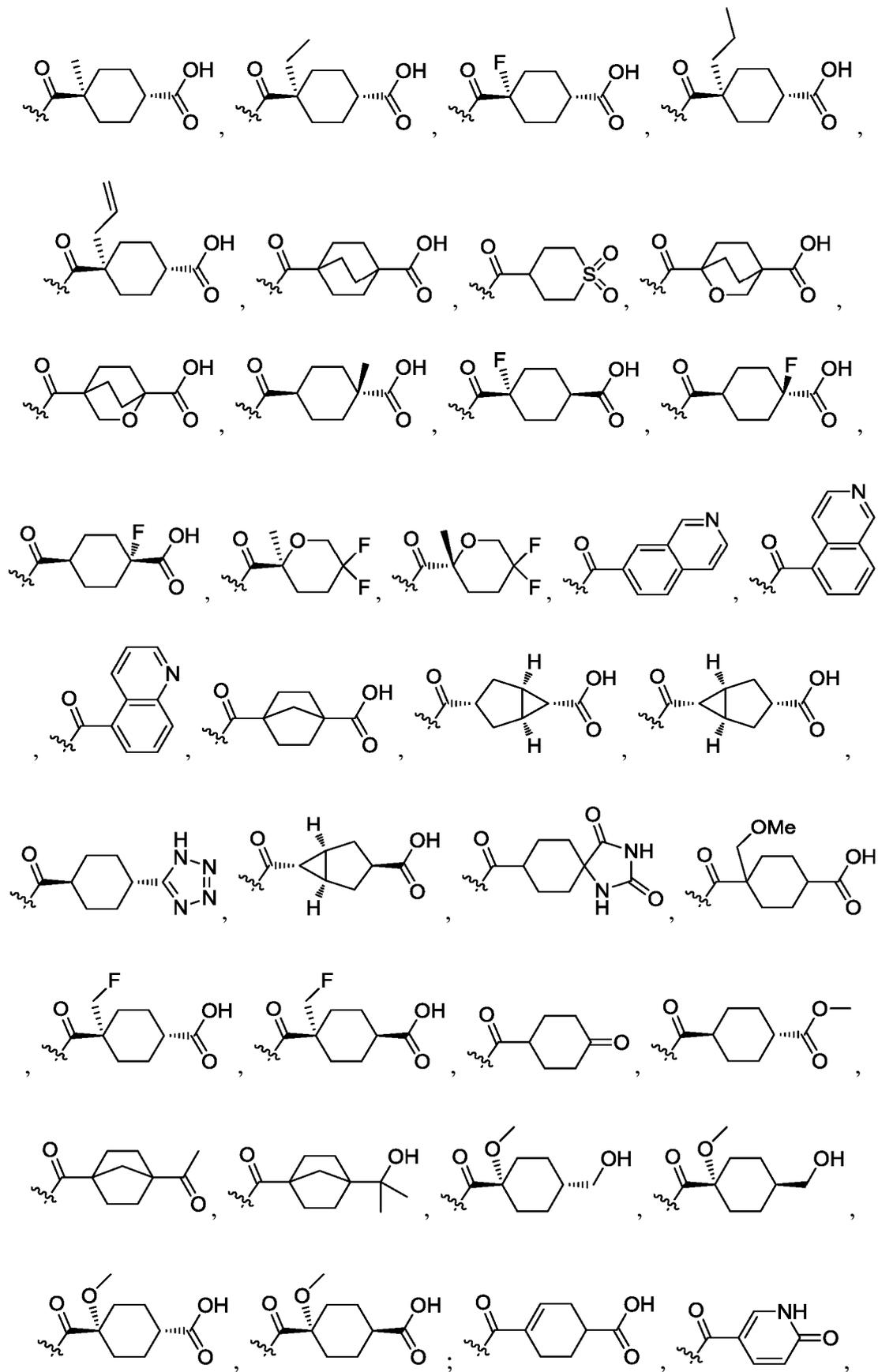


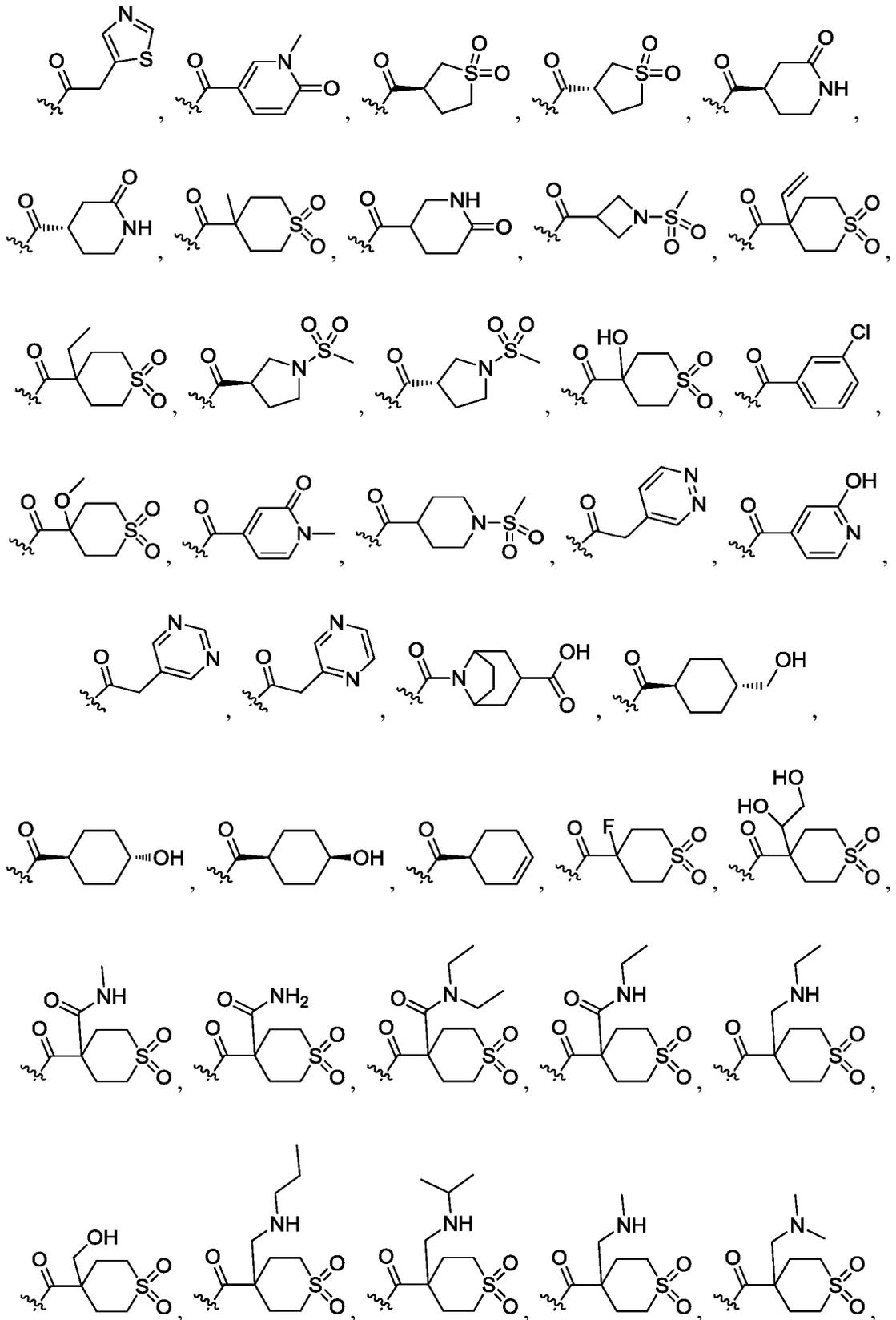


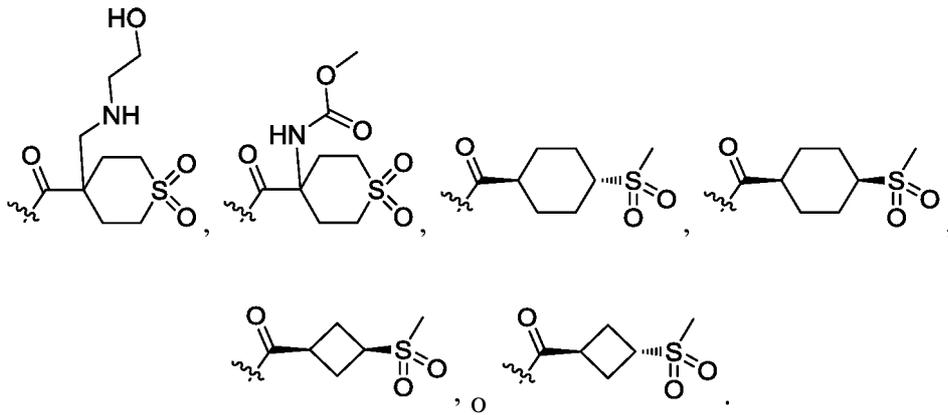








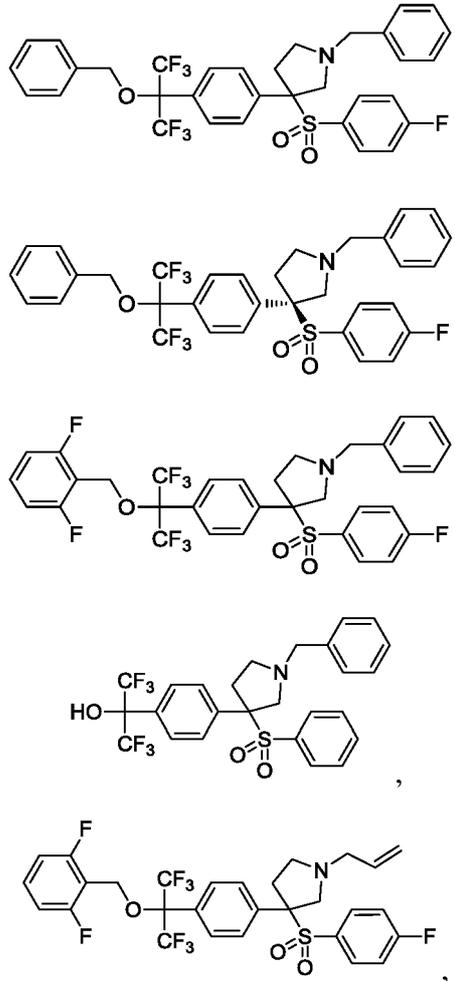


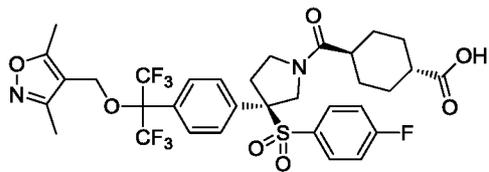
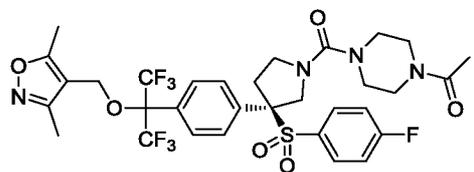
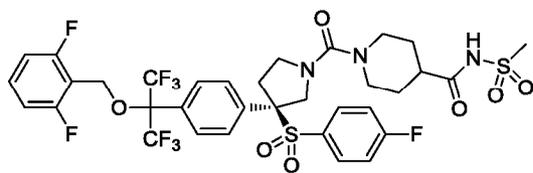
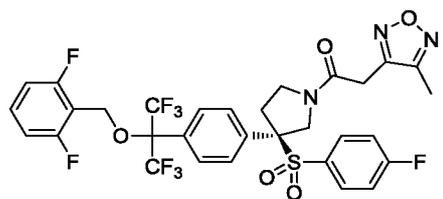
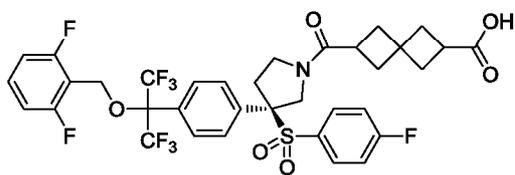
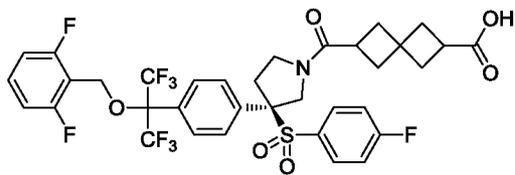
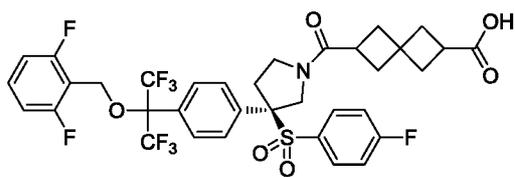


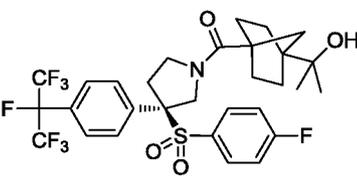
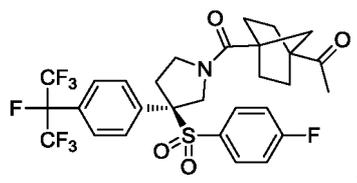
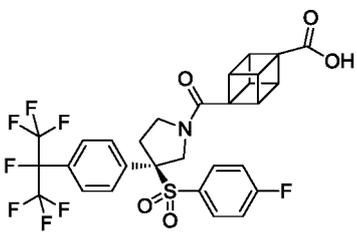
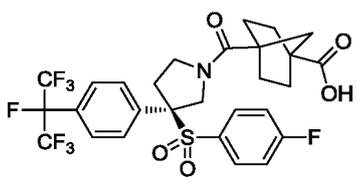
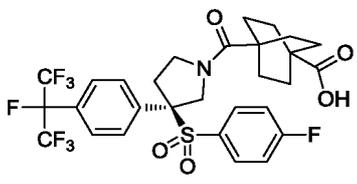
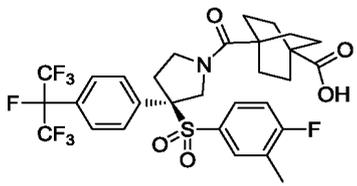
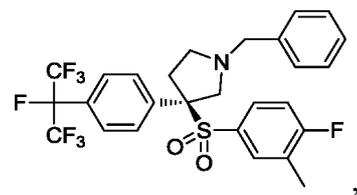
5 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que  $R^3$  y  $R^{3'}$  son, independientemente, hidrógeno, halo,  $N_3$ , CN, -O(fenilo),  $-NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ , alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

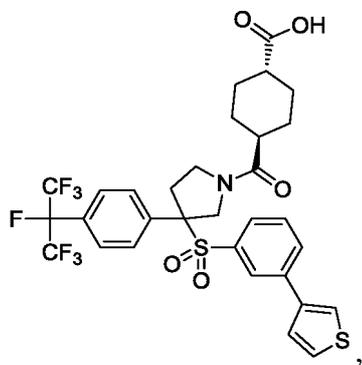
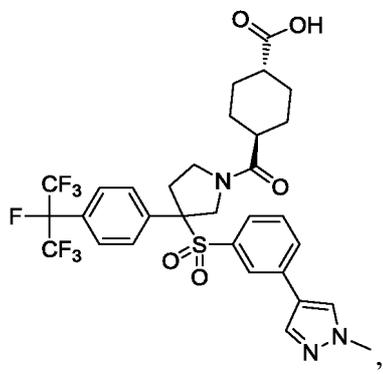
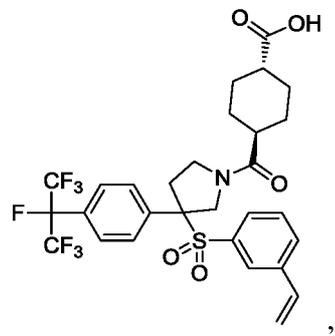
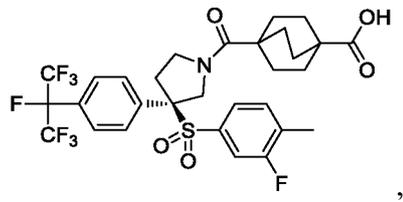
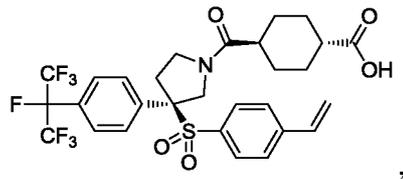
9. Un compuesto que tiene la fórmula

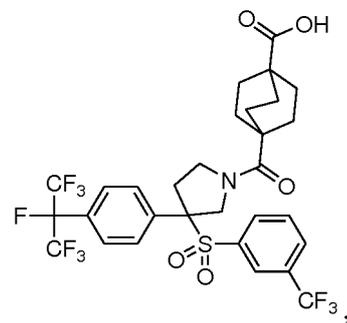
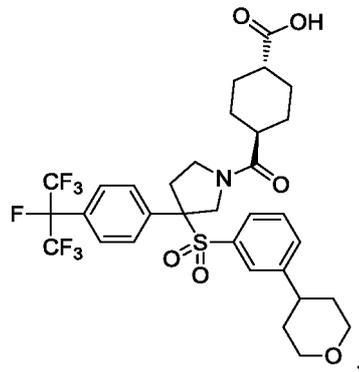
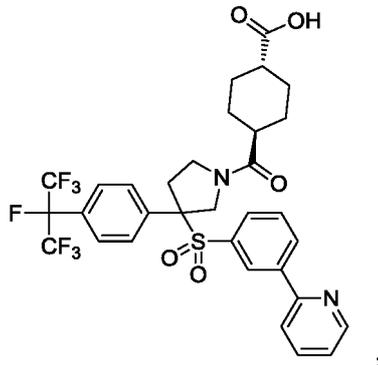
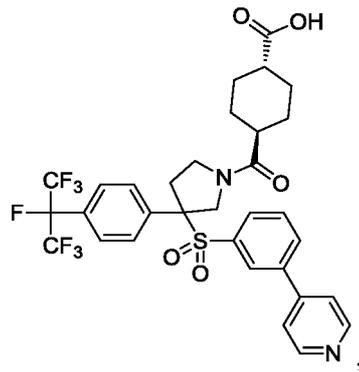
10

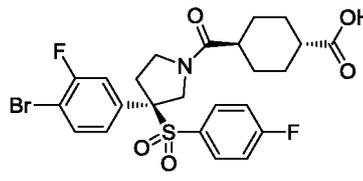
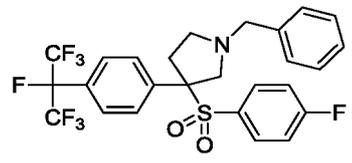
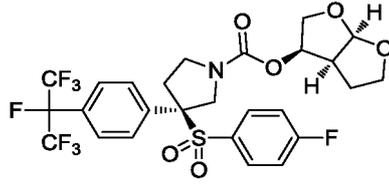
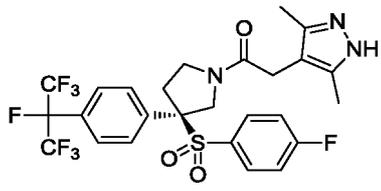


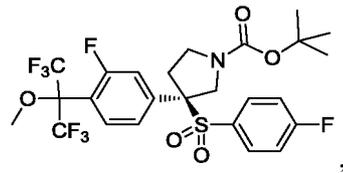
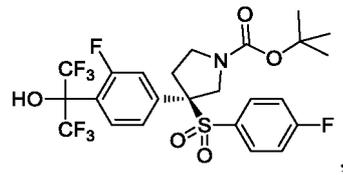
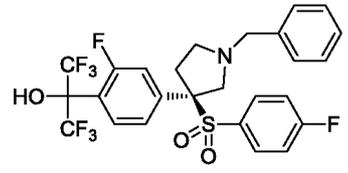
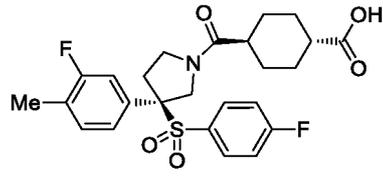


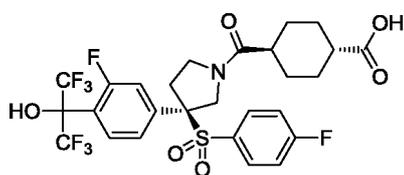
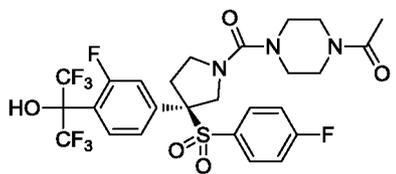
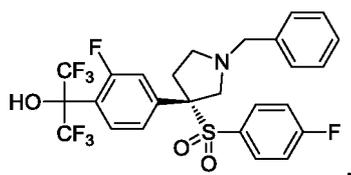
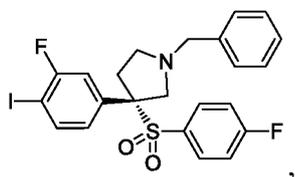
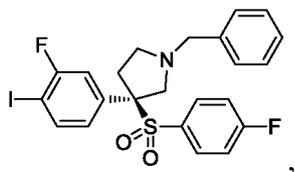
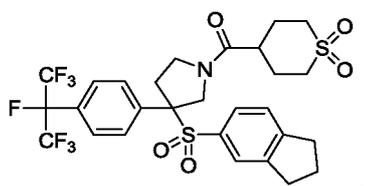
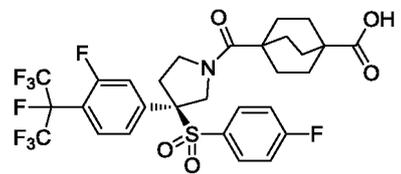
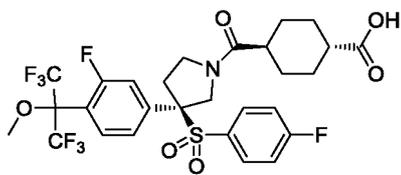


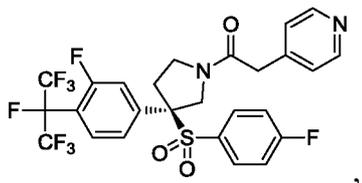
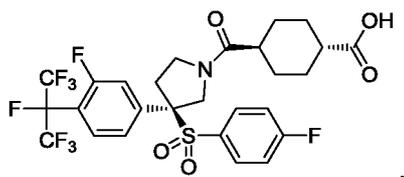
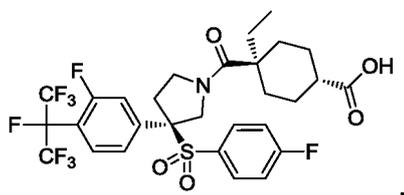
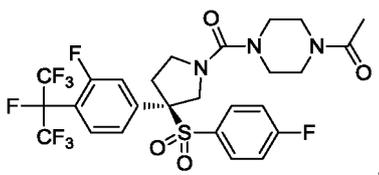
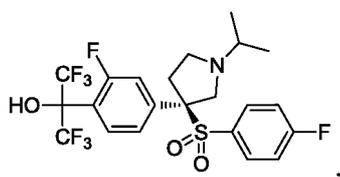
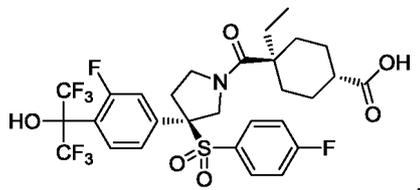
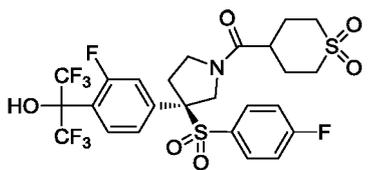


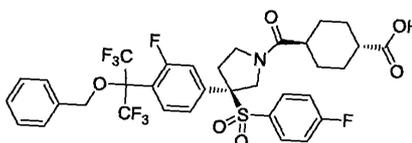
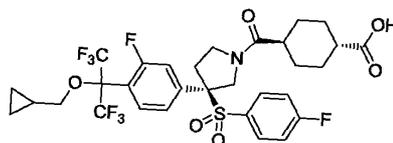
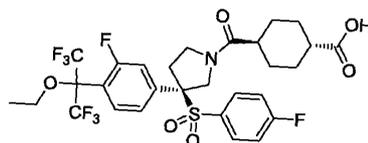
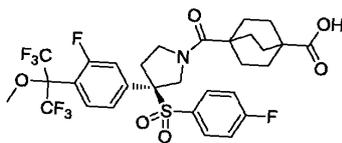
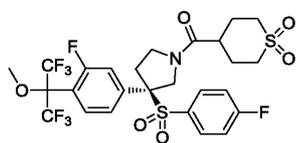
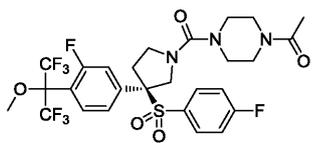
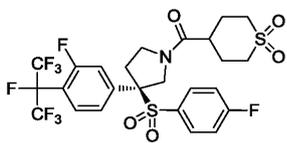
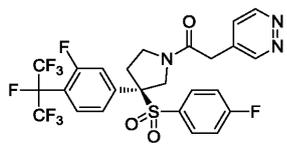


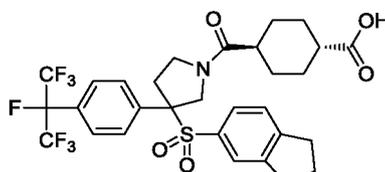
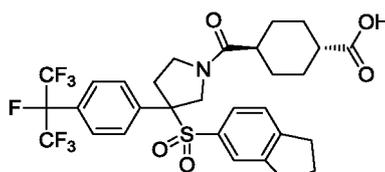
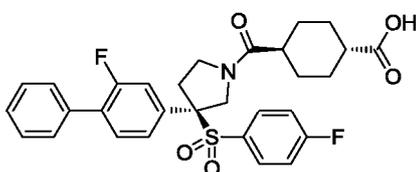
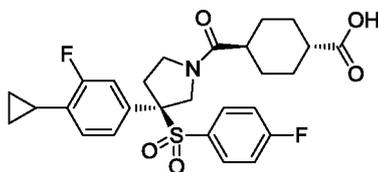
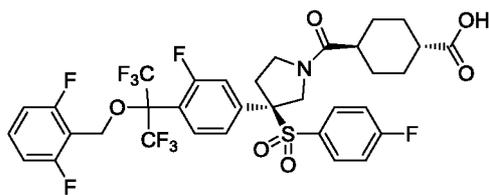




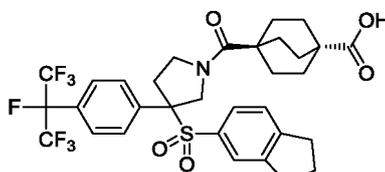








o



5

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de diagnóstico, prevención o tratamiento de un trastorno o una enfermedad seleccionados entre un trastorno o una enfermedad autoinmunes, asma, un trastorno o una enfermedad alérgicos, un trastorno o una enfermedad metabólicos y cáncer en un sujeto.

12. El compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para el uso de la reivindicación 11 en donde el trastorno o la enfermedad autoinmunes se seleccionan entre psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad aguda de

injerto contra huésped, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.