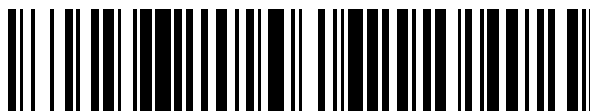


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 746**

51 Int. Cl.:

C07C 237/22	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/38	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/41	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2013 PCT/CN2013/000068**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13107291**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2013 E 13738319 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2804851**

54 Título: **Derivados de lactama útiles como inhibidores de IDH1 mutante**

30 Prioridad:

19.01.2012 WO PCT/CN2012/070601

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

11.10.2018

73 Titular/es:

**AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
88 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**LEMIEUX, RENE M.;
POPOVICI-MULLER, JANETA;
TRAVINS, JEREMY;
CAI, ZHENWEI;
CUI, DAWEI y
ZHOU, DING**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 685 746 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 lactama útiles como inhibidores de IDH1 mutante

Reivindicación de prioridad

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud internacional núm. PCT/CN2012/070601, presentada el 19 de enero de 2012.

Antecedentes de la invención

10 Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como el aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han descrito cinco isocitrato deshidrogenasas, tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz de las mitocondrias, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isozima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

15 IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), citosólica) también se conoce como IDH; IDP; IDCD; IDPC o PICD. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas. Contiene la secuencia de señalización peroxisomal PTS-1. La presencia de esta enzima en los peroxisomas sugiere funciones en la regeneración de NADPH para reducciones intraperoxisomales, como la conversión de 2,4-dienoil-CoAs a 3-enoil-CoAs, así como también en reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, a saber la alfa-hidroxilación de ácido fitánico. La enzima citoplásmica cumple una función importante en la producción de NADPH citoplásmico.

20 El IDH1 humano codifica una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 humano se pueden hallar como las entradas de GenBank NM_005896.2 y NP_005887.2 respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para las secuencias IDH1 también se describen, p. ej., en Nekrutenko *et al.*, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht *et al.*, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann *et al.*, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec *et al.*, presentado en diciembre de 2008) ante UniProtKB; Kullmann *et al.*, presentado (junio 1996) ante las bases de datos de EMBL/GenBank/DDBJ; y Sjoebloom *et al.*, Science 314:268-274(2006).

25 El gen IDH1 no mutante, p. ej., de tipo salvaje, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato, reduciendo así NAD⁺ (NADP⁺) a NADH (NADPH), p. ej., en la reacción directa:



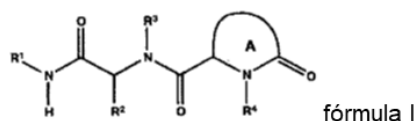
30 Se ha descubierto que las mutaciones de IDH1 presentes en ciertas células de cáncer resultan en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción de α -cetoglutarato dependiente de NADPH-a R(-)-2-hidroxiglutarato (2HG). Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y la progresión del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

35 Los compuestos que son útiles en el tratamiento de cáncer resistente a los fármacos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2009/150248 A1. Los compuestos para uso en el tratamiento del cáncer caracterizado por tener una mutación de IDH se describen, p. ej., en el documento WO 2011/072174 A1.

La inhibición de IDH1 mutante y su neoactividad son por lo tanto un tratamiento terapéutico potencial contra el cáncer. Por consiguiente, existe una necesidad continua de inhibidores de mutantes de IDH1 que tengan neoactividad de alfa hidroxilo.

40 Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo o hidrato de este, en donde:



R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido;

45 cada R² y R³ se selecciona independientemente entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido

o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁵;

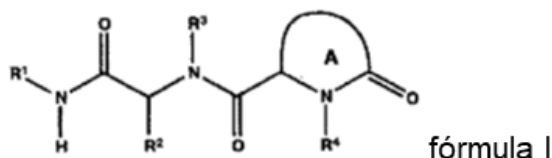
5 cada R⁵ es independientemente halo; CF₃; CN; OR⁶; N(R⁶)₂; C(O)-alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OR⁶ o N(R⁶)₂; alquilo -O-C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, OR⁶ o N(R⁶)₂; -SO₂N(R⁶)₂; -SO₂(alquilo C₁-C₄); NR⁶SO₂R⁶; carbociclilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; -O-(carbociclilo C₃-C₆) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; heteroarilo de 5-6 miembros; -alquil C₁-C₄ -C(O)O-alquilo C₁-C₄ o -C(O)O-alquilo C₁-C₄; o

cada R⁶ es independientemente H, o alquilo C₁-C₃,

10 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención.

Asimismo, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I de la presente invención o a una composición farmacéutica de la presente invención para uso en el tratamiento de un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación IDH1, en donde la mutación IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción de α-cetoglutarato dependiente de NADPH a R(-)-2-hidroxisulfolactato.

Se describen en la presente invención compuestos y compuestos para uso en el tratamiento de un tipo de cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1 o IDH2. Los métodos comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo o hidrato de este, en donde:



20 R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido;

cada R² y R³ se selecciona en forma independiente entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁵;

30 cada R⁵ es independientemente halo; -CF₃; -CN; -OR⁶; -N(R⁶)₂; -C(O)-alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OR⁶ o -N(R⁶)₂; -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -OR⁶ o -N(R⁶)₂; -SO₂N(R⁶)₂; -SO₂(alquilo C₁-C₄); -NR⁶SO₂R⁶; carbociclilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; -O-(carbociclilo C₃-C₆) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; heteroarilo de 5-6 miembros; -alquil C₁-C₄ -C(O)O-alquilo C₁-C₄; o -C(O)O-alquilo C₁-C₄; o

cada R⁶ es independientemente H o alquilo C₁-C₃,

35 El compuesto de fórmula I inhibe IDH1/2 mutante, particularmente IDH1 mutante que tiene neoactividad de alfa-hidroxisulfolactato. También se describen en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

40 Los detalles de construcción y disposición de los compuestos expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no tienen como fin ser limitativos. Se incluyen expresamente otras realizaciones y diferentes maneras de poner en práctica la invención. Asimismo, las frases y la terminología utilizadas en la presente invención tienen fines descriptivos y no deben considerarse limitativas. El uso de “que incluye”, “que comprende” o “que tiene”, “que contiene”, “que implica”, y variaciones de esto en la presente invención está destinado a abarcar los puntos mencionados en lo sucesivo y sus equivalentes, además de puntos adicionales.

Definiciones:

45 El término “halo” o “halógeno” se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener entre 1 y 12 (inclusive) átomos de carbono. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con halo, e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (p. ej., perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno y alquilo se reemplaza con un grupo arilo. Arilalquilo o aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo. Los términos "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno y alquilo se reemplaza con un grupo heteroarilo. Heteroarilalquilo o heteroaralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo heteroarilo.

El término "alquilenos" se refiere a un alquilo divalente, p. ej., -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-.

El término "alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, aunque sin limitarse a ello, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de doble enlace puede opcionalmente ser el punto de sujeción del sustituyente alqueno. El término "alquino" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que se caracteriza por tener uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, aunque sin limitarse a ello, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de triple enlace puede ser opcionalmente el punto de sujeción del sustituyente alquino.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con halo, e incluye restos alcoxi en los que todos los hidrógenos se han reemplazado con halo (p. ej., perfluoroalcoxi).

El término "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico, que no es completamente aromático, en donde cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede sustituirse con uno o más sustituyentes. Un carbociclilo puede estar total o parcialmente saturado. Un carbociclilo bicíclico o tricíclico puede contener uno (en el caso de un biciclo) o hasta dos (en el caso de un triciclo) anillos aromáticos, siempre y cuando por lo menos un anillo en el carbociclilo sea no aromático. A menos que se especifique algo distinto, cualquier átomo del anillo capaz de sustitución en un carbociclilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de restos arilo son fenetilo, naftilo y antraceno. A menos que se indique algo distinto, cualquier átomo del anillo en un arilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

El término "cicloalquilo", como se emplea en este documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, cíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico. A menos que se especifique otra cosa, cualquier átomo del anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos condensados. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono en común. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo. A menos que se indique otra cosa, cualquier átomo del anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes.

El término "heterociclilo" se refiere a una estructura anular monocíclica, bicíclica o tricíclica que no es completamente aromática e incluye uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O o S en uno o más de los anillos. Un heterociclilo puede estar total o parcialmente saturado. Un heterociclilo bicíclico o tricíclico puede contener uno (en el caso de un biciclo) o hasta dos (en el caso de un triciclo) anillos aromáticos, siempre y cuando por lo menos un anillo en el heterociclilo sea no aromático. A menos que se indique otra cosa, cualquier átomo del anillo capaz de sustitución en un heterociclilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furan, piran, isobenzofurán, cromeno, xanteno, fenoxaestaño, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidionas, sultamas, sulfonas, y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, en donde dichos heteroátomos se seleccionan en forma independiente entre O, N o S, en donde cada anillo en un heteroarilo es totalmente aromático. A menos que se especifique otra cosa, cualquier átomo del anillo capaz de sustitución en un heteroarilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes. Los términos "heteralquilo" y "heteroaralquilo", tal como se emplean en la presente invención, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos del anillo de los compuestos provistos en la presente invención incluyen N-O, S(O) y S(O)₂.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno con otro resto. Los sustituyentes típicos incluyen alquilo (p. ej., alquilo de cadena lineal o ramificada C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂),

5 cicloalquilo, haloalquilo (p. ej., perfluoroalquilo tal como CF₃), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterocicloalqueno, alcoxi, haloalcoxi (p. ej., perfluoroalcoxi tal como OCF₃), halo, hidroxilo, carboxilo, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquilamino, SO₃H, sulfato, fosfato, metilendioxi (-O-CH₂-O- en donde los oxígenos están unidos a átomos vecinos), etilendioxi, oxo (no un sustituyente en el heteroarilo), tioxi (p. ej., C=S) (no un sustituyente en el heteroarilo), imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)_nalquilo (en donde n es 0-2), S(O)_n arilo (en donde n es 0-2), S(O)_n heteroarilo (en donde n es 0-2), S(O)_n heterociclilo (en donde n es 0-2), amina (mono-, di-, alquil, cicloalquil, aralquil, heteroaralquil, aril, heteroaril y sus combinaciones), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono-, di-, alquil, aralquil, heteroaralquil, aril, heteroaril y sus combinaciones), sulfonamida (mono-, di-, alquil, aralquil, heteroaralquil y sus combinaciones). En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de los sustituyentes anteriormente mencionados. En otro aspecto, un sustituyente puede por sí mismo estar sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes anteriormente mencionados.

15 El término "tautómero" se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto (p. ej., un compuesto descrito en la presente invención) que existen juntos en equilibrio, y son fácilmente intercambiables por migración de un átomo de hidrógeno o protón, acompañados por un cambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente.

Tal como se emplea en este documento, la expresión "niveles elevados de 2HG" significa 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% o más 2HG que aquel presente en un sujeto que no porta un alelo de IDH1 o IDH2 mutante. La expresión "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor o dentro de un fluido corporal.

20 La expresión "fluido corporal" incluye uno o más de líquido amniótico que rodea a un feto, humor acuoso, sangre (p. ej., plasma), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, fluido de Cowper, eyaculación femenina, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (p. ej., secreción nasal o flema), fluido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudoración, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

25 Tal como se emplean en la presente invención, los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen la inhibición y prevención tanto completas como parciales. Un inhibidor puede inhibir completa o parcialmente.

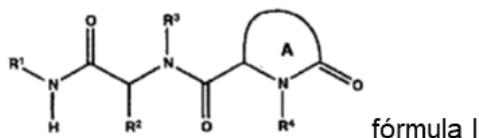
El término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de un cáncer (p. ej., un cáncer mencionado en este documento), disminuir la gravedad del cáncer o mejorar los síntomas asociados con el cáncer.

30 Tal como se emplea en la presente invención, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras una sola o varias administraciones de la dosis a un sujeto, para tratar una célula, o para curar, reducir, aliviar, o mejorar a un sujeto con un trastorno más allá de aquel esperado en ausencia de dicho tratamiento.

35 Tal como se emplea en la presente invención, el término "sujeto" tiene como fin incluir a animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos ilustrativos incluyen a un paciente humano que tiene un trastorno, p. ej., un trastorno descrito en la presente invención o un sujeto normal. La expresión "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, p. ej., no mamíferos (como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, como primates no humanos, animales domesticados y/o útiles desde el punto de vista agrícola, p. ej., ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Compuestos

40 Se da a conocer un compuesto que tiene la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo o hidrato de este, en donde:



R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido;

45 cada R² y R³ se selecciona en forma independiente entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

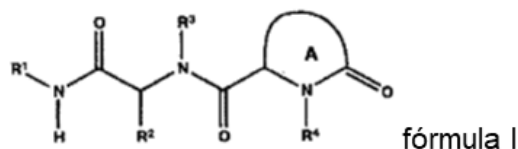
R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁵;

5 cada R⁵ es independientemente halo; -CF₃; -CN; -OR⁶; -N(R⁶)₂; -C(O)-alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OR⁶ o -N(R⁶)₂; -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -OR⁶ o -N(R⁶)₂; -SO₂N(R⁶)₂; -SO₂(alquilo C₁-C₄); -NR⁶SO₂R⁶; carbociclilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; -O-(carbociclilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶); heteroarilo de 5-6 miembros; -alquilo C₁-C₄-C(O)O-alquilo C₁-C₄ o -C(O)O-alquilo C₁-C₄; o

cada R⁶ es independientemente H o alquilo C₁-C₃,

Se da a conocer también un compuesto que tiene la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este, en donde:



10 R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido;

cada R² y R³ se selecciona en forma independiente entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

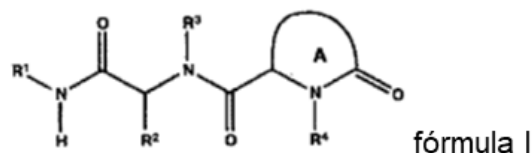
R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

15 el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre M, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶;

cada R⁵ es independientemente halo, -CF₃, -CN, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C(O)CH₃; haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -OR⁶ o -N(R⁶)₂; o

cada R⁶ es independientemente H o alquilo C₁-C₃,

20 Se da a conocer también un compuesto que tiene la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo o hidrato de este, en donde:



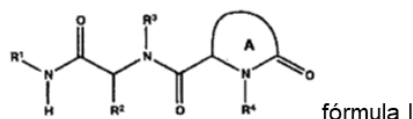
25 R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷; cada R² y R³ se selecciona en forma independiente entre arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está en forma independiente opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷;

R⁴ es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en donde dichos arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo están cada uno en forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R⁷;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶;

30 cada R⁵ y R⁷ es independientemente halo; -CF₃; -CN; -OR⁶; -N(R⁶)₂; -C(O)-alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OR⁶ o -N(R⁶)₂; -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -OR⁶ o -N(R⁶)₂; -SO₂N(R⁶)₂; -SO₂(alquilo C₁-C₄); -S(O)-alquilo C₁₋₄; -NR⁶SO₂R⁶; carbociclilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; -O-(carbociclilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶); heteroarilo de 5-6 miembros; -alquil C₁-C₄-C(O)O-alquilo C₁-C₄ o -C(O)O-alquilo C₁-C₄; o cada R⁶ es independientemente H o alquilo C₁-C₄.

35 Se da a conocer también un compuesto que tiene la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo o hidrato de este, en donde:



R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷; cada R² y R³ se selecciona en forma independiente entre arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está en forma independiente opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷;

5 R⁴ es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en donde dichos arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo están cada uno en forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R⁷;

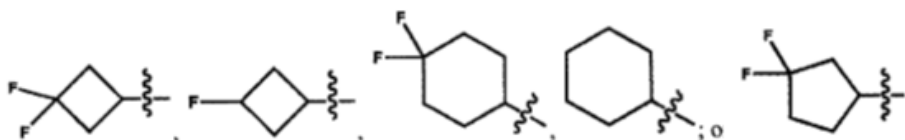
el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁵;

cada R⁵ y R⁷ es independientemente halo, -CF₃, -CN, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C(O)CH₃; haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -OR⁶ o -N(R⁶)₂; o

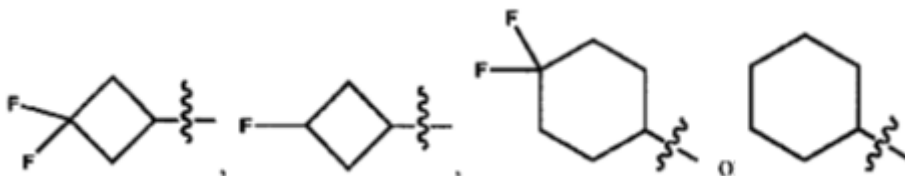
10 cada R⁶ es independientemente H o alquilo C₁-C₃,

En una realización, R¹ es cicloalquilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ es cicloalquilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷. En otro aspecto de la presente realización, R¹ es cicloalquilo C₄, C₅ o C₆ opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R⁷, y R⁷ es halo. En otro aspecto de esta realización, R¹ es C₄ o C₆, cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R⁷, y R⁷ es halo. Incluso en otro aspecto de esta realización, R¹ es

15



Incluso en otro aspecto de esta realización, R¹ es



20

En otra realización, R² es arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷. En otro aspecto de esta realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido con una a dos grupos R⁷, y R⁷ es -Cl.

25

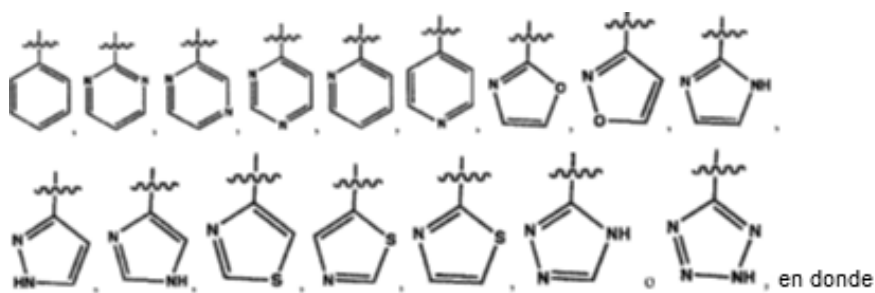
En otra realización, R³ es arilo opcionalmente sustituido o aril heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R³ es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷. Incluso en otro aspecto de esta realización, R³ es piridinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, indolilo o N-metilindolilo, en donde cada R³ está opcionalmente sustituido con un R⁷ en donde R⁷ es -F. En otro aspecto de esta realización, R³ es arilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con un R⁷ en donde R⁷ es -F. Incluso en otro aspecto de esta realización, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷ en donde cada R⁷ es independientemente halo; -CN; -N(R⁶)₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OR⁶; -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, o -OR⁶; -SO₂N(R⁶)₂; -SO₂(alquilo C₁-C₄); -S(O)-alquilo C₁-C₄; -NR⁶SO₂R⁶; carbociclilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con un R⁶; -O-(carbociclilo C₃-C₆); heteroarilo de 5 miembros. Incluso en otro aspecto de esta realización, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷, en donde cada R⁷ es independientemente -F, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -S(O)CH₃, -CN, metoxi, -OCH₂OH, -CH₂OH, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₃, -NH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂ t-butilo, ciclopropilo, -C(OH)(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -O-ciclopropilo, -1-metil-ciclopropilo o pirazolilo.

30

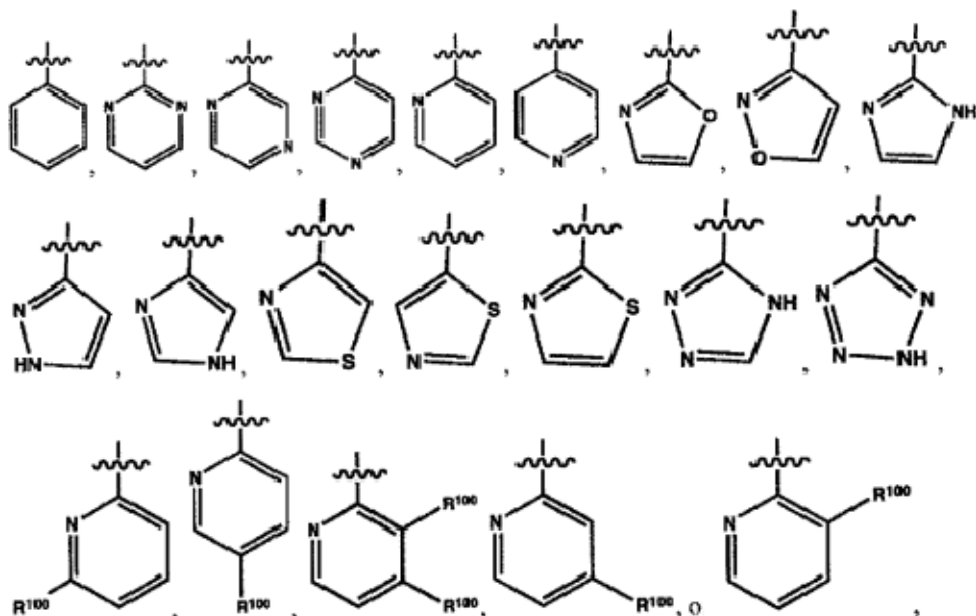
35

40

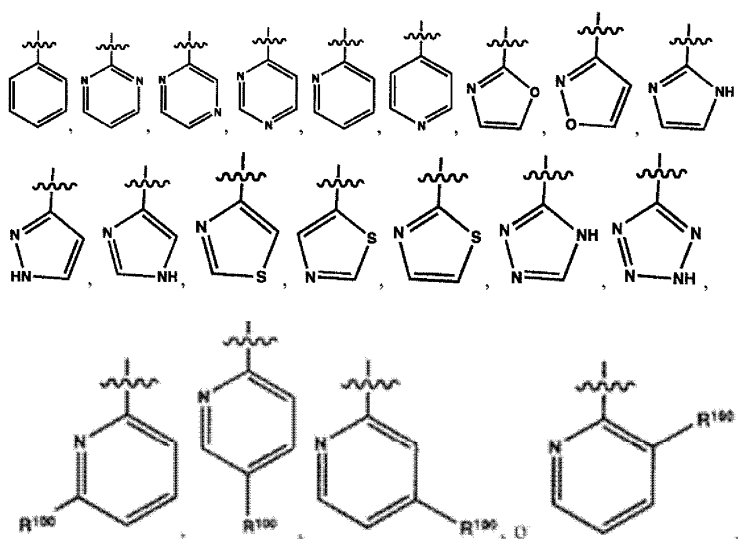
En otra realización, R⁴ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁴ es arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en donde dichos arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo están cada uno en forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R⁷. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es arilo o heteroarilo, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷. Incluso en otro aspecto de esta realización, R⁴ es:

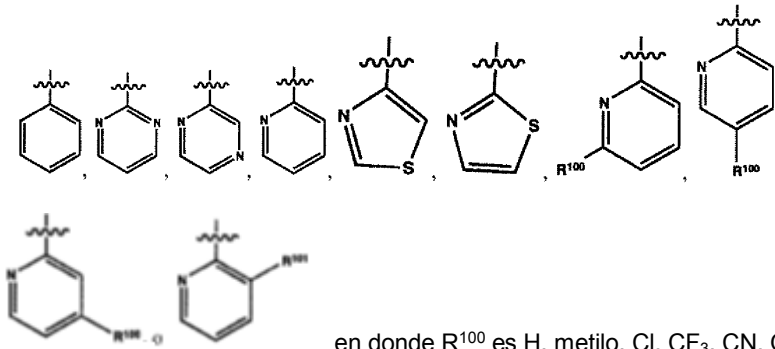


cada miembro de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^7 y cada R^7 es independientemente F, Cl, metilo, CF_3 , CN, OMe o $N(R^6)_2$. Incluso en otro aspecto de la presente realización, R^4 es:

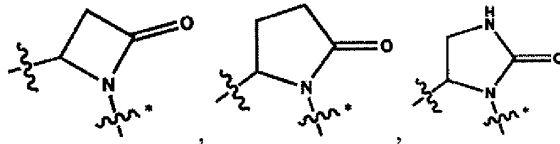


5 R^{100} es independientemente H, metilo, F, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 o $N(R^6)_2$. Incluso en otro aspecto de esta realización, R^4 es:

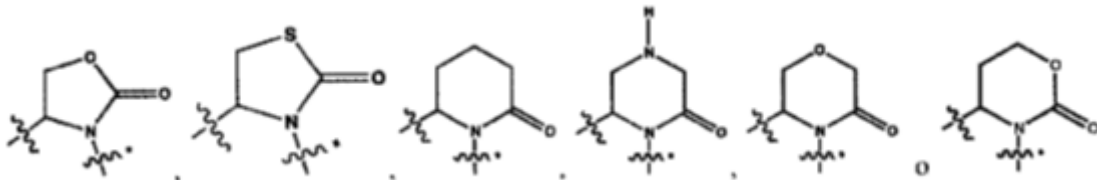




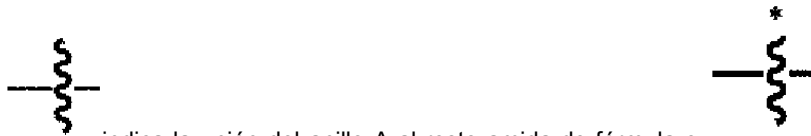
y R^{101} es H, F o metilo.



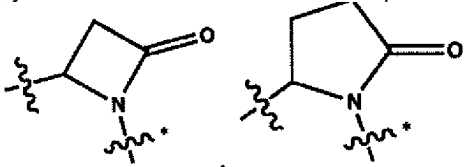
En otra realización, el anillo A es



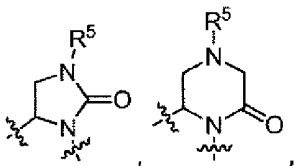
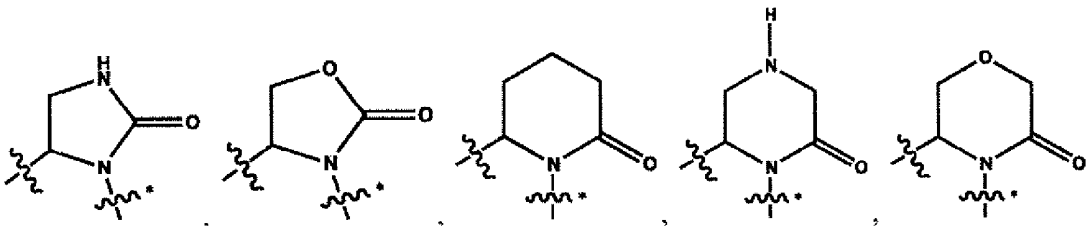
5



en donde indica la unión del anillo A al resto amida de fórmula e R^4 ; y cada miembro del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5 . En otra realización, el anillo indica la unión del anillo A a



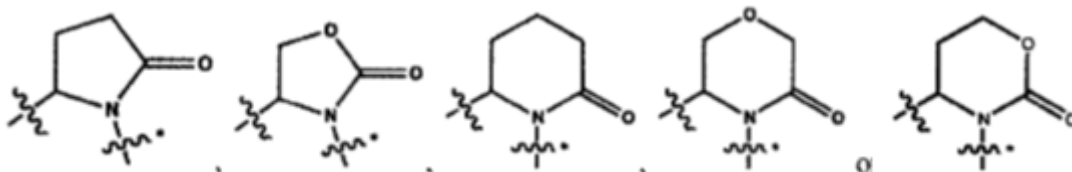
es



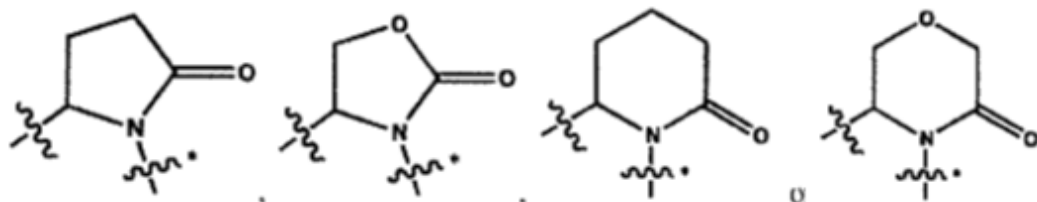
10 en donde indica la unión del anillo A al resto amida de fórmula



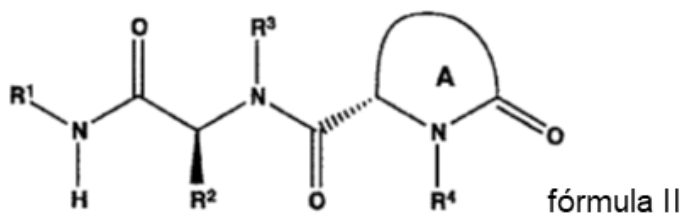
5 e indica la unión del anillo A a R⁴; y cada miembro del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁵. En un aspecto de esta realización, cada R⁵ es independientemente halo; -OR⁶; -C(O)-alquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OR⁶; -carbociclilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; -alquil C₁-C₄-C(O)O-alquil C₁-C₄ o -C(O)O-alquilo C₁-C₄. En un aspecto de esta realización, cada R⁵ es en forma independiente -OH, -F, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -C(O)O-t-butilo, ciclopropilo, metilo o -C(O)CH₃. En un aspecto de esta realización, cada R⁵ es independientemente metilo o -C(O)CH₃. En otro aspecto de esta realización, el anillo A es:



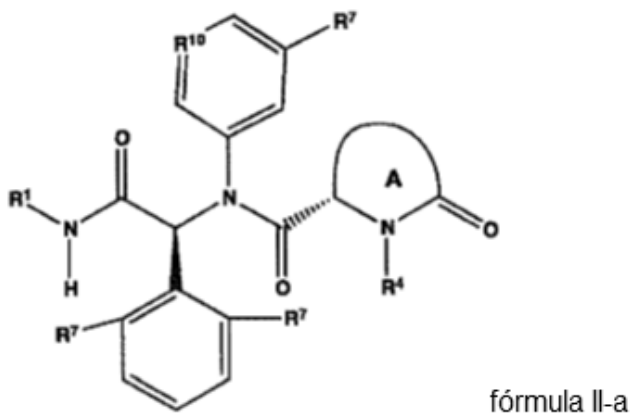
En otro aspecto de esta realización, el anillo A es:



10 Siempre que también sea un compuesto que tiene la fórmula II o su sal farmacéuticamente aceptable o hidrato, en donde R¹, R², R³, el anillo A y R⁴ son como se definió en la fórmula I o cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas.

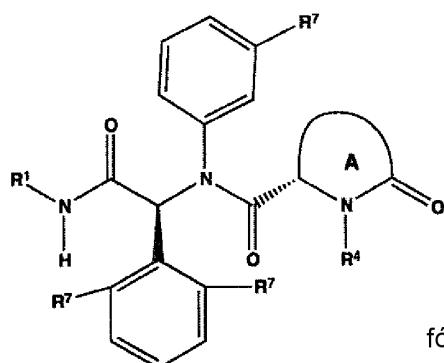


15 Siempre que también sea un compuesto que tenga la fórmula II-a o su sal farmacéuticamente aceptable o hidrato, en donde R¹, R⁴, el anillo A y R⁷ son como se definió en la fórmula I o una cualquiera de las realizaciones anteriores.



20 Siempre que también sea un compuesto que tenga la fórmula II-a-1 o su sal farmacéuticamente aceptable o hidrato, en donde R¹, R⁴, el anillo A y R⁷ son como se definió en la fórmula I o una cualquiera de las realizaciones anteriores y R¹⁰ es CR¹¹ o N en donde R¹¹ es -F, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -CN, metoxi, -OCH₂OH, -CH₂OH, -SO₂N(CH₃)₂, -

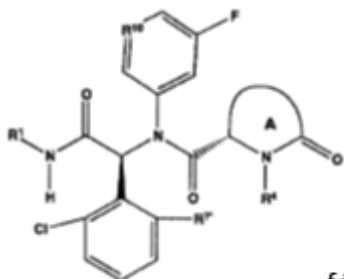
SO₂NHCH₃, -NH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, t-butilo, ciclopropilo, -C(OH)(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -O-ciclopropilo, -1-metil-ciclopropilo o pirazolilo.



fórmula II-a-1

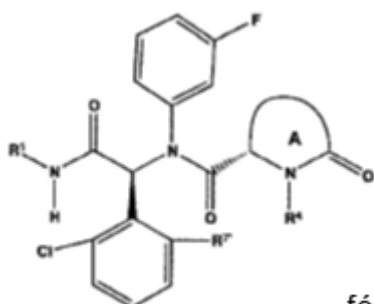
5 su hidrato, en donde R¹, R⁴ y el anillo A son como se definen en la fórmula I o una cualquiera de las realizaciones anteriores; R⁷ es H o Cl; y R¹⁰ es CR¹¹ o N en donde R¹¹ es -F, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -CN,

metoxi, -OCH₂OH, -CH₂OH, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₃, -NH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, t-butilo, ciclopropilo, -C(OH)(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -O-ciclopropilo, -1-metil-ciclopropilo o pirazolilo.



fórmula II-b

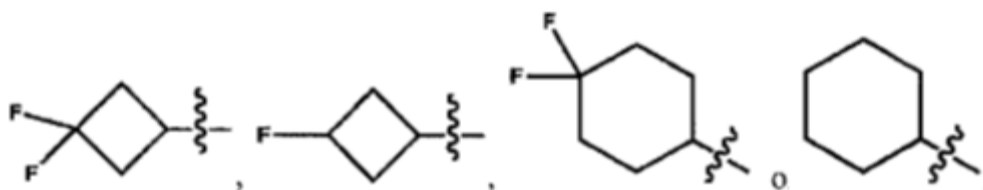
10 Siempre que también sea un compuesto que tenga la fórmula II-b-1 o su sal farmacéuticamente aceptable o hidrato, en donde R¹, R⁴ y el anillo A son como se definió en la fórmula I o una cualquiera de las realizaciones anteriores y R⁷ sea H o Cl.



fórmula II-b-1

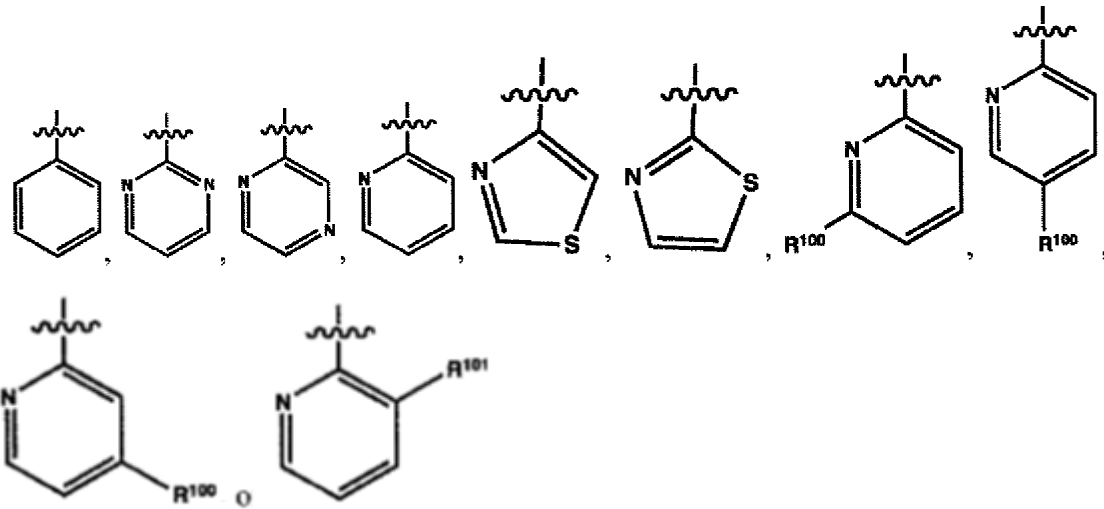
En otra realización de fórmula II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1,

R¹ es:



15

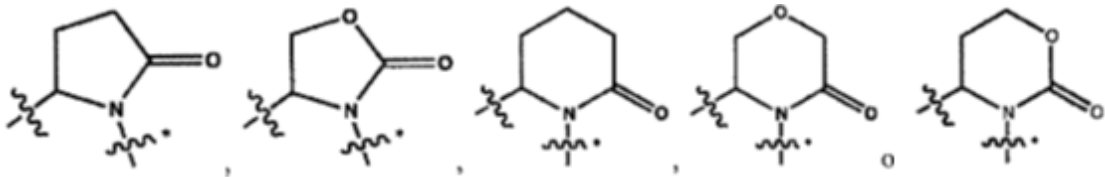
R⁴ es:



en donde R^{100} es H, metilo, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 o $N(R^6)_2$

y R^{101} es H, F o metilo;

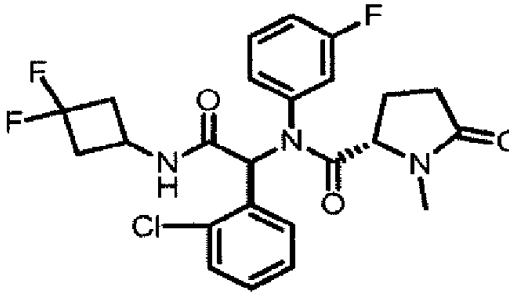
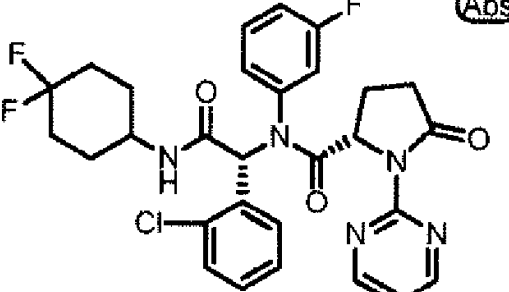
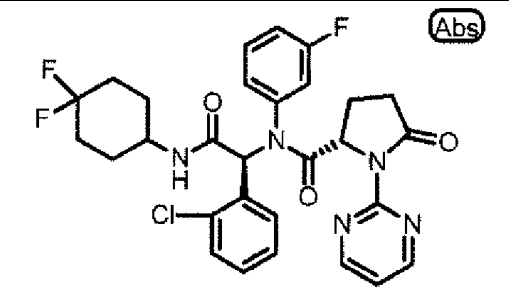
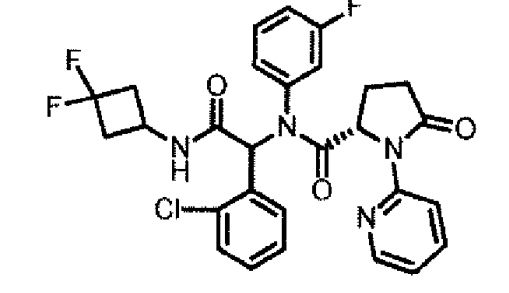
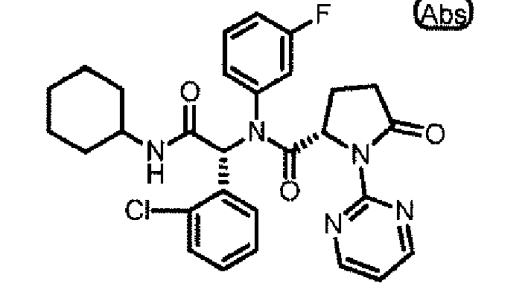
5 el anillo A es

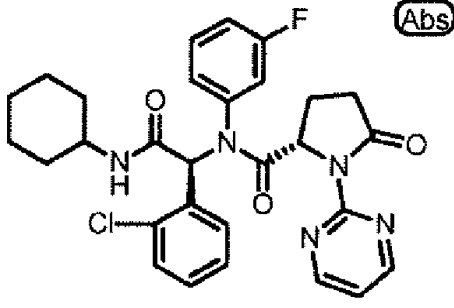
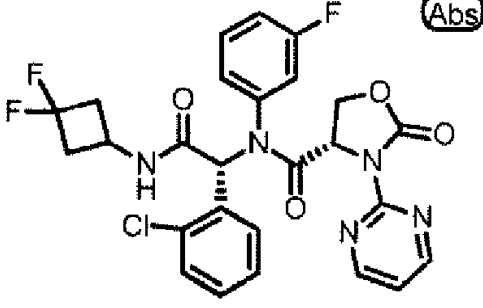
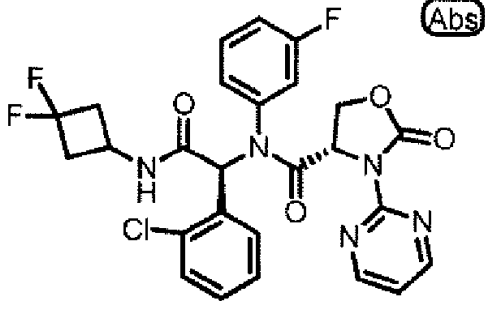
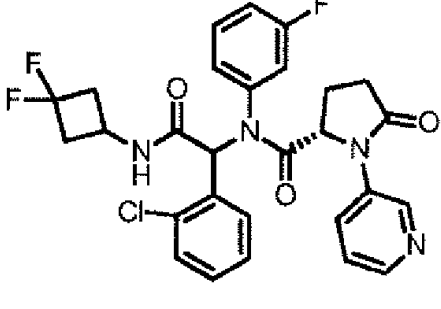
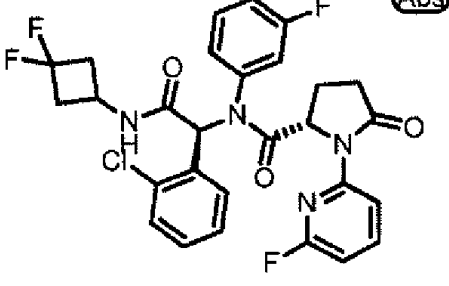


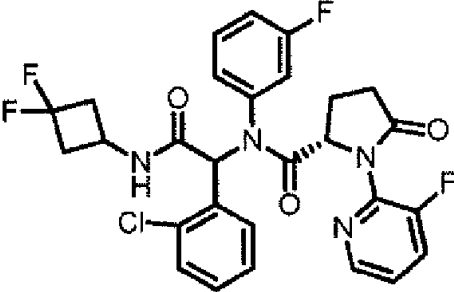
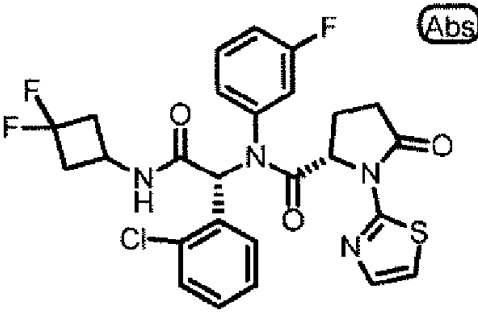
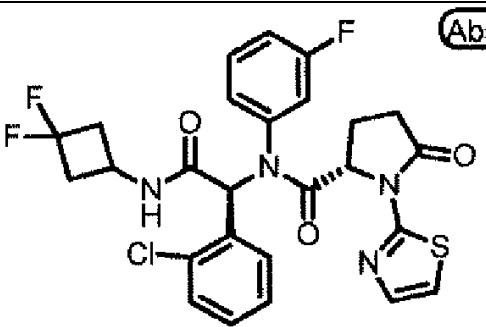
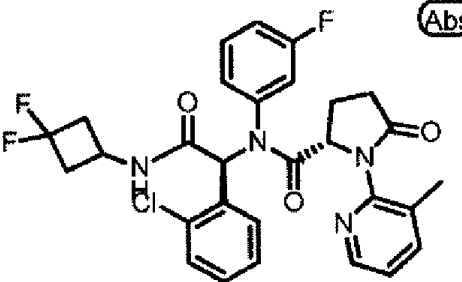
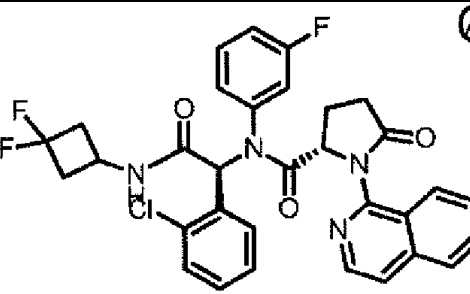
Otras realizaciones que se dan a conocer en la presente invención incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares expuestas precedentemente.

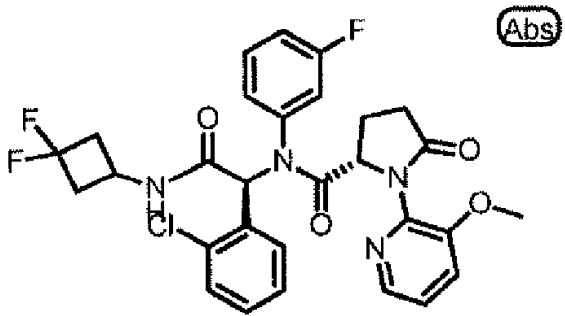
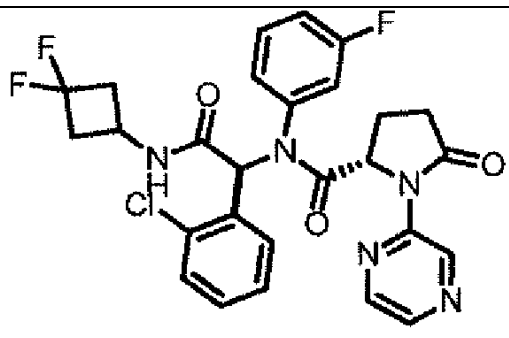
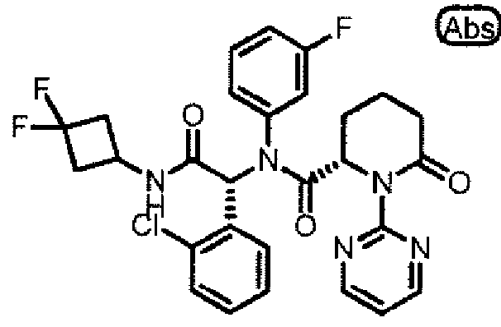
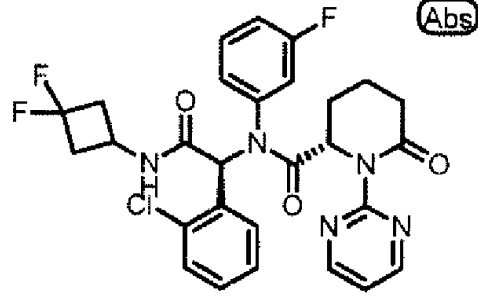
En otra realización, los compuestos ilustrativos de fórmula I se representan a continuación en la Tabla 1,

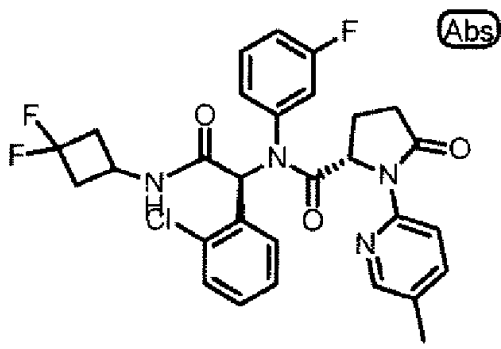
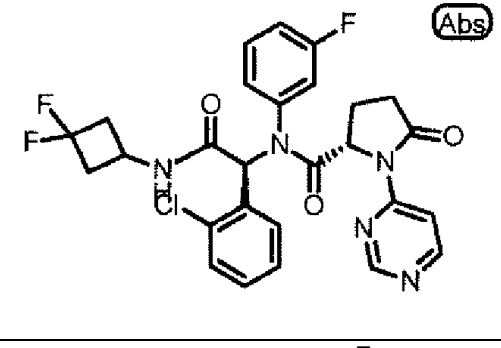
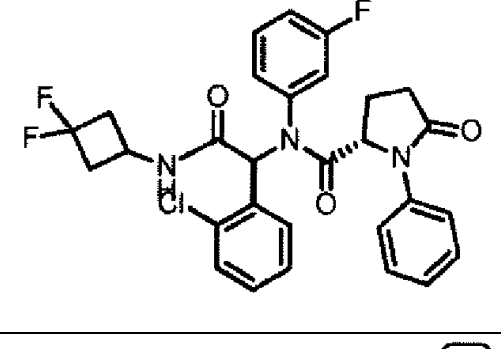
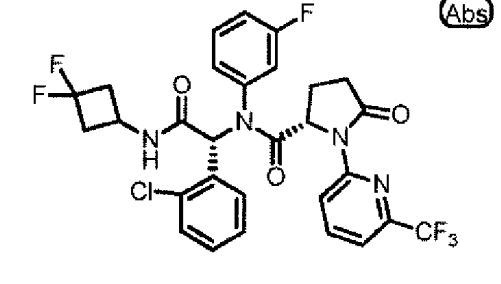
Comp. núm.	Estructura
1	

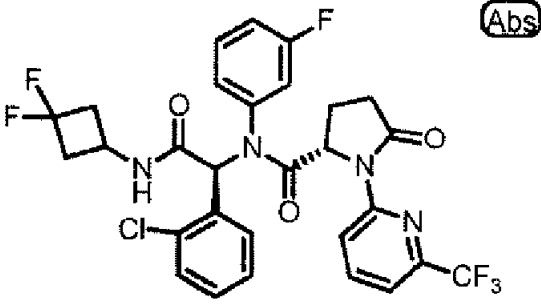
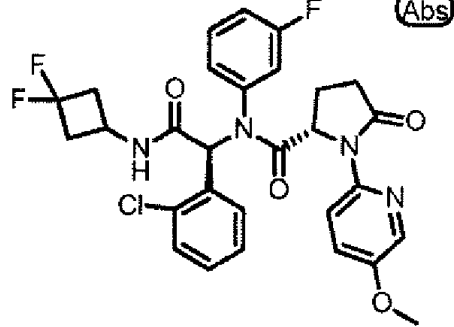
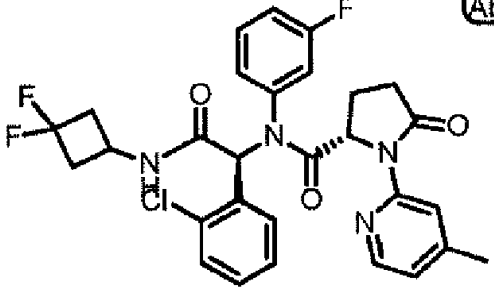
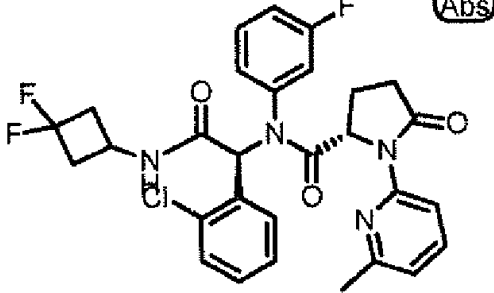
Comp. núm.	Estructura
2	
3	 (Abs)
4	 (Abs)
5	
6	 (Abs)

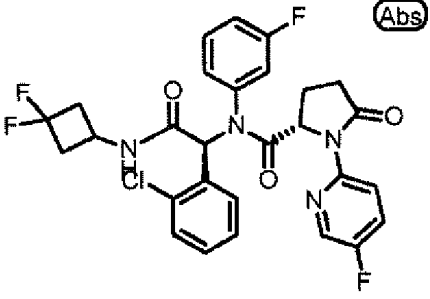
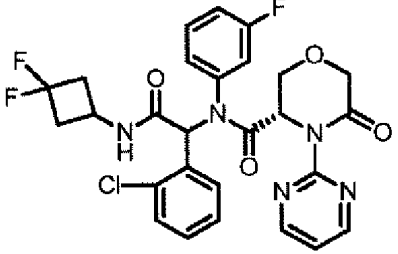
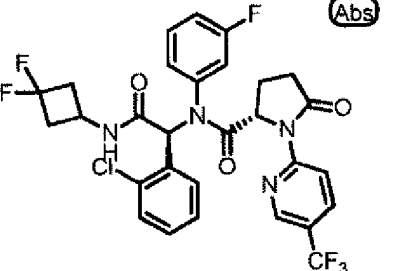
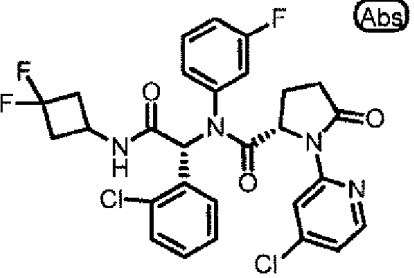
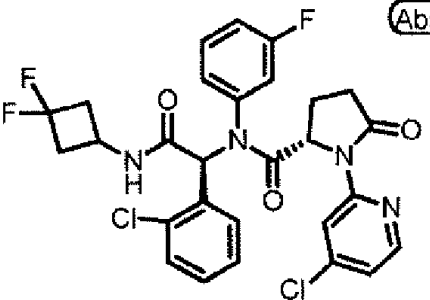
Comp. núm.	Estructura
7	
8	
9	
10	
11	

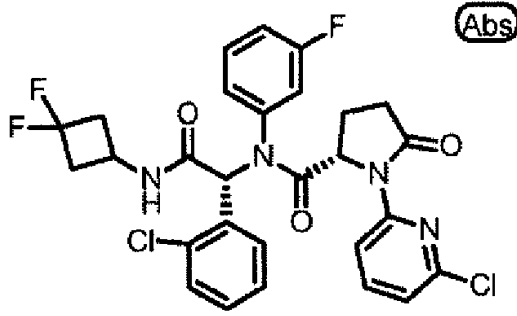
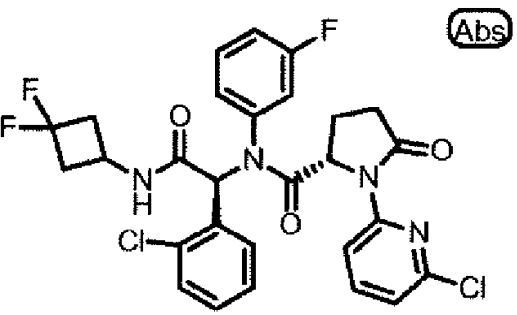
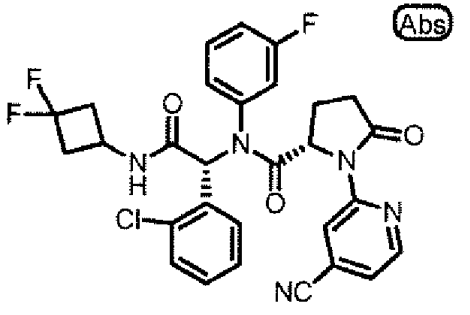
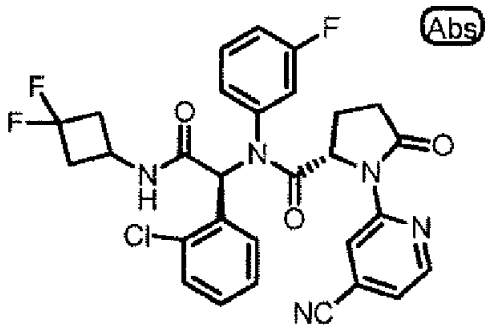
Comp. núm.	Estructura
12	
13	
14	
15	
16	

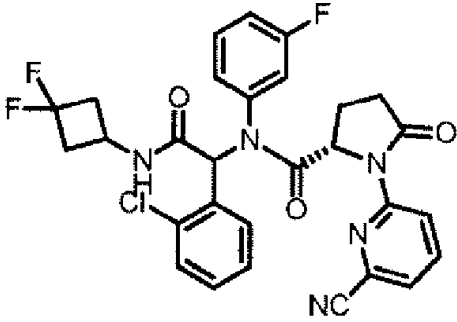
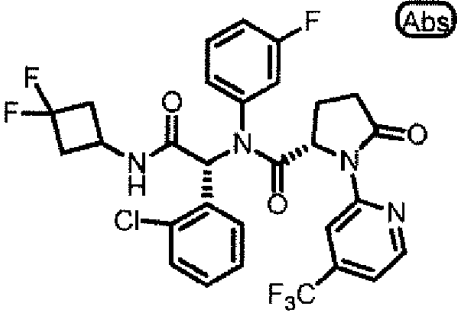
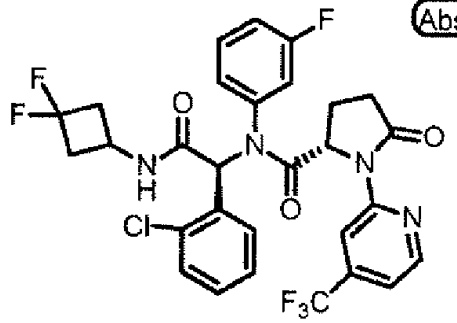
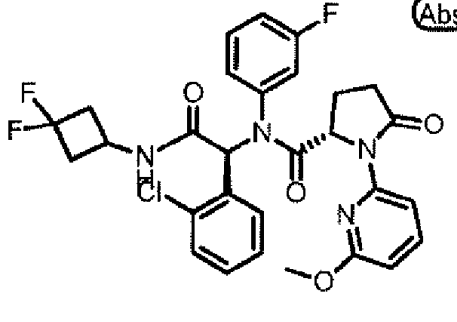
Comp. núm.	Estructura
17	 <p style="text-align: right;">Abs</p>
18	
19	 <p style="text-align: right;">Abs</p>
20	 <p style="text-align: right;">Abs</p>

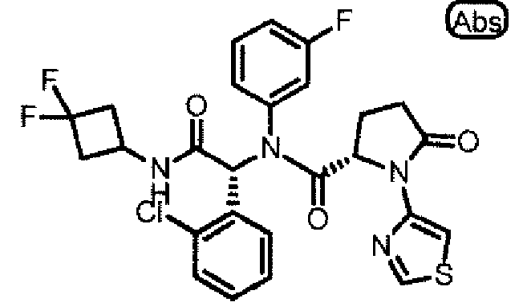
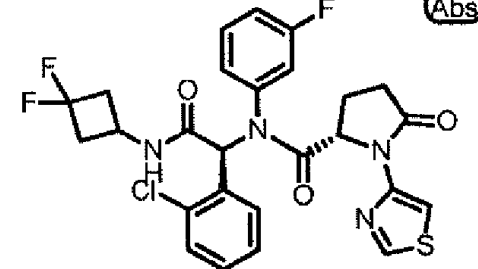
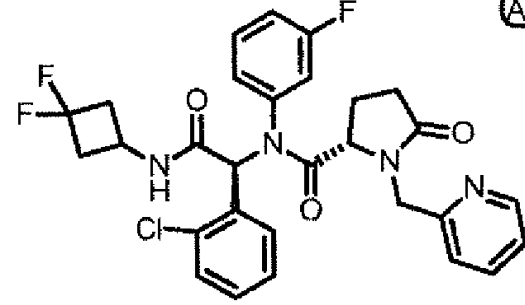
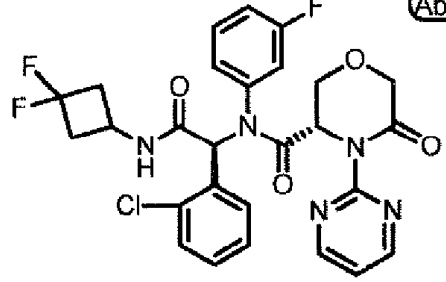
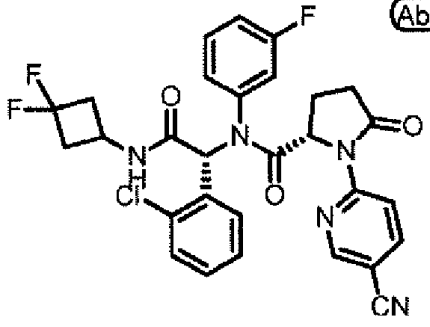
Comp. núm.	Estructura
21	 <p>Chemical structure 21: A complex molecule featuring a central benzene ring with a chlorine atom at the 2-position and a carbonyl group at the 1-position. The carbonyl carbon is bonded to a nitrogen atom which is part of a 4-(difluoromethyl)pyrrolidine ring. The nitrogen atom is also bonded to a 4-fluorophenyl group. The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom which is part of a 2-methyl-5H-imidazole ring. The structure is labeled "Abs" in a circle.</p>
22	 <p>Chemical structure 22: A complex molecule featuring a central benzene ring with a chlorine atom at the 2-position and a carbonyl group at the 1-position. The carbonyl carbon is bonded to a nitrogen atom which is part of a 4-(difluoromethyl)pyrrolidine ring. The nitrogen atom is also bonded to a 4-fluorophenyl group. The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom which is part of a 2,6-dimethyl-5H-imidazole ring. The structure is labeled "Abs" in a circle.</p>
23	 <p>Chemical structure 23: A complex molecule featuring a central benzene ring with a chlorine atom at the 2-position and a carbonyl group at the 1-position. The carbonyl carbon is bonded to a nitrogen atom which is part of a 4-(difluoromethyl)pyrrolidine ring. The nitrogen atom is also bonded to a 4-fluorophenyl group. The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom which is part of a 2-phenyl-5H-imidazole ring. The structure is labeled "Abs" in a circle.</p>
24	 <p>Chemical structure 24: A complex molecule featuring a central benzene ring with a chlorine atom at the 2-position and a carbonyl group at the 1-position. The carbonyl carbon is bonded to a nitrogen atom which is part of a 4-(difluoromethyl)pyrrolidine ring. The nitrogen atom is also bonded to a 4-fluorophenyl group. The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom which is part of a 2-(trifluoromethyl)phenyl-5H-imidazole ring. The structure is labeled "Abs" in a circle.</p>

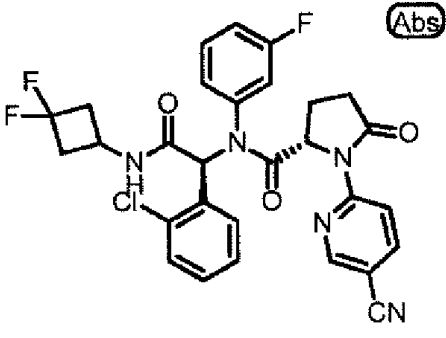
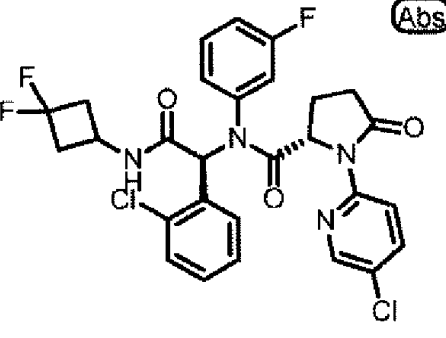
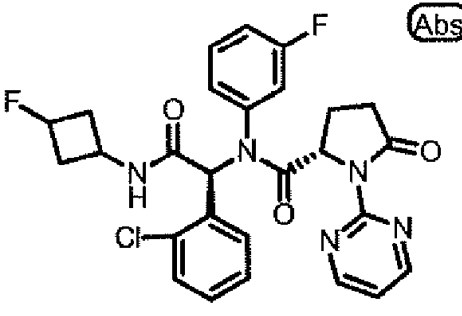
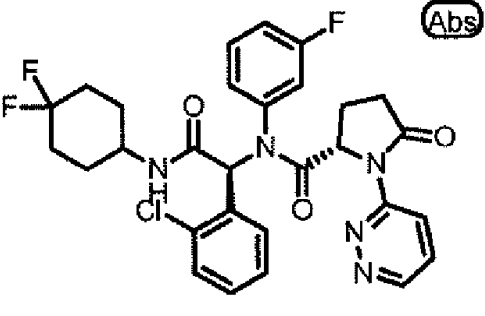
Comp. núm.	Estructura
25	 <p>(Abs)</p>
26	 <p>(Abs)</p>
27	 <p>(Abs)</p>
28	 <p>(Abs)</p>

Comp. núm.	Estructura
29	 <p>(Abs)</p>
30	 <p>(Abs)</p>
31	 <p>(Abs)</p>
32	 <p>(Abs)</p>
33	 <p>(Abs)</p>

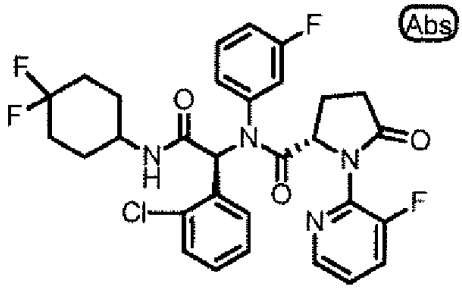
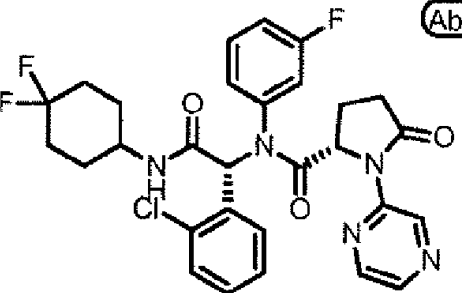
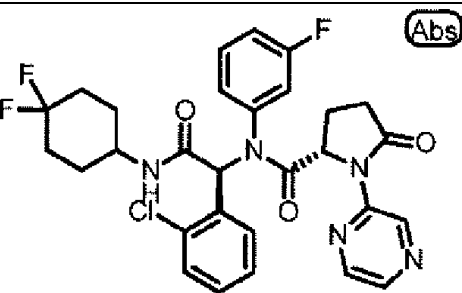
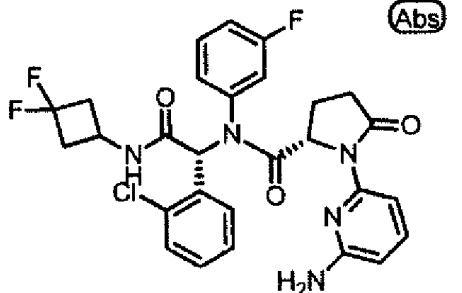
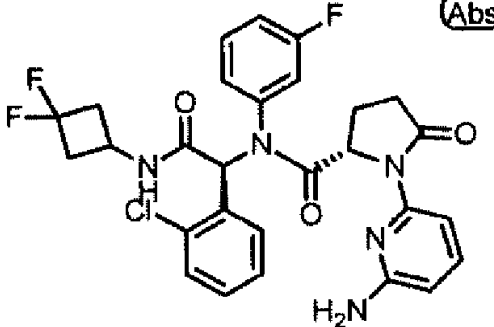
Comp. núm.	Estructura
34	 <p>Abs</p>
35	 <p>Abs</p>
36	 <p>Abs</p>
37	 <p>Abs</p>

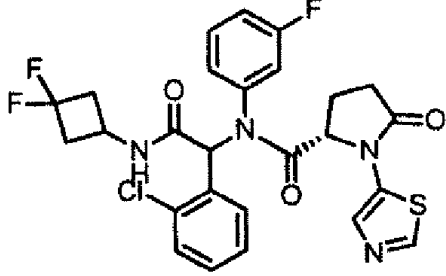
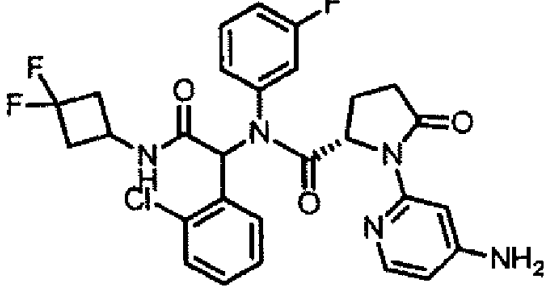
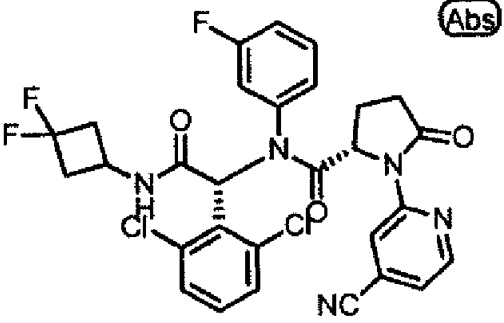
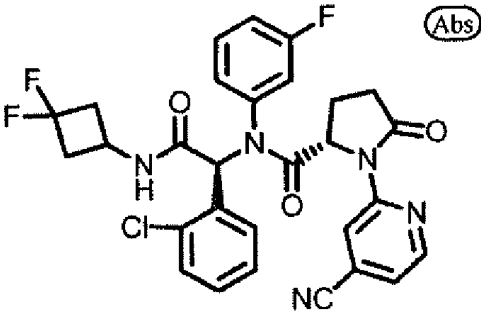
Comp. núm.	Estructura
38	
39	
40	
41	

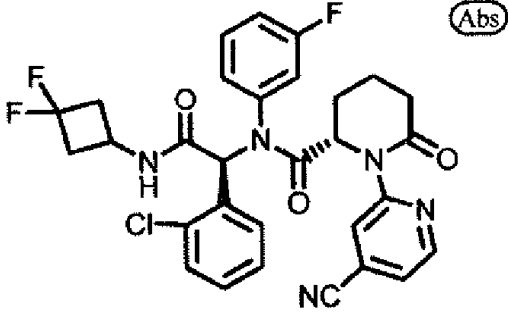
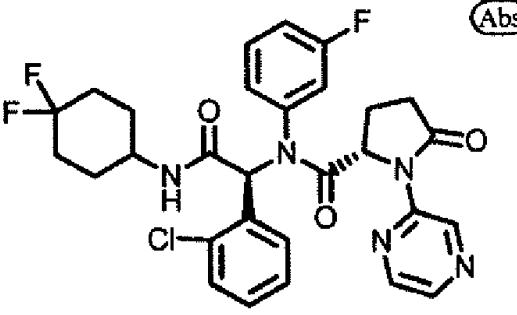
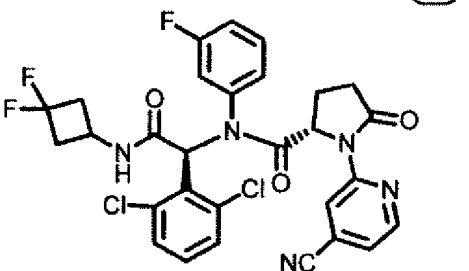
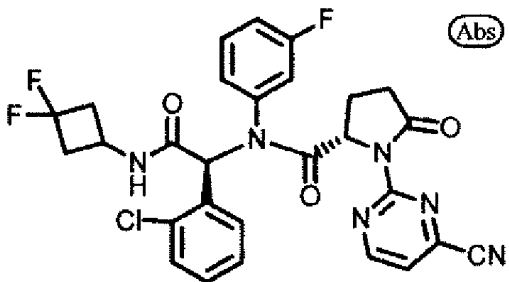
Comp. núm.	Estructura
42	 <p data-bbox="1037 380 1117 425">Abs</p>
43	 <p data-bbox="1021 716 1101 761">Abs</p>
44	 <p data-bbox="1069 1041 1149 1086">Abs</p>
45	 <p data-bbox="1021 1388 1101 1433">Abs</p>
46	 <p data-bbox="1005 1702 1085 1747">Abs</p>

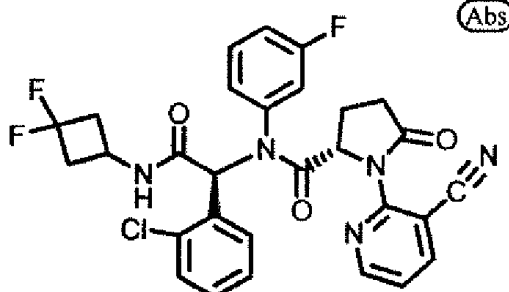
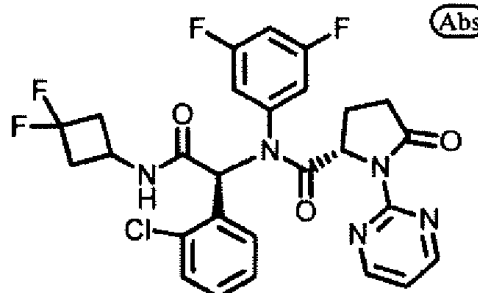
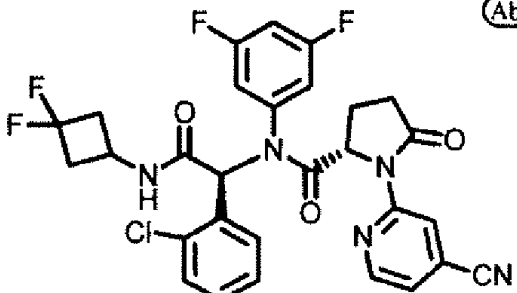
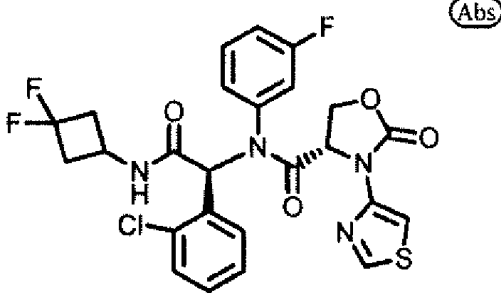
Comp. núm.	Estructura
47	 <p>(Abs)</p>
48	 <p>(Abs)</p>
49	 <p>(Abs)</p>
50	 <p>(Abs)</p>

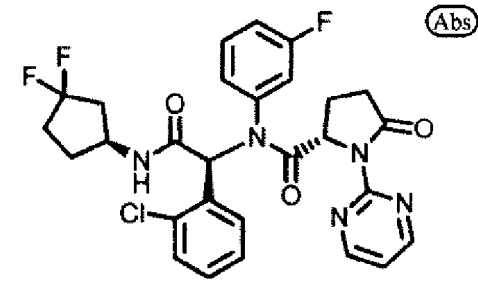
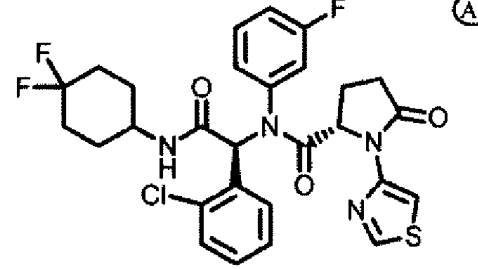
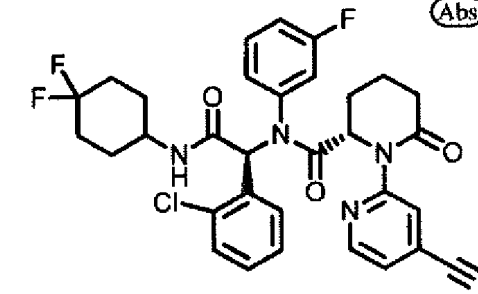
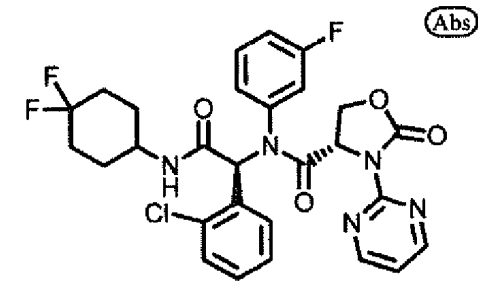
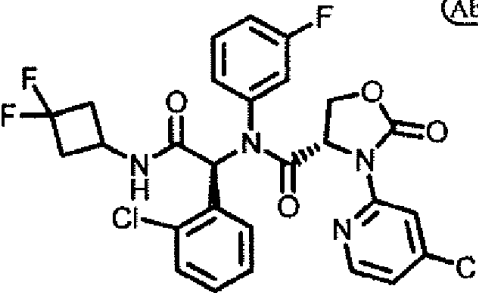
Comp. núm.	Estructura
51	
52	
53	
54	
55	

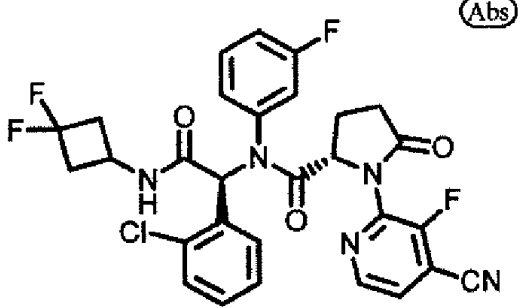
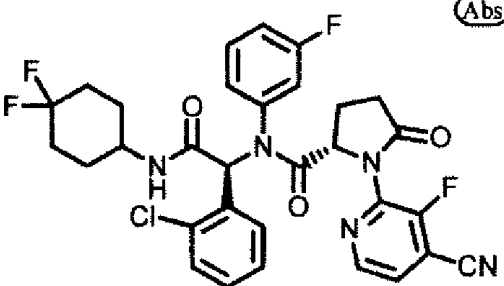
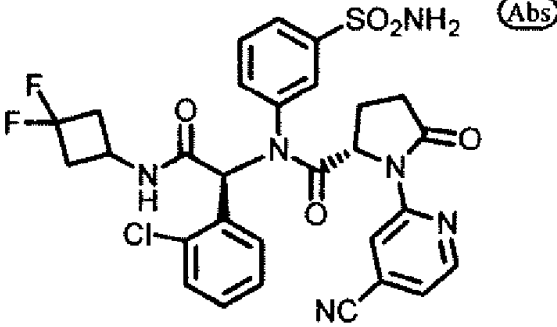
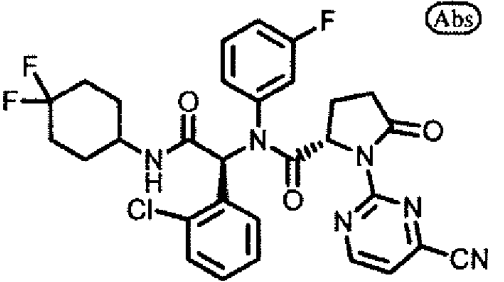
Comp. núm.	Estructura
56	 <p>(Abs)</p>
57	 <p>(Abs)</p>
58	 <p>(Abs)</p>
59	 <p>(Abs)</p>
60	 <p>(Abs)</p>

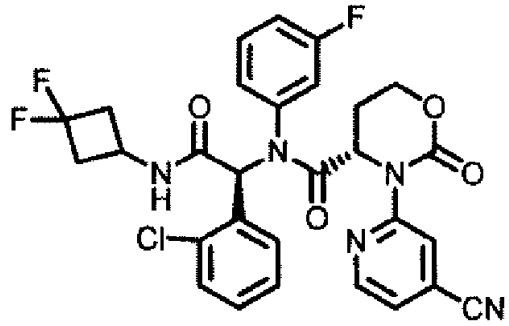
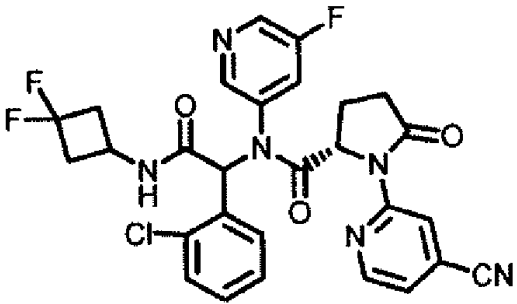
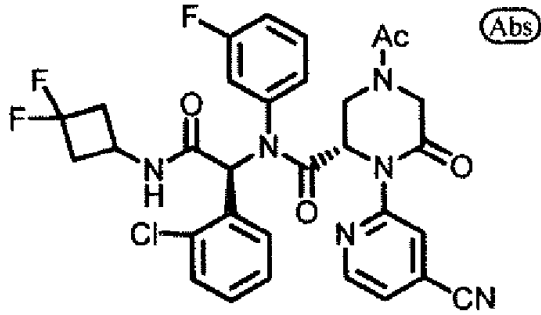
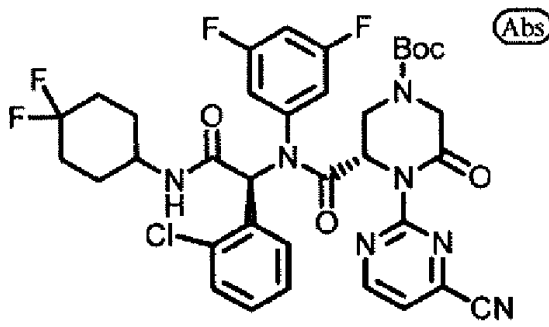
Comp. núm.	Estructura
61	
62	
63	
64	

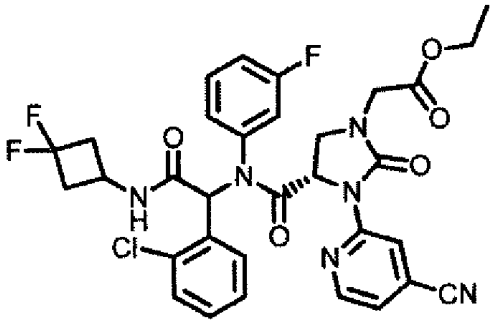
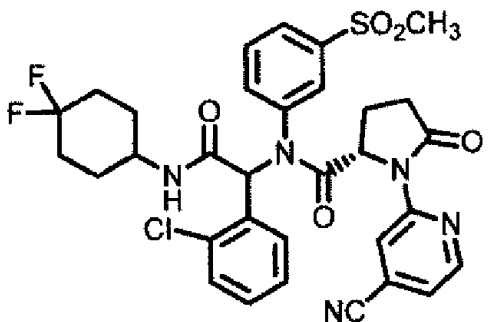
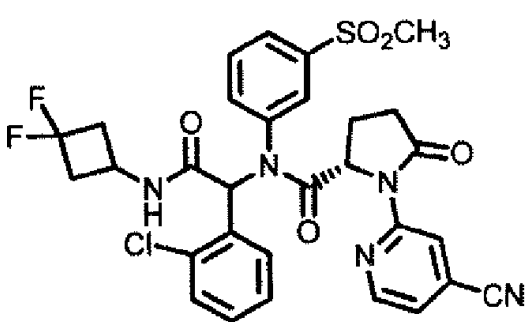
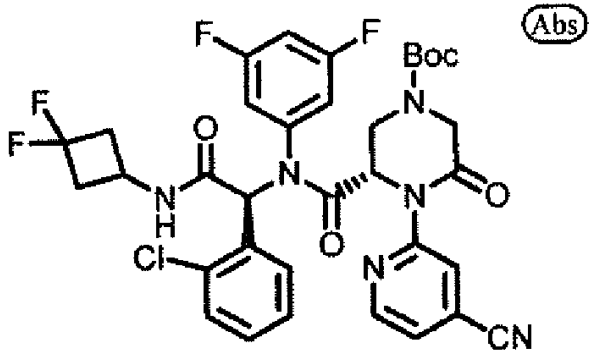
Comp. núm.	Estructura
65	 <p>(Abs)</p>
66	 <p>(Abs)</p>
67	 <p>(Abs)</p>
68	 <p>(Abs)</p>

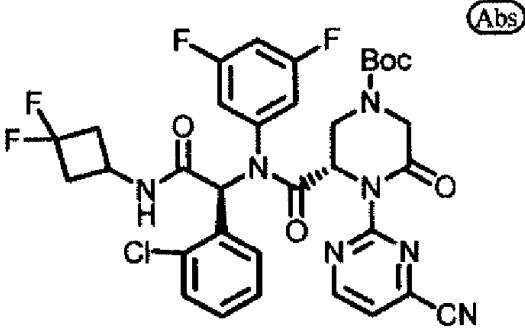
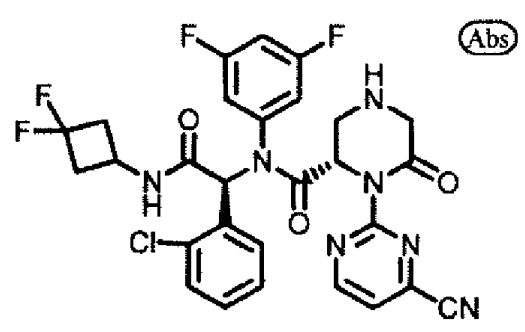
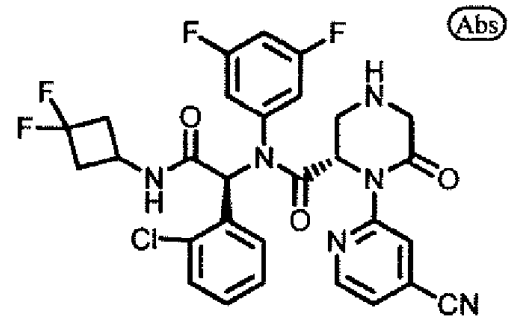
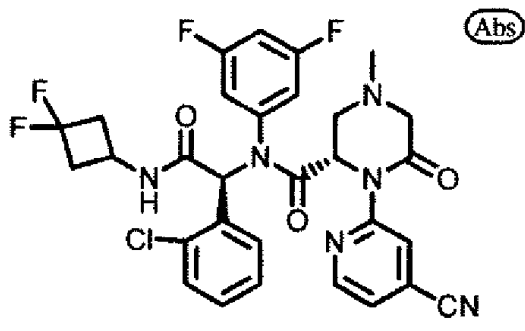
Comp. núm.	Estructura
69	 <p>(Abs)</p>
70	 <p>(Abs)</p>
71	 <p>(Abs)</p>
72	 <p>(Abs)</p>

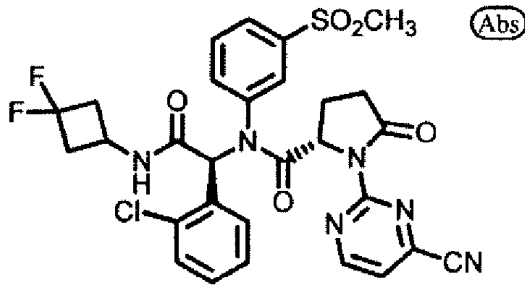
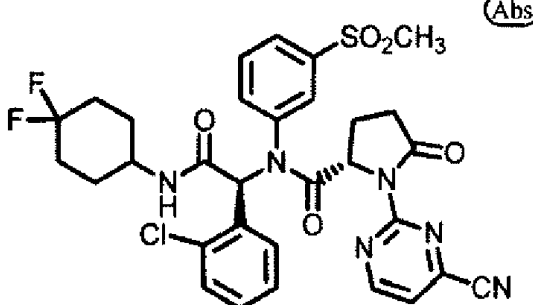
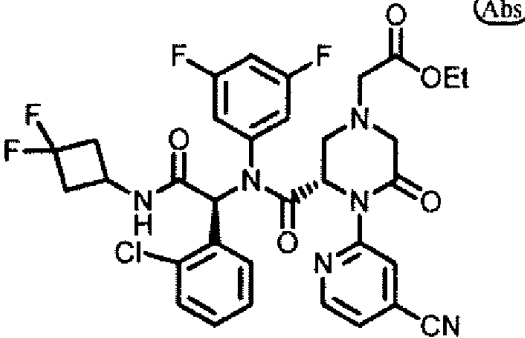
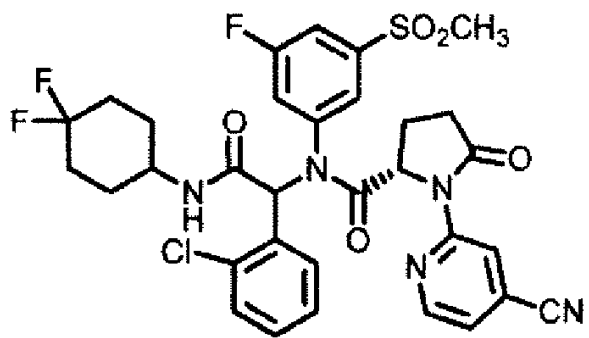
Comp. núm.	Estructura
73	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>
74	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>
75	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>
76	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>
77	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>

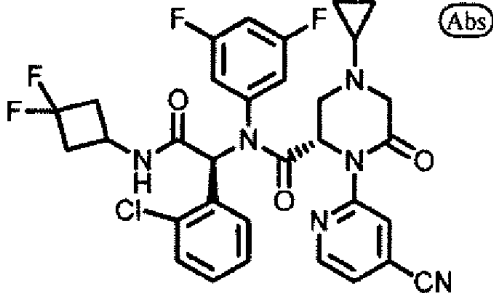
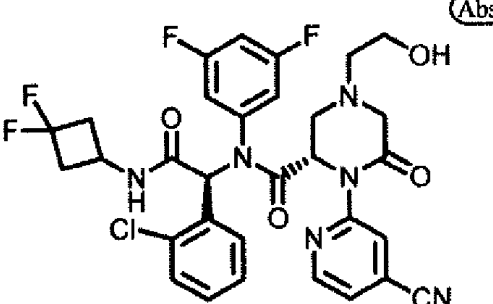
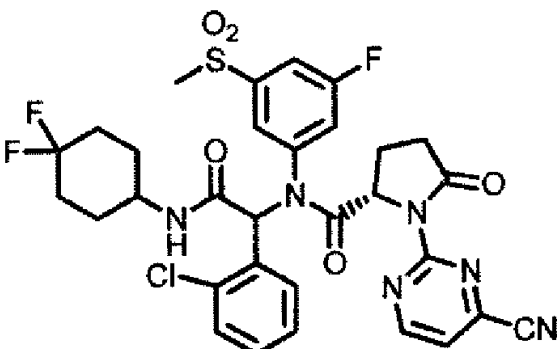
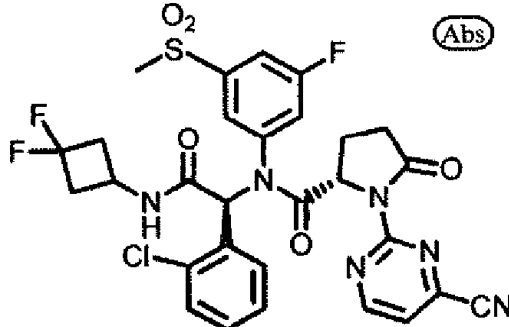
Comp. núm.	Estructura
82	 <p>(Abs)</p>
83	 <p>(Abs)</p>
84	 <p>(Abs)</p>
85	 <p>(Abs)</p>

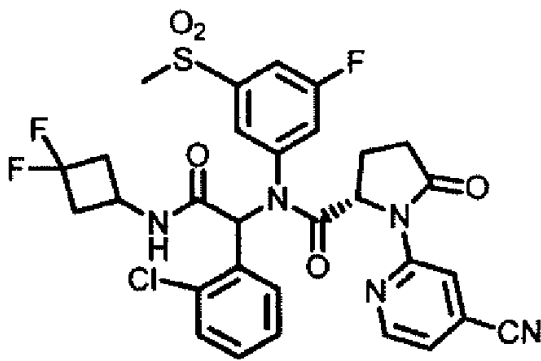
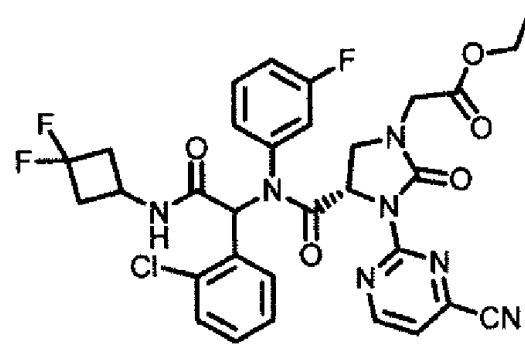
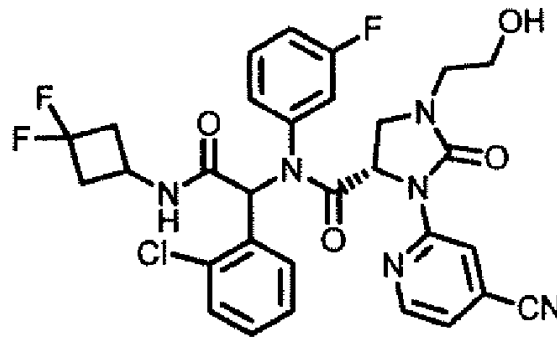
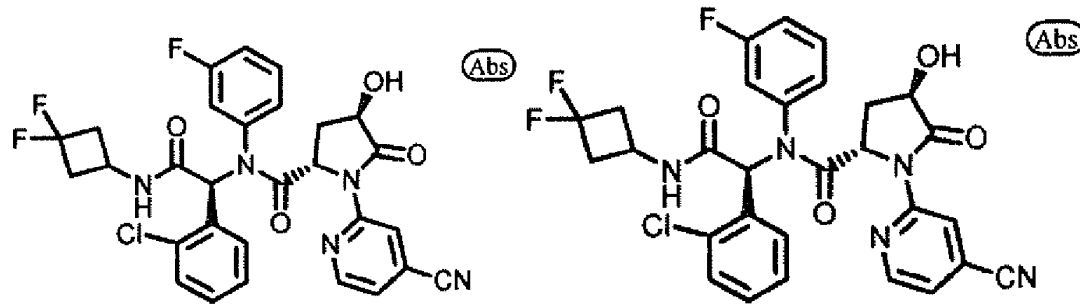
Comp. núm.	Estructura
90	
91	
92	
93	

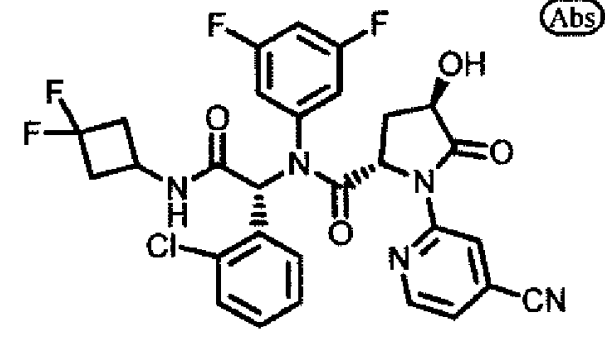
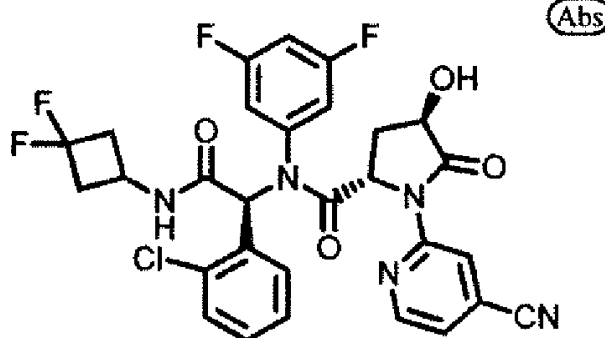
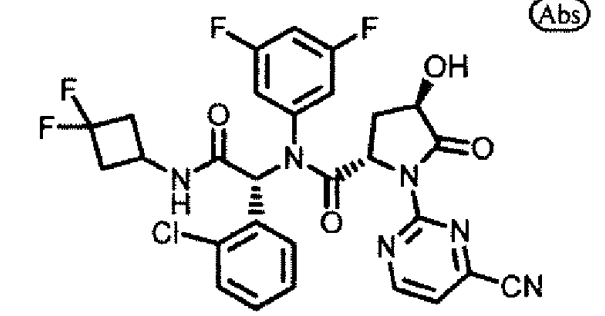
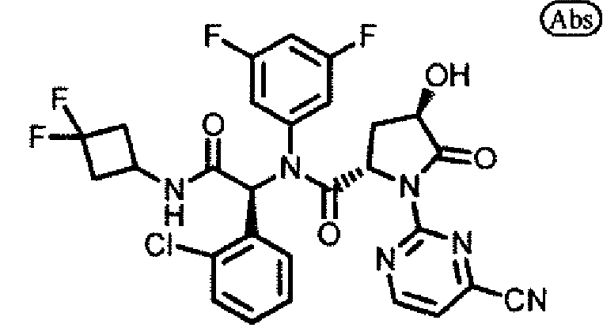
Comp. núm.	Estructura
94	
95	
96	
97	

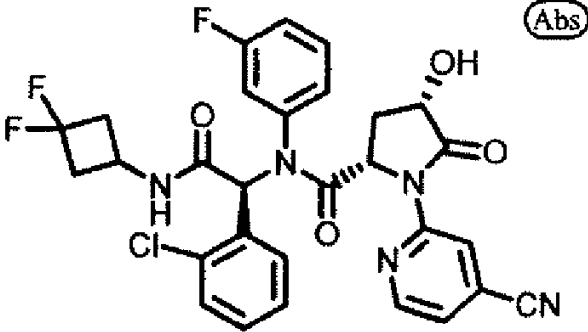
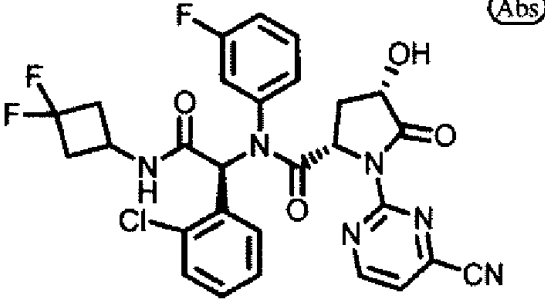
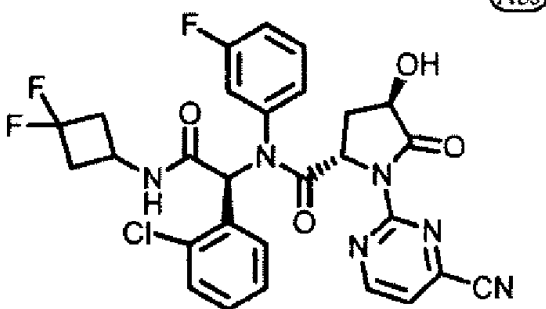
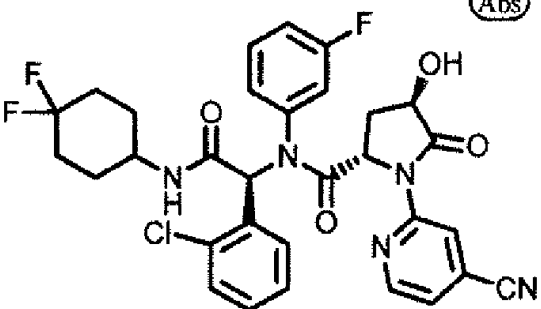
Comp. núm.	Estructura
98	 <p>(Abs)</p>
99	 <p>(Abs)</p>
100	 <p>(Abs)</p>
101	 <p>(Abs)</p>

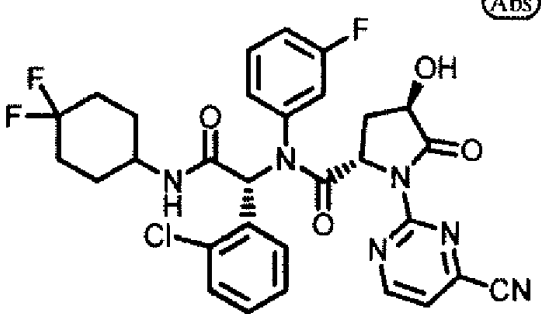
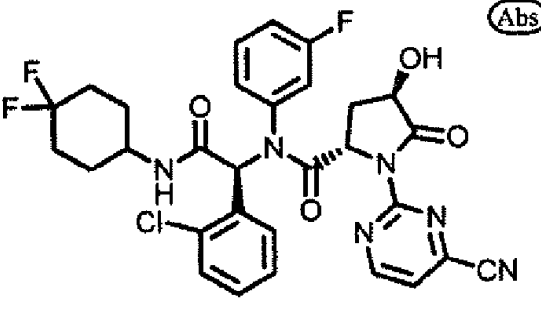
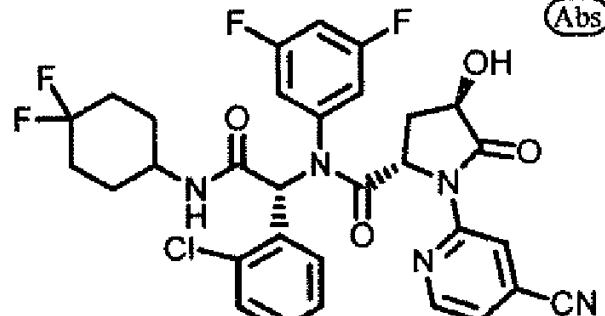
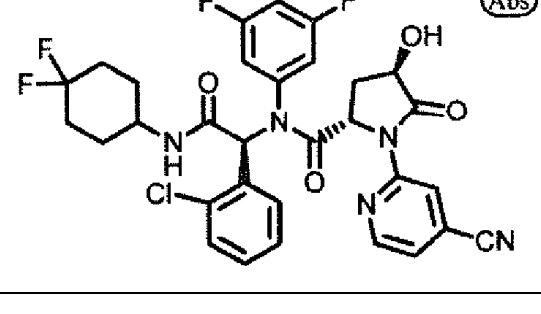
Comp. núm.	Estructura
102	 <p>(Abs)</p>
103	 <p>(Abs)</p>
104	 <p>(Abs)</p>
105	 <p>(Abs)</p>

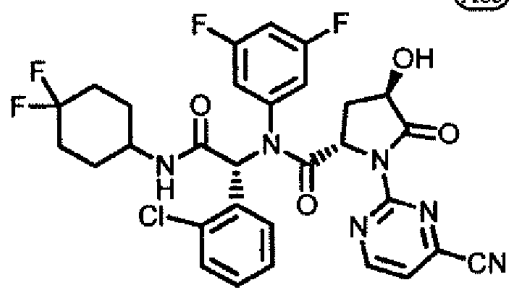
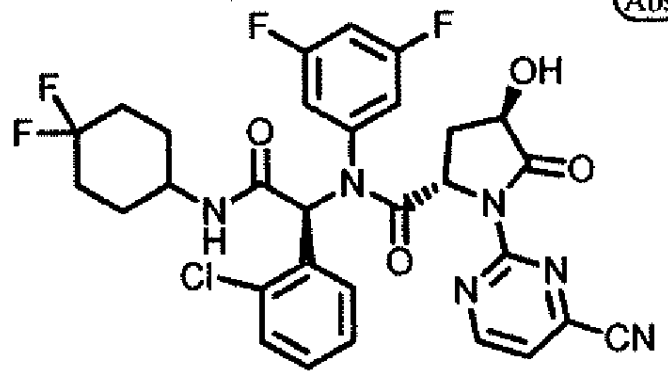
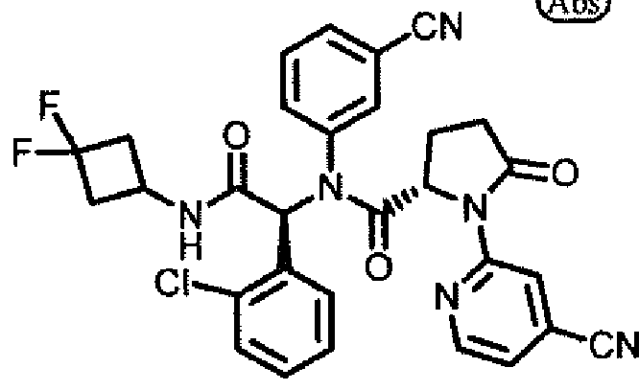
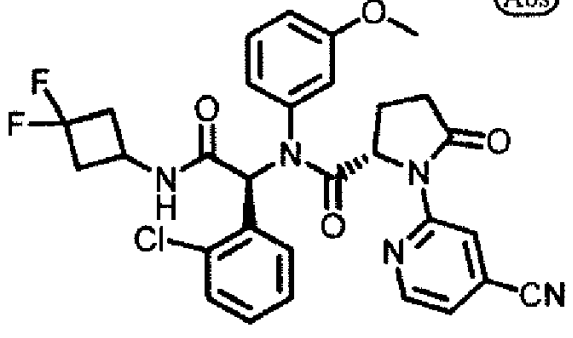
Comp. núm.	Estructura
106	 <p>(Abs)</p>
107	 <p>(Abs)</p>
108	 <p>(Abs)</p>
109	 <p>(Abs)</p>

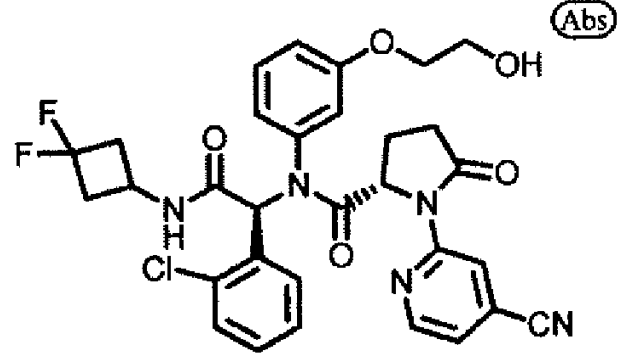
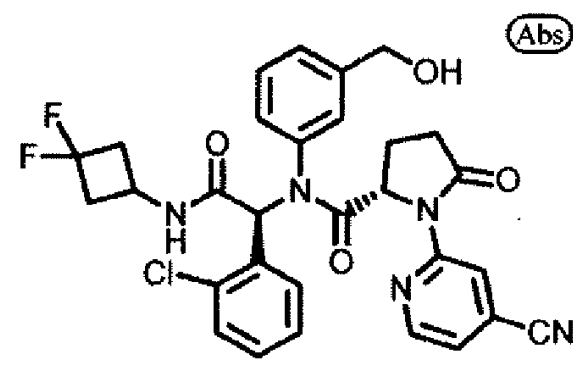
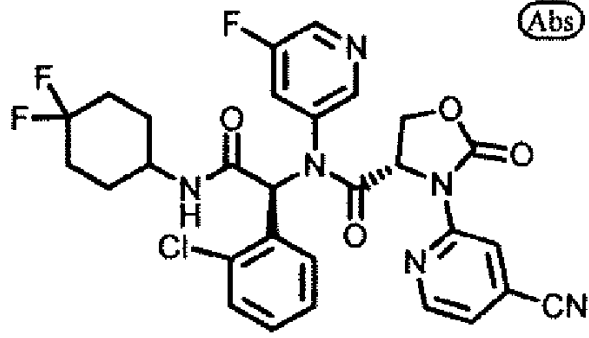
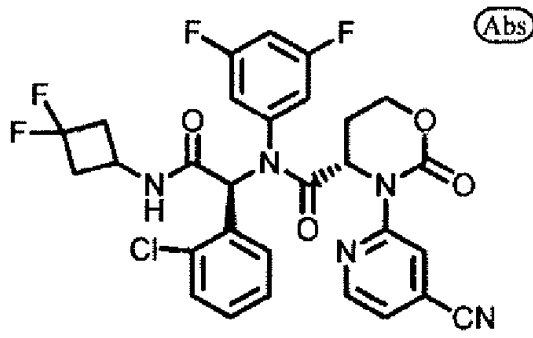
Comp. núm.	Estructura
110	
111	
112	
113	

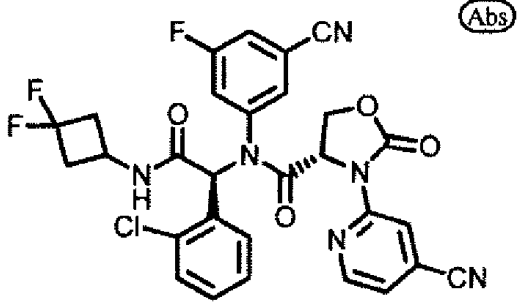
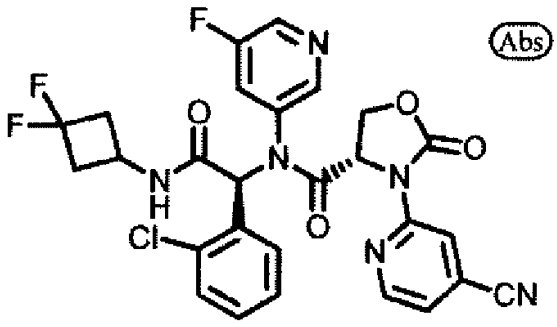
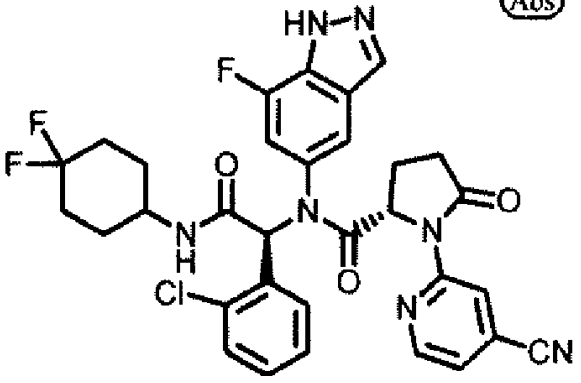
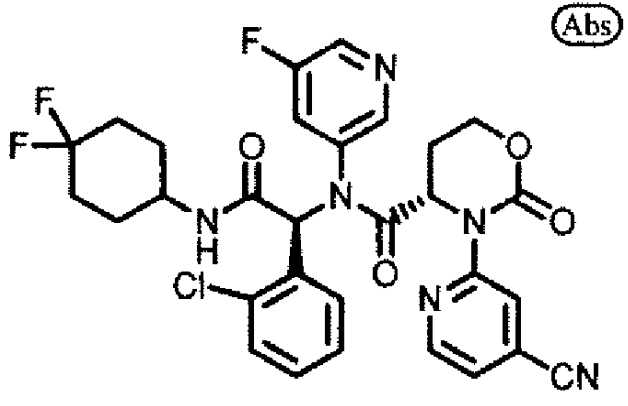
Comp. núm.	Estructura
114	 <p>(Abs)</p>
115	 <p>(Abs)</p>
116	 <p>(Abs)</p>
117	 <p>(Abs)</p>

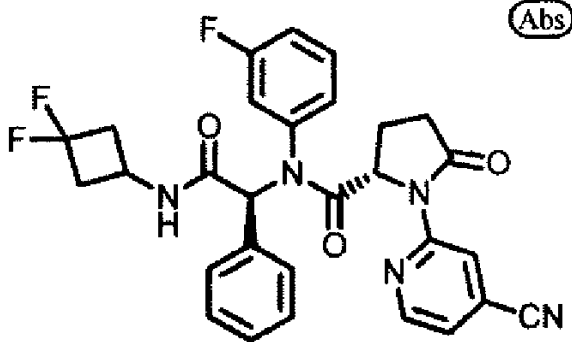
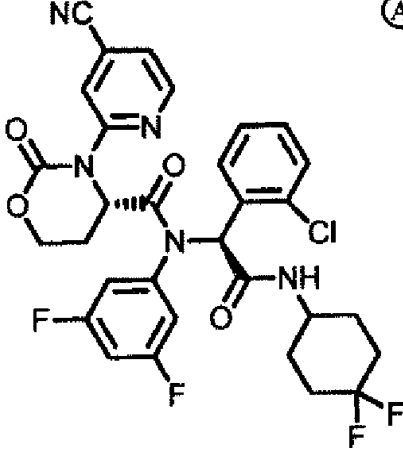
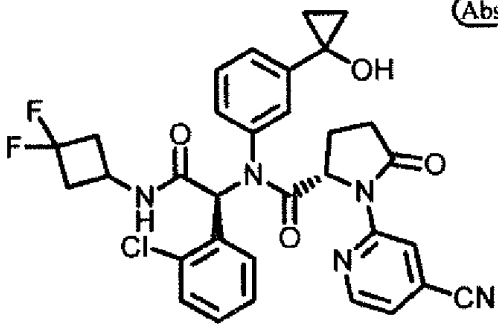
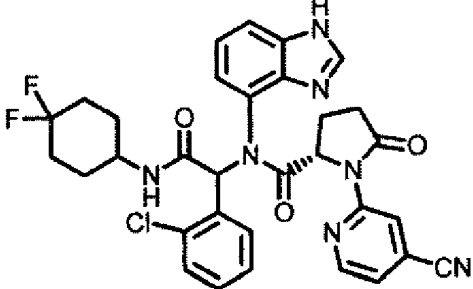
Comp. núm.	Estructura
118	 <p>(Abs)</p>
119	 <p>(Abs)</p>
120	 <p>(Abs)</p>
121	 <p>(Abs)</p>

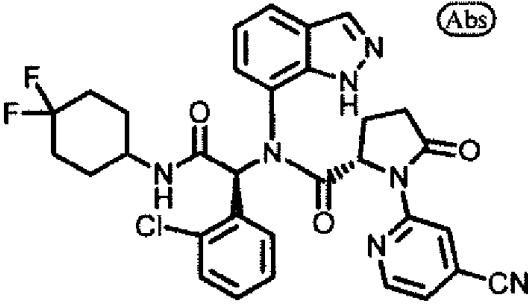
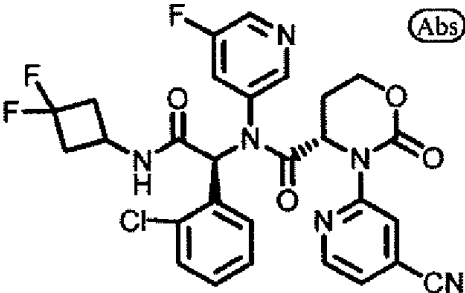
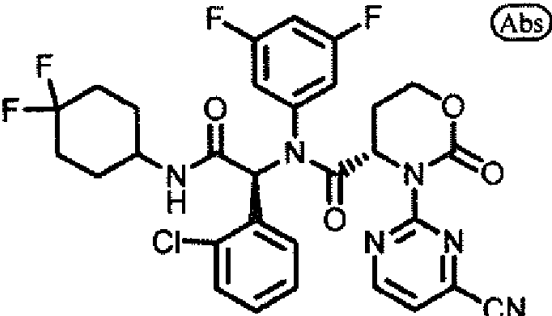
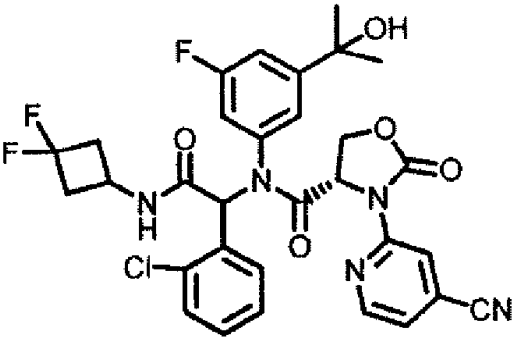
Comp. núm.	Estructura
122	<p style="text-align: right;">(Abs)</p> 
123	<p style="text-align: right;">(Abs)</p> 
124	<p style="text-align: right;">(Abs)</p> 
125	<p style="text-align: right;">(Abs)</p> 

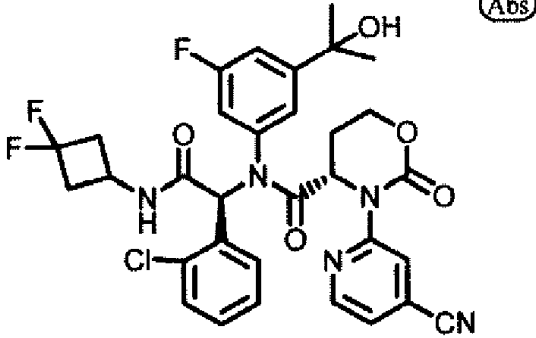
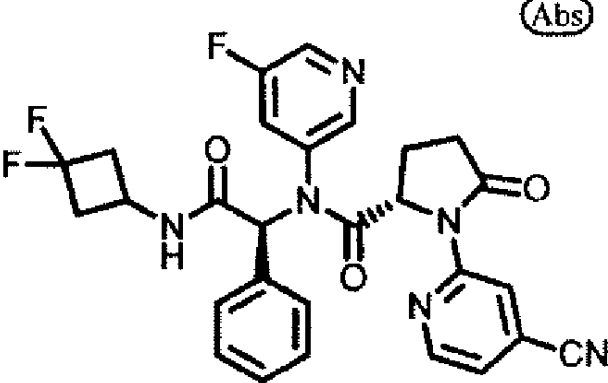
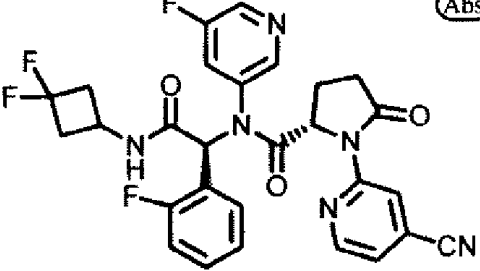
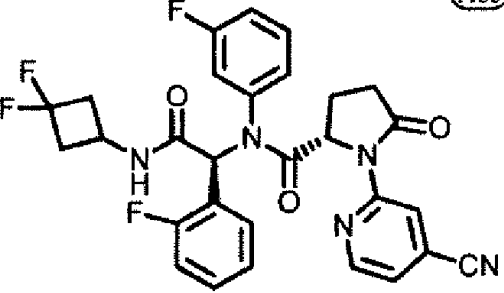
Comp. núm.	Estructura
126	<p style="text-align: right;">(Abs)</p> 
127	<p style="text-align: right;">(Abs)</p> 
128	<p style="text-align: right;">(Abs)</p> 
129	<p style="text-align: right;">(Abs)</p> 

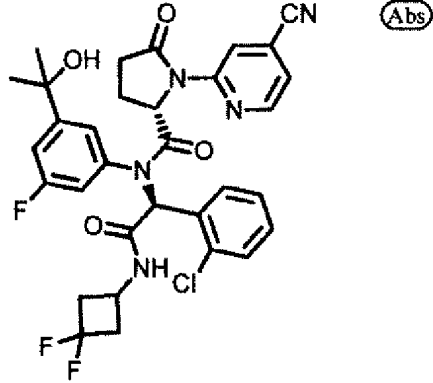
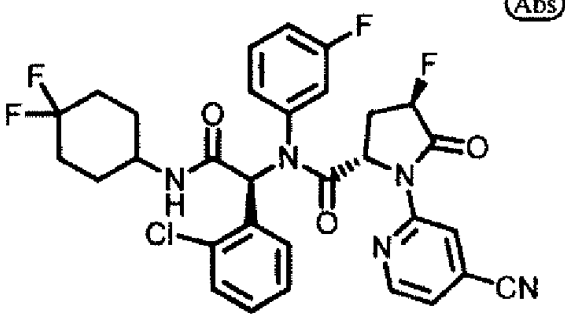
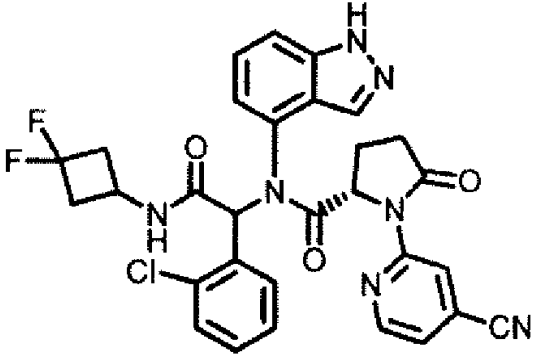
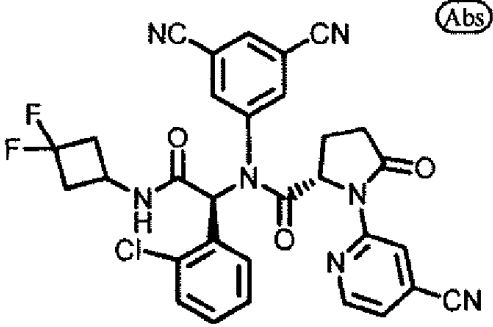
Comp. núm.	Estructura
130	 <p>(Abs)</p>
131	 <p>(Abs)</p>
132	 <p>(Abs)</p>
133	 <p>(Abs)</p>

Comp. núm.	Estructura
134	 <p>(Abs)</p>
135	 <p>(Abs)</p>
136	 <p>(Abs)</p>
137	 <p>(Abs)</p>

Comp. núm.	Estructura
138	 <p>(Abs)</p>
139	 <p>(Abs)</p>
140	 <p>(Abs)</p>
141	 <p>(Abs)</p>

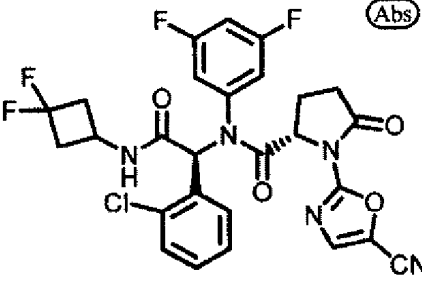
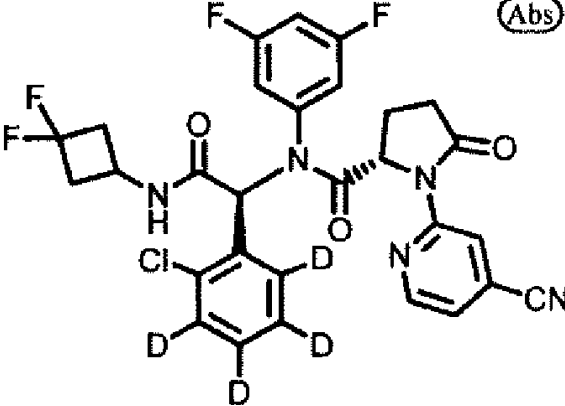
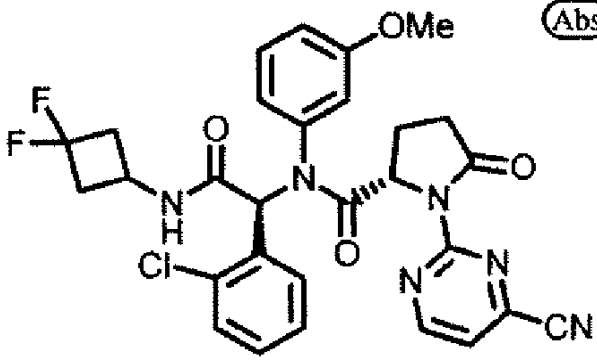
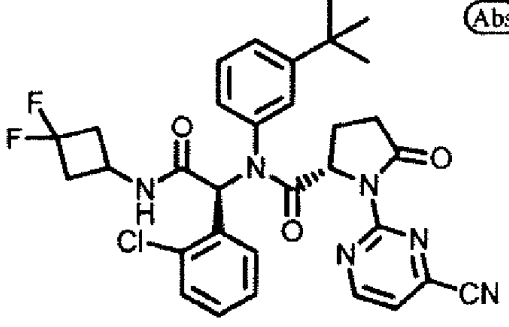
Comp. núm.	Estructura
142	 <p>(Abs)</p>
143	 <p>(Abs)</p>
144	 <p>(Abs)</p>
145	

Comp. núm.	Estructura
146	 <p>(Abs)</p>
147	 <p>(Abs)</p>
148	 <p>(Abs)</p>
149	 <p>(Abs)</p>

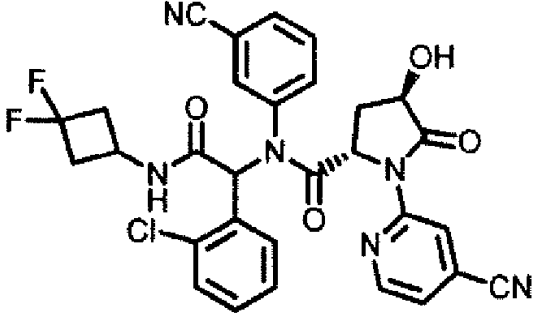
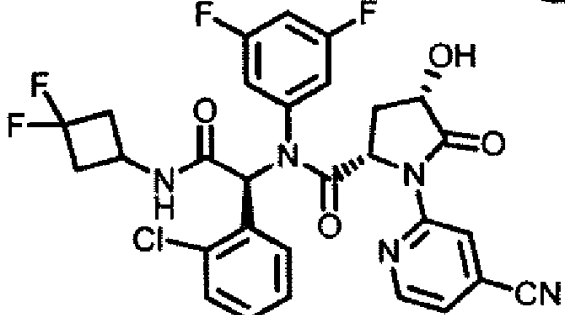
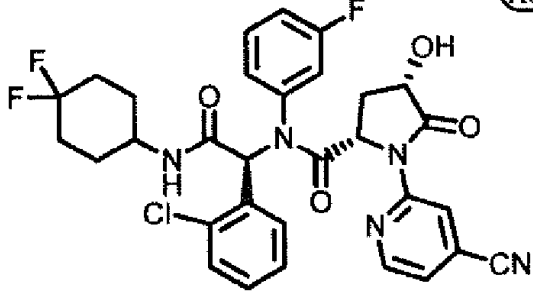
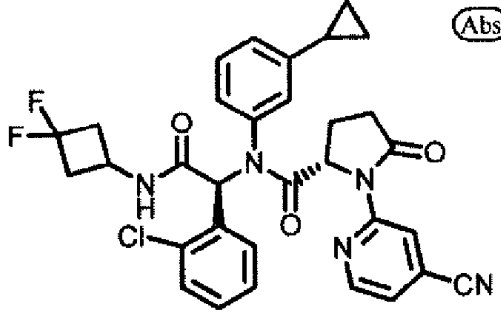
Comp. núm.	Estructura
150	
151	
152	
153	

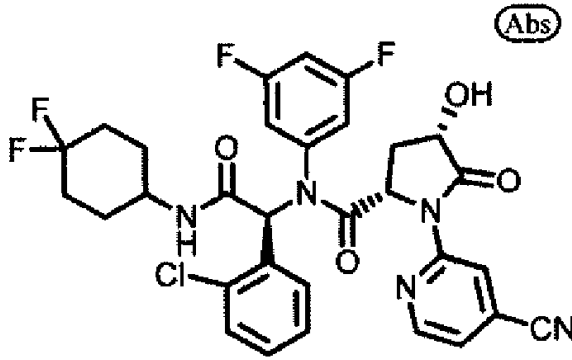
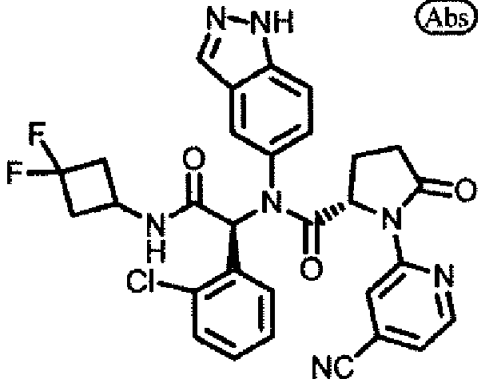
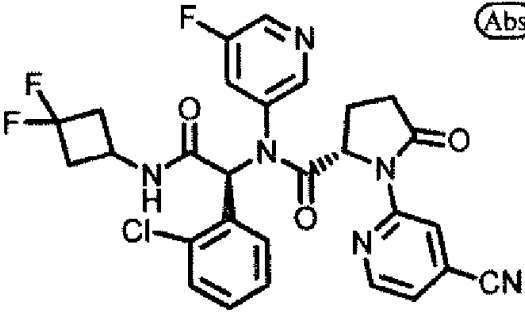
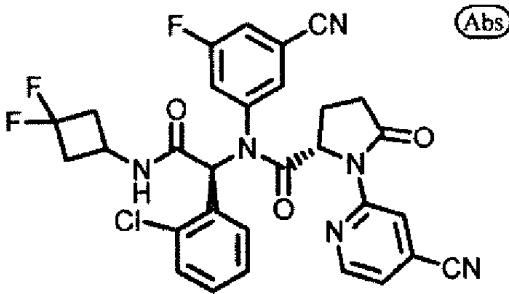
Comp. núm.	Estructura
154	<p>(Abs)</p>
155	<p>(Abs)</p>
156	<p>(Abs)</p>
157	<p>(Abs)</p>

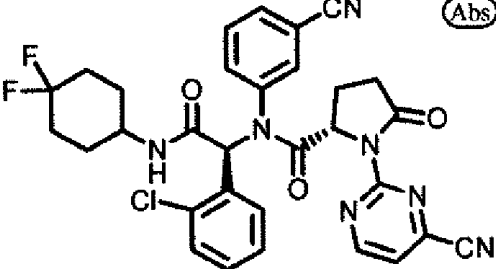
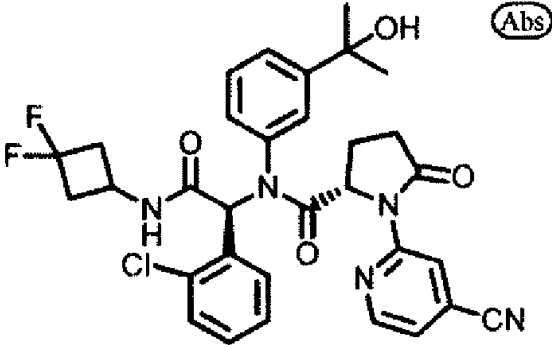
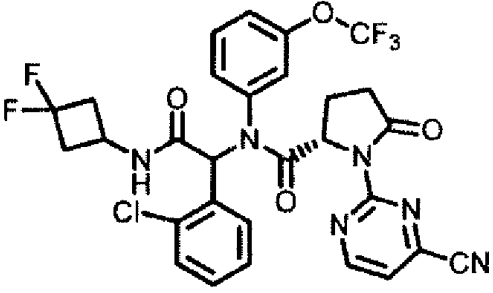
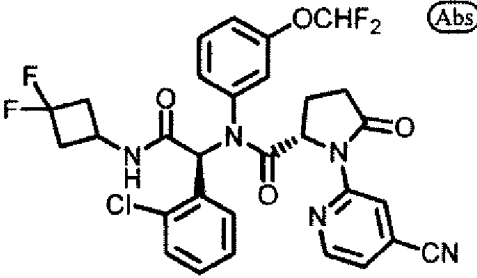
Comp. núm.	Estructura
158	<p>(Abs)</p>
159	<p>(Abs)</p>
160	<p>(Abs)</p>
161	<p>(Abs)</p>

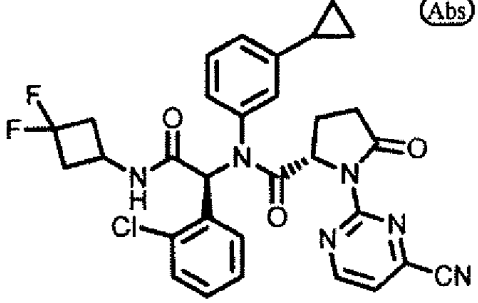
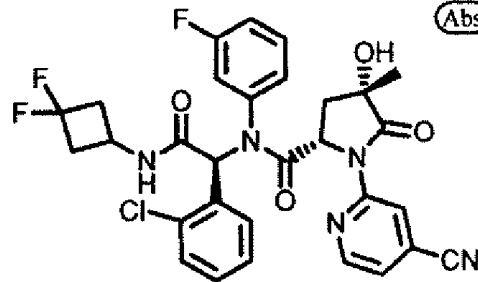
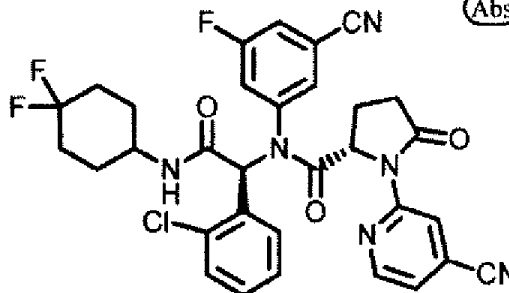
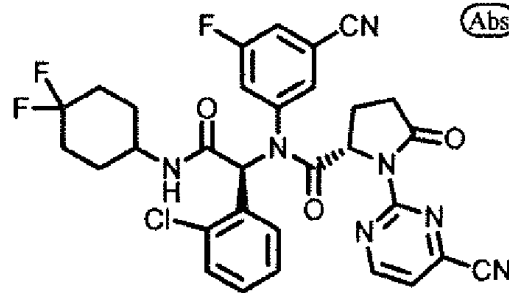
Comp. núm.	Estructura
162	 <p>(Abs)</p>
163	 <p>(Abs)</p>
164	 <p>(Abs)</p>
165	 <p>(Abs)</p>

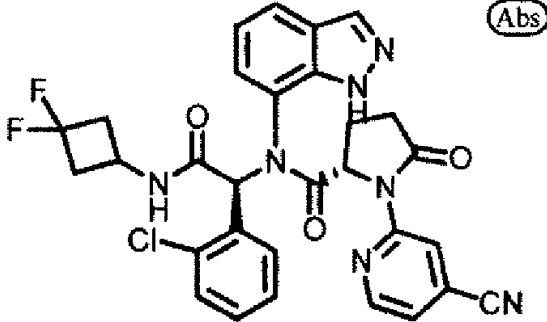
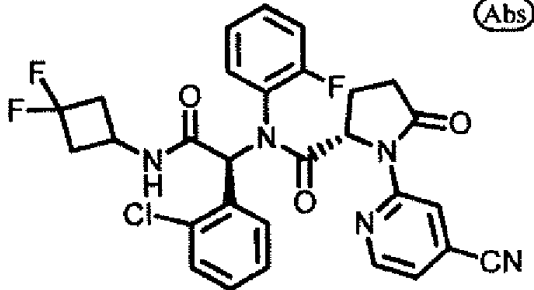
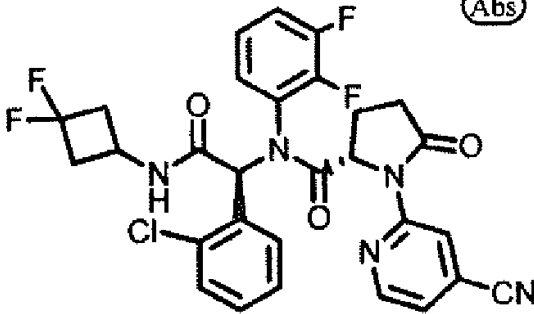
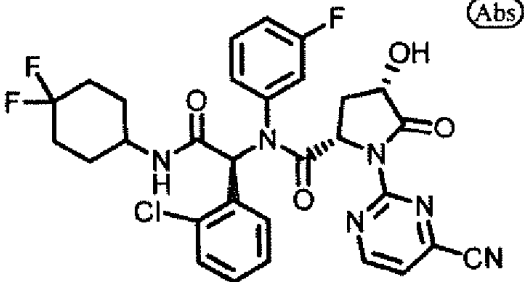
Comp. núm.	Estructura
166	<p>(Abs)</p>
167	<p>(Abs)</p>
168	<p>(Abs)</p>
169	<p>(Abs)</p>

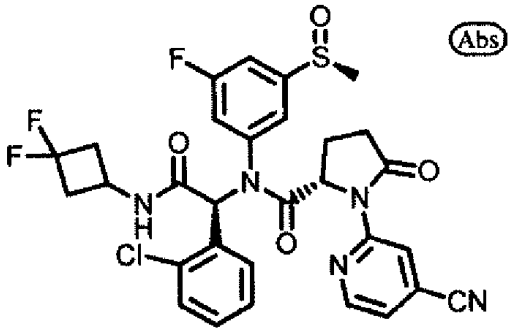
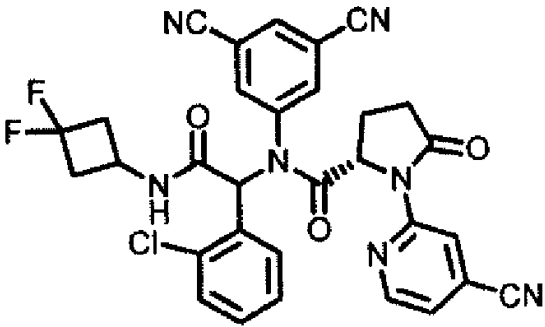
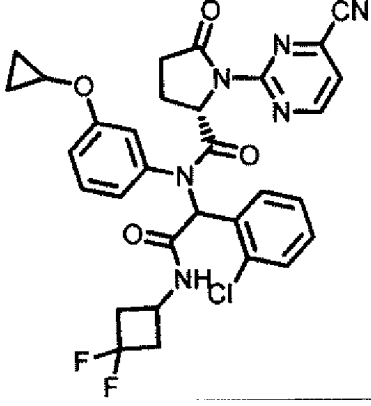
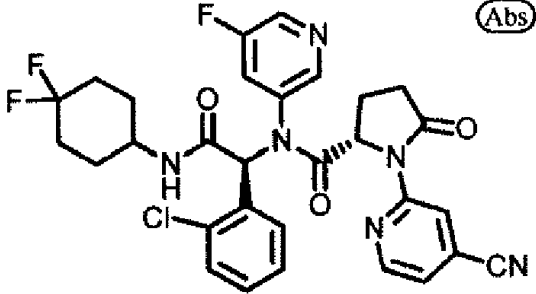
Comp. núm.	Estructura
170	
171	 (Abs)
172	 (Abs)
173	 (Abs)

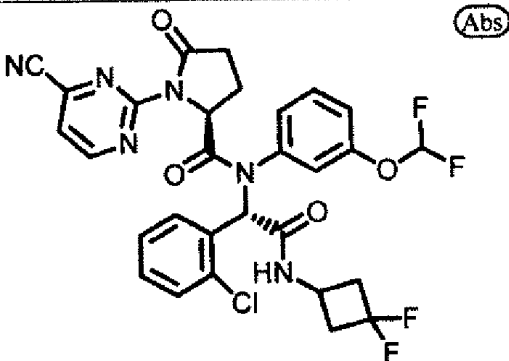
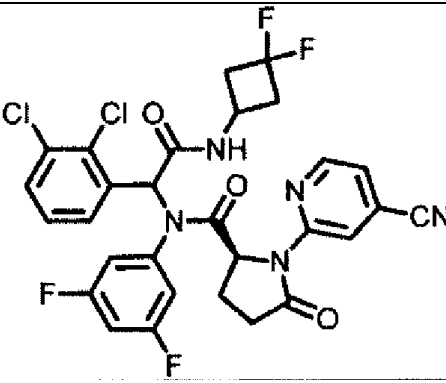
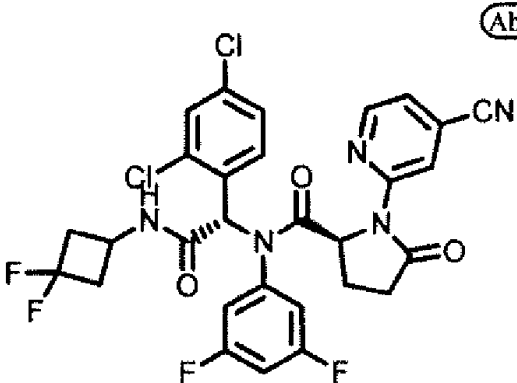
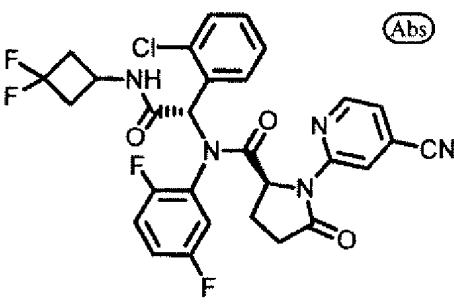
Comp. núm.	Estructura
174	 <p>(Abs)</p>
175	 <p>(Abs)</p>
176	 <p>(Abs)</p>
177	 <p>(Abs)</p>

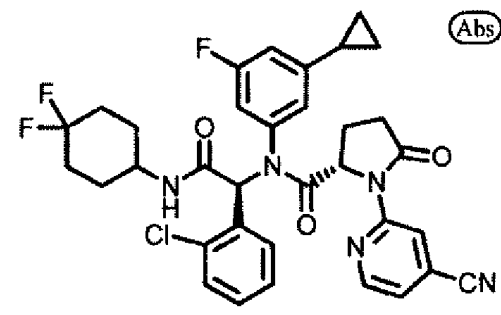
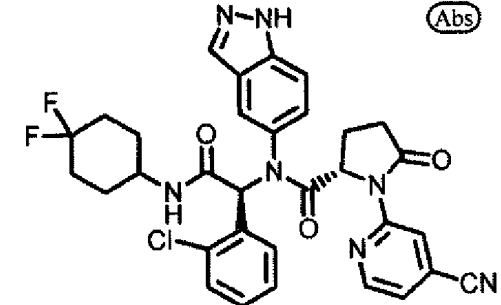
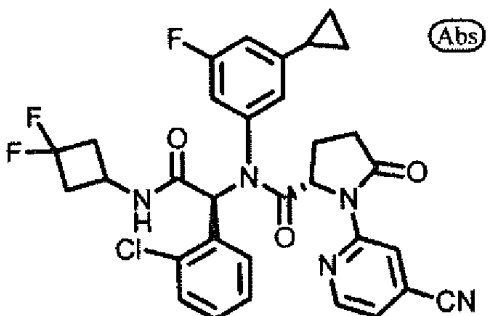
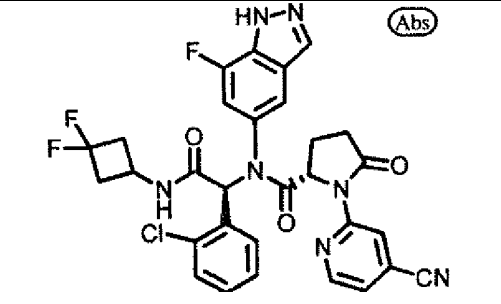
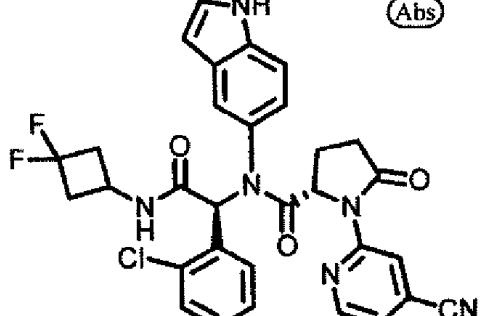
Comp. núm.	Estructura
178	 <p>(Abs)</p>
179	 <p>(Abs)</p>
180	
181	 <p>(Abs)</p>

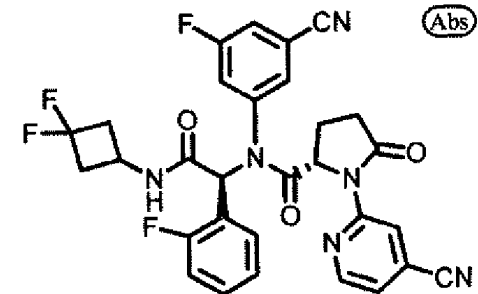
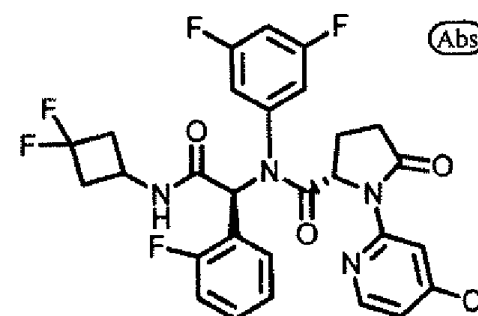
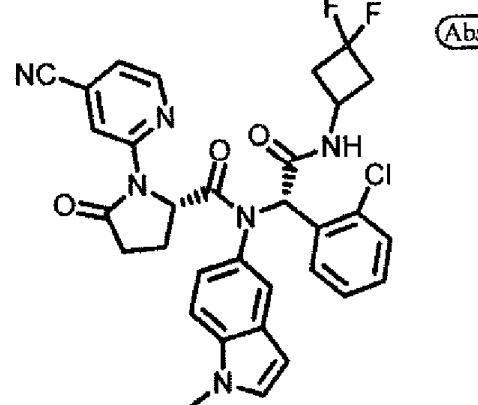
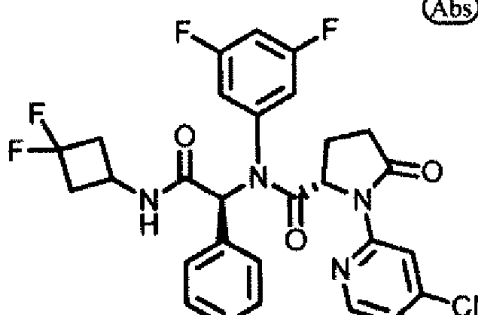
Comp. núm.	Estructura
182	 <p>(Abs)</p>
183	 <p>(Abs)</p>
184	 <p>(Abs)</p>
185	 <p>(Abs)</p>

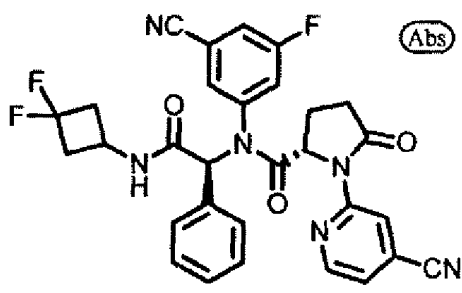
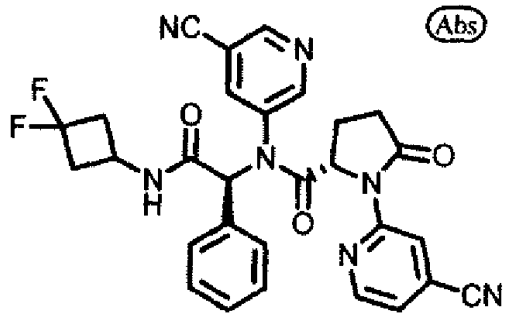
Comp. núm.	Estructura
186	 <p>(Abs)</p>
187	 <p>(Abs)</p>
188	 <p>(Abs)</p>
189	 <p>(Abs)</p>

Comp. núm.	Estructura
190	 <p>(Abs)</p>
191	
192	
193	 <p>(Abs)</p>

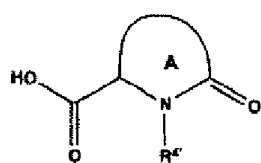
Comp. núm.	Estructura
194	 <p>(Abs)</p>
195	
196	 <p>(Abs)</p>
197	 <p>(Abs)</p>

Comp. núm.	Estructura
202	 <p>(Abs)</p>
203	 <p>(Abs)</p>
204	 <p>(Abs)</p>
205	 <p>(Abs)</p>
206	 <p>(Abs)</p>

Comp. núm.	Estructura
207	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>
208	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>
209	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>
210	 <p style="text-align: right;">(Abs)</p>

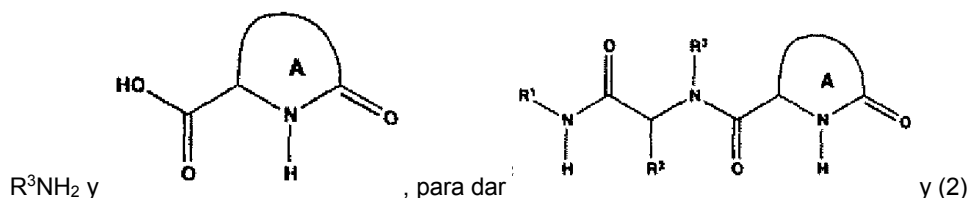
Comp. núm.	Estructura
211	
212	

Se incluyen también en la presente invención métodos para preparar los compuestos de Fórmula I o un compuesto de una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, que comprenden someter a reacción R^1NC con R^2CHO , R^3NH_2



5 y , en donde R^4 es H o R^4 y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y el anillo A es como se define en la Fórmula I o en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención. En un aspecto de los métodos precedentes, R^4 es alquilo.

También se incluyen en la presente invención métodos para preparar los compuestos de Fórmula I o un compuesto según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, que comprenden (1) someter a reacción R^1NC con R^2CHO ,



15 someter a reacción con R^4 -haluro para dar ; en donde R^4 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y el anillo A son como se definió en la Fórmula I o en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención. En un aspecto de los métodos precedentes, R^4 es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido en forma independiente con uno a

tres grupos R⁷. En otro aspecto del método precedente, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y el anillo A son como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto ocurrir como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como también como enantiómeros sencillos o estereoisómeros individuales que están prácticamente libres de otros estereoisómeros o estereoisómero posible. La expresión "prácticamente libre de otros estereoisómeros", tal como se emplea en la presente memoria, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados por al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El término "enriquecido" significa que por lo menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados. Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto determinado se conocen en la técnica y se pueden aplicar como factibles a los compuestos finales o al material de partida o los intermedios.

En una realización, el compuesto se enriquece en un estereoisómero específico por al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

Los compuestos de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 pueden además comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede ser en cualquier forma isotópica, como ¹H, ²H (D o deuterio), y ³H (T o tritio); C puede ser en cualquier forma isotópica, como ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; o puede ser en cualquier forma isotópica, como ¹⁶O y ¹⁸O; y similares. Por ejemplo, el compuesto se enriquece en una forma isotópica específica de H, C y/u O por al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

A menos que se indique otra cosa, cuando un compuesto descrito se nombra o ilustra con una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

Los compuestos de la presente invención pueden también representarse en múltiples formas tautoméricas, en dichos casos, la invención incluyen expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente invención, aunque puede representarse una sola forma tautomérica (p. ej., la alquilación de un sistema de anillos puede resultar en la alquilación de múltiples sitios, la invención incluye expresamente todos esos productos de reacción). Todas las formas isoméricas de dichos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

Los compuestos descritos en la presente invención se pueden preparar siguiendo los procedimientos detallados en los ejemplos y otros métodos análogos conocidos por el experto en la técnica. Los compuestos producidos por cualquiera de los esquemas expuestos a continuación pueden además modificarse (p. ej., mediante la adición de sustituyentes a los anillos, etc.) para producir compuestos adicionales. Los planteamientos y compuestos específicos se exponen en la presente invención y no tienen como fin ser limitativos. La adecuación de un grupo químico en la estructura de un compuesto para uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento del experto en la técnica. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías del grupo protector (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas descritas en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3era Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y sus ediciones posteriores.

Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por la presente invención son solamente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pág. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej., -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalino térreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, entre otros, ion de amonio (es decir, NH₄⁺) y iones de amonio sustituido (p. ej., NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituido adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, además de aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que pueda ser catiónico (p. ej., -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, entre otros, aquellos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico,

sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, entre otros, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, entre otros, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

10 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye sus formas de sal.

Composiciones y rutas de administración

Los compuestos utilizados en los métodos descritos en la presente invención se pueden formular junto con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades eficaces para lograr la modulación de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad, incluidos aquellos descritos en la presente memoria.

La expresión "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que se puede administrar a un sujeto, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye su actividad farmacológica y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Los vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) como d- α -tocopherol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos utilizados en las posologías farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices poliméricas similares, proteínas del suero tales como albúmina de suero humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéricos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato disódico, fosfato dipotásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2 y 3-hidroxiopropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados pueden también utilizarse ventajosamente para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier vehículo o adyuvante no tóxico farmacéuticamente aceptable convencional. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos farmacéuticamente aceptables, bases o tampones para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, tal como se emplea en la presente memoria, incluye inyección o técnicas de infusión subcutáneas, intracutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intraarteriales, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intralesionales e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (como por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede además ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. A su vez, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, puesto que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas pueden además contener un diluyente o disperante alcohólico de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares comúnmente utilizados en la formulación de presentaciones farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente empleados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la elaboración de formas sólidas, líquidas u otras presentaciones farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para los propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier presentación oralmente aceptable que incluye, aunque sin limitarse a ello, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y disoluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden habitualmente agentes lubricantes, como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se administran suspensiones y/o emulsiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa y combinarse con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden añadirse edulcorantes y/o saporíferos y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también administrarse en la forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se funde en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, entre otros, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica se debe formular con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuestos de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden además aplicarse por vía tópica a la parte inferior del tubo digestivo a través de una formulación en supositorio o en una formulación en enema adecuada. Los parches topicos-trandérmicos también se incluyen en la presente invención

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en el campo de formulación farmacéutica y se pueden preparar como disoluciones salinas, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente invención y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosis entre aproximadamente 1 y 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 95% de la dosis normalmente administrada en un esquema de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un esquema de múltiples dosis, de los compuestos de la presente invención. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una presentación individual o pueden estar combinados con los compuestos de la presente invención en una misma composición.

Los compuestos descritos en este documento pueden, por ejemplo, administrarse por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica o por inhalación, con una dosis que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente en dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requerimientos del fármaco particular. Los métodos contemplados en la presente invención contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o especificado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran de 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una presentación individual variará dependiendo del hospedante tratado y del modo de administración particular. Una preparación típica contendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, dichas preparaciones contienen entre aproximadamente 20% y aproximadamente 80% de compuesto activo.

Pueden ser necesarias dosis inferiores o superiores a aquellas precedentemente mencionadas. Los esquemas de dosis y tratamiento específicos para cualquier sujeto particular dependerán de una diversidad de factores, incluida la actividad del compuesto empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del sujeto en cuanto a la enfermedad, y el criterio del médico.

Tras mejorar la condición del sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, en caso de ser necesaria. Posteriormente, la dosis o frecuencia de la administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el cual la afección mejorada se retiene cuando los síntomas han disminuido hasta el nivel deseado. Los sujetos pueden, no

obstante, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, que comprenden un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones de la presente invención, pueden además comprender otro agente terapéutico útil para tratar el cáncer.

Métodos de uso

Se da a conocer un método para inhibir la actividad de IDH1 o IDH2 mutante, que comprende poner en contacto a un sujeto que lo necesita con un compuesto (incluidos sus tautómeros y/o isotopólogos) de la fórmula estructural I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, el cáncer que se ha de tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 o IDH2 en donde la mutación de IDH1 o IDH2 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxi-glutarato en un sujeto. En un aspecto de la presente invención, el IDH1 mutante tiene una mutación R132X. En un aspecto de la presente invención, la mutación R132X se selecciona entre R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. Incluso en otro aspecto, la mutación R132X es R132H.

También se dan a conocer compuestos para uso en métodos para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita (a) un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1, o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer que se ha de tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación de IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxi-glutarato en un paciente. En un aspecto de esta realización, la mutación de IDH1 es una mutación R132X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona entre R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. Un cáncer se puede analizar secuenciando muestras de células para determinar la presencia y naturaleza específica de (p. ej., el aminoácido modificado presente en) una mutación del aminoácido 132 de IDH1,

Sin estar influenciados por la teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH1 en donde la mutación de IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxi-glutarato, y en particular mutaciones R132H de IDH1, caracterizan a un subconjunto de todos los tipos de cáncer, independientemente de su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por consiguiente, los compuestos y métodos de la presente invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracterice por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que imparta dicha actividad y en particular una mutación IDH1 R132H o R132C.

En un aspecto de esta realización, la eficacia del tratamiento del cáncer se controla midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Típicamente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde se indica un nivel elevado para el uso del compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención para tratar el cáncer. Una vez que se establecen los niveles elevados, se determina el nivel de 2HG durante el transcurso de y/o después de finalizar el tratamiento para establecer la eficacia. En determinadas realizaciones, el nivel de 2HG solamente se determina durante el transcurso de y/o después de finalizar el tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el transcurso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. De modo similar, una determinación de que los niveles de 2HG no son elevados durante el transcurso de o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Típicamente, estas mediciones de 2HG se utilizan junto con otras determinaciones conocidas de la eficacia del tratamiento del cáncer, como reducción de la cantidad y el tamaño de tumores y/u otras lesiones asociadas a cáncer, mejora de la salud general del sujeto y alteraciones de otros biomarcadores asociados con la eficacia del tratamiento del cáncer.

2HG se puede detectar en una muestra mediante LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3,000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante se puede recoger y almacenar a -80 grados Celsius antes del análisis LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxi-glutarato. Se puede emplear una variedad de métodos de separación de cromatografía de líquidos (LC). Cada método se puede acoplar por ionización de electropulverización negativa (ESI, -3,0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que operan en modo de monitoreo de múltiples reacciones (MRM), con parámetros de MS optimizados en disoluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos se pueden separar por cromatografía de fase inversa usando tributilamina 10 mM como un agente de apareamiento de iones en la fase móvil acuosa, de acuerdo con una variante de un método previamente descrito (Luo *et al.* *J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de metabolitos de TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, en donde B se refiere a una fase móvil orgánica de 100% metanol. Otro método es específico para 2-hidroxi-glutarato, operando un gradiente lineal rápido de 50% -95% B (tampones anteriormente definidos) durante 5 minutos. Como columna, se puede utilizar Synergi Hydro-RP, tamaño de partícula 100 mm x 2 mm, 2,1 μ m (Phenomenex), tal como se describió

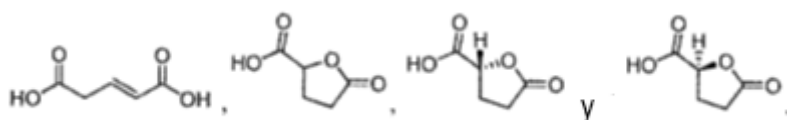
anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar por comparación de las áreas pico con estándares de metabolitos puros en una concentración conocida. Los estudios de flujo de metabolitos de ¹³C-glutamina se pueden efectuar como se describe, p. ej., en Munger *et al.* Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008,

En una realización, 2HG se evalúa directamente.

- 5 En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de practicar el método analítico. A modo de ejemplo, dicho derivado puede ser un derivado formado en el análisis MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, p. ej., un aducto de Na, una variante de hidratación o una variante de hidratación que además es un aducto de sal, p. ej., un aducto de Na, p. ej., formado en el análisis MS.

- 10 En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan, o se reducen como resultado de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato que se correlacionará con 2HG, p. ej., R-2HG.

Los derivados de 2HG ilustrativos incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos que se exponen a continuación o su aducto de sal:



- 15 En una realización, el cáncer es un tumor en el que por lo menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células tumorales portan una mutación IDH1, y en particular una mutación IDH1 R132H o R132C, al momento del diagnóstico o el tratamiento.

Se sabe que las mutaciones IDH1 R132X ocurren en ciertos tipos de cáncer como se indica en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Mutaciones IDH asociadas con ciertos tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Mutación IDH1 R132X	Tipo de tumor
tumores cerebrales	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
	R132S	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132L	tumor primario
	R132V	tumor primario
fibrosarcoma	R132C	línea celular de HT1080 fibrosarcoma
leucemia mieloide aguda (AML)	R132H	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132C	tumor primario
cáncer de próstata	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
leucemia linfoblástica aguda (ALL)	R132C	tumor primario
paragangliomas	R132C	tumor primario

20 Se han identificado mutaciones de IDH1 R132H en glioblastoma, leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), cáncer de colon y linfoma no Hodgkin angio-inmunoblástico (NHL). Por consiguiente, en una realización, los métodos descritos en la presente invención se usan para tratar glioma

(glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) o colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), cáncer de colon o linfoma no Hodgkin angio-inmunoblástico (NHL) en un paciente.

5 Por consiguiente, en una realización, el cáncer es un cáncer seleccionado entre uno cualquiera de los tipos de cáncer enumerados en la Tabla 2, y la mutación IDH R132X es una o más de las mutaciones IDH1 R132X enumeradas en la Tabla 2 para ese tipo de cáncer particular.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención pueden además comprender diversas etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en este documento.

10 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de la fórmula estructural I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, el tamaño, el peso, la capacidad de invasión, el estadio y/u otro fenotipo del cáncer.

15 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo de IDH1 del cáncer. Esto se logra con métodos habituales en la técnica, como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

20 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto se puede lograr por análisis espectroscópico, p. ej., análisis basado en resonancia magnética, p. ej., RMN y/o medición de espectroscopia de resonancia magnética, análisis de muestras de fluido corporal, como análisis de suero o fluido de la médula espinal, o análisis de material quirúrgico, p. ej., espectroscopia de masas.

Terapias combinadas

25 En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente invención comprenden la etapa adicional de co-administrar a un sujeto que lo necesita una terapia secundaria, p. ej., un agente terapéutico adicional para el cáncer o un tratamiento adicional para el cáncer. Los agentes terapéuticos adicionales para el cáncer ilustrativos incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias de anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los tratamientos de cáncer adicionales incluyen, por ejemplo, cirugía y radioterapia. Los ejemplos de cada uno de estos tratamientos se exponen a continuación.

35 El término “co-administrar”, tal como se emplea en la presente invención con respecto a agentes terapéuticos para el cáncer adicionales, significa que el agente terapéutico para el cáncer adicional se puede administrar junto con un compuesto de la presente invención como parte de una presentación individual (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico anteriormente descrito) o como múltiples presentaciones separadas. Alternativamente, el agente terapéutico para el cáncer adicional se puede administrar antes, simultáneamente o después de la administración de un compuesto de la presente invención. En dicho tratamiento de terapias combinadas, tanto los compuestos de la invención como el segundo agente(s) terapéutico se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no imposibilita la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro agente terapéutico secundario o cualquier compuesto de la presente invención a dicho sujeto en otro momento durante el curso de un tratamiento. El término “co-administrar”, tal como se emplea en la presente memoria con respecto a un tratamiento para el cáncer adicional, significa que el tratamiento para el cáncer adicional puede ocurrir antes, consecutivamente o después de la administración de un compuesto de la presente invención.

45 En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia del cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (p. ej., ácido fólico, purina y derivados de pirimidina), agentes alquilantes (p. ej., nitrógeno mostazas, nitrosoureas, platino, alquil sulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno fusiforme, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros) y agentes hipometilantes (p. ej., decitabina (5-aza-desoxicitidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina, 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Los agentes ilustrativos incluyen Aclarrubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrélide, Trióxido arsénico, Asparaginasa, Atrasentán, Belotecán, Bexaroteno, bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfán, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carboquone, Carmofur, Canustina, Celecoxib, Clorambucil, Clormetino, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitruicin, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etopósido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracil (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarrubicina, Ifosfamida, Irinotecán, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorin, Doxorubicina liposomal, Daunorrubicina

liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Mannosulfán, Masoprocol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Metil aminolevulinato, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatino, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarrubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfuner sódico, Prednimustina, Procarbazona, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecán, Sapacitabina, Semustina, Sitimagene ceradenovec, Estrataplato, Estreptozocina, Talaporfin, Tegafururacil, Temoporfm, Temozolomide, Teniposide, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurine, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecán, Trabectedin, Triaziquona, Trietilenmelamina, Triplato, Tretinoína, Treosulfán, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfm, Vinblastina, Vincristina, Vindcsinc, Vinfluninc, Vinorelbina, Vorinostat, Zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en la presente invención.

10 Dado que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. Con frecuencia, se usan dos o más agentes quimioterapéuticos como quimioterapia combinada.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de diferenciación. Dicho agente de diferenciación incluye retinoides (como ácido trans-retinoico total (ATRA), ácido 9-cis retinoico, ácido 13-cis-retinoico (13-cRA) y 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR)); trióxido arsénico; inhibidores de histona desacetilasa HDAC (como azacitidina (Vidaza) y butiratos (p. ej., fenilbutirato sódico)); compuestos polares híbridos (como hexametileno bisacetamida ((HMBA)); vitamina D; y citocinas (como factores estimulantes de colonias que incluyen G-CSF y GM-CSF, e interferones).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de moléculas pequeñas en general son inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, expresadas en exceso o en otras críticas dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos salientes son inhibidores de tirosina cinasa tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también inhibidores de cinasa dependientes de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) típicamente utilizado en cáncer de mama y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab típicamente utilizados en una diversidad de tumores malignos de células B. Otros anticuerpos ilustrativos incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión ilustrativas incluyen Aflibercept y Denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede usar en combinación con un compuesto descrito en la presente invención, p. ej., una biguanida tal como metformina o fenfonina, preferiblemente fenfonina.

La terapia dirigida puede implicar también péptidos pequeños como “dispositivos dirigidos o *homing*” que pueden unirse a los receptores de la superficie celular o a una matriz extracelular afectada que rodee el tumor. Los radionúclidos que están unidos a estos péptidos (p. ej., RGD) eventualmente destruyen la célula cancerosa si el núclido se descompone próximo a la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente inmunoterapéutico. Inmunoterapia del cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al sistema inmune del propio sujeto a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra tumores incluyen inmunoterapia de BCG intravesicular para cáncer de vejiga superficial, y uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en sujetos con carcinoma de células renales y melanoma.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se puede considerar una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunes del donante a menudo atacan al tumor en un efecto injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes inmunoterapéuticos se pueden utilizar en combinación con un compuesto o composición descrito en la presente invención.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente terapéutico hormonal. El crecimiento de algunos tipos de tumores puede inhibirse proporcionando o bloqueando determinadas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y próstata. Extraer o bloquear estrógeno o testosterona es con frecuencia un tratamiento adicional importante. En determinados tumores, la administración de agonistas de hormonas, como progesteronas, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal se pueden usar combinados con un compuesto o una composición descrita en la presente invención.

Otras modalidades terapéuticas adicionales posibles incluyen imatinib, terapia génica, vacunas peptídicas y de células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y anticuerpos y fármacos radiomarcados.

Ejemplos

El nombre químico de cada compuesto descrito a continuación se genera con el software ChemBioOffice.

DCM= diclorometano

TEA = trietilamina

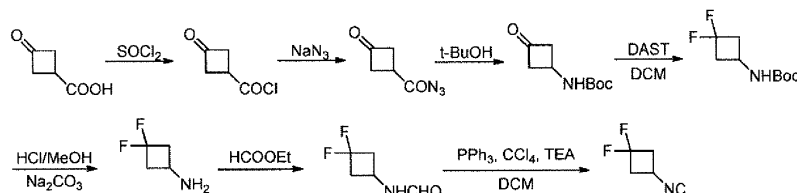
DPPA = difenilfosforil azida

TFA = ácido trifluoroacético

DIPEA = N,N=Diisopropiletamina

TFAA = anhídrido trifluoroacético

Procedimientos generales para la preparación de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano

Método A:

- 5 **Etapa A: 3-oxociclobutilcarbamato de terc-butilo.** A una disolución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (10 g, 88 mmol) en DCM seco (60 ml) a 0 °C, se le añadió SOCl₂ (20 ml) gota a gota. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1,5 h y luego se evaporó al vacío. La mezcla resultante se co-evaporó dos veces con tolueno (2x8 ml) y el residuo se disolvió en acetona (30 ml), luego se añadió gota a gota a una disolución de NaN₃ (12 g, 185,0 mmol) en H₂O (35 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante otra 1 h y luego se inactivó con hielo (110 g).
 10 La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta disolución de aproximadamente 15 ml. Se añadió tolueno (2 x 30 ml) al residuo y la mezcla se co-evaporó dos veces para eliminar Et₂O (se dejó una disolución de aproximadamente 30 ml cada vez para evitar una explosión). La disolución de tolueno resultante se calentó a 90 °C hasta que cesó la evolución de N₂. Después se añadieron 40 ml de t-BuOH a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 7:1 a 5:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS:

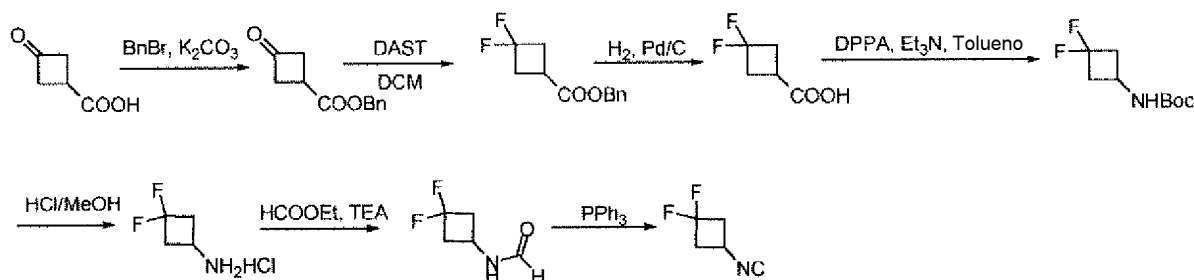
186,1 (M+1)⁺.

- 20 **Etapa B: 3,3-difluorociclobutilcarbamato de terc-butilo.** A una disolución de *terc*-butil-3-oxociclo-butil carbamato (2,56 g, 111,07 mmol) en DCM seco (190 ml), se le añadió DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) (41,0 ml, 222,14 mmol) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se dejó luego calentar hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se añadió lentamente a disolución saturada acuosa pre-enfriada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 15:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 4,79 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,58 - 2,29 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS: 208,1 (M+1)⁺.

- 30 **Etapa C: N-(3,3-difluorociclobutil)formamida.** A una disolución de MeOH (170 ml) y CH₃COCl (65 ml), se le añadió 3,3-difluoro-ciclobutilcarbamato de terc-butilo (12,1 g, 58,42 mmol) en una porción gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min, y luego se calentó hasta TA y se agitó durante otra 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en H₂O (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (150 ml) y la capa acuosa se ajustó hasta pH=11 con Na₂CO₃ sólido y se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío usando un baño de agua frío (<20 °C). El residuo se disolvió en HCOOEt (90 ml) y se transfirió a un tubo de presión sellado. Esta mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 1:1 to 1:3) como eluyente para proporcionar el producto deseado. MS: 136,1 (M+1)⁺.

- 40 **Etapa D: 1,1,-difluoro-3-isocianociclobutano.** A una disolución de N-(3,3-difluorociclobutil)-formamida (2,0 g, 14,81 mmol) y PPh₃ (4,27 g, 16,29 mmol) en DCM (35 ml) se le añadieron CCl₄(1,43 ml, 14,81 mmol) y TEA (2,06 ml, 14,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante la noche bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se evaporó al vacío a 0°C. El residuo se suspendió en Et₂O (25 ml) a 0°C durante 30 min y después se filtró. El filtrado se evaporó hasta aproximadamente 5 ml a 0°C a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando Et₂O como eluyente para dar el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa.

Método B:



5 *Etapa A: 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo.* Una mezcla de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (5 g, 44 mmol), carbonato de potasio (12 g, 88 mmol) y bromuro de bencilo (11,2 g, 66 mmol) en acetona (50 ml) se sometió a reflujo durante 16 h. El disolvente luego se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% hexano a 96% hexano / EtOAc para dar el compuesto deseado. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 - 7,27 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 3,55 - 3,36 (m, 2H), 3,33-3,11 (m, 3H).

10 *Etapa B: 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo,* A una disolución de 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo (1,23 g, 6,03 mmol) en DCM (35 ml) se le añadió DAST (0,8 ml, 6,03 mmol) gota a gota en nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se diluyó con DCM. Después de sucesivos lavados con bicarbonato sódico saturado, ácido de hidrócloruro acuoso 1N y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice con 93% hexano / EtOAc como eluyente para dar el compuesto deseado como un aceite. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47 - 7,27 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,60 (m, 4H).

15 *Etapa C: ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico.* Se disolvió 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (0,84 g, 3,72 mol) en etanol (40 ml), y se añadieron aproximadamente 0,02 g de paladio sobre carbono activado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en atmósfera de H_2 y después se filtró con una almohadilla de Celite. Los filtrados se concentraron y se secaron al vacío para dar el compuesto deseado. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,16 - 2,55 (m, 5H).

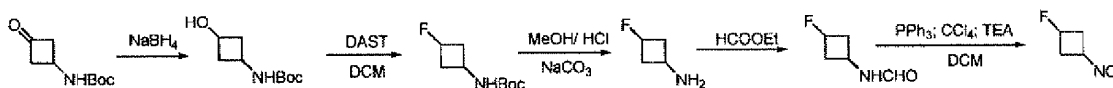
20 *Etapa D: 3,3-difluorociclobutilcarbamato de terc-butilo.* Se disolvieron ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (3,7 g, 27,3 mmol), DPPA (7,87 g, 27 mmol) y TEA (2,87 g, 28,4 mmol) en *t*-BuOH (25 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 h y después se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 200 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 5% y bicarbonato sódico saturado respectivamente, se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice con 50% hexano / EtOAc para dar el producto deseado, MS: 208,1 (M+1)⁺.

25 *Etapa E; hidrócloruro de 3,3-difluorociclobutanamina.* A una disolución fría de MeOH (170 ml) y CH_3COCl (65 ml) se le añadió 3,3-difluorociclobutilcarbamato de terc-butilo (12,1 g, 58,4 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otra 1,5 h y luego se concentró para dar el producto bruto que precipitó en éter para dar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS: 108,1 (M+1)⁺.

30 *Etapa F: N-(3,3-difluorociclobutil)formamida.* La mezcla de hidrócloruro de 3,3-difluorociclobutanamina (6,5 g, 60,7 mmol) y TEA (3 eq) en HCOOEt (90 ml) se agitó a 80 °C durante la noche en un tubo a presión sellado. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna con 50% éter de petróleo / EtOAc a 25% éter de petróleo / EtOAc para dar el producto deseado. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,54 (s, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 1H), 4,16 - 3,84 (m, 1H), 3,06 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,33 (m, 2H). MS: 136,1 (M+1)⁺.

35 *Etapa G: 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano.* El compuesto se sintetizó como se señala en la etapa D del método A anteriormente expuesto.

40 Procedimiento general para la preparación de 1-fluoro-3-isocianociclobutano



Etapa A: 3-hidroxociclobutilcarbamato de terc-butilo. A una disolución de 3-oxociclobutilcarbamato de terc-butilo (2 g, 10,8 mmol, 2 eq) en EtOH (20 ml) se le añadió $NaBH_4$ (204 mg, 1 eq) a 0 °C. La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por

5 cromatografía en columna usando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 2:1 a EtOAc puro) como eluyente para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS: 188,1 (M+1)⁺.

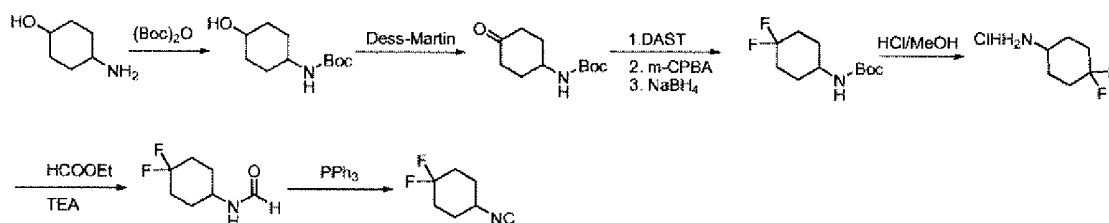
5 **Etapa B: 3-fluorociclobutilcarbamato de terc-butilo.** A una disolución de 3-hidroxiciclobutil-carbamato de terc-butilo (1 g, 5,35 mmol) en DCM seco (20 ml) a -70 °C se le añadió DAST gota a gota (1 g, 0,85 ml, 1,17 eq) en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó luego lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se lavó con NaHCO₃ acuoso diluido. La capa orgánica se secó sobre Mg₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 20:1 a 2:1) como eluyente para proporcionar un sólido blanco como el producto deseado. MS : 190,1 (M+1)⁺.

10 **Etapa C: 3-fluorociclobutanamina.** El compuesto se sintetizó como se señala en la etapa E del método A anteriormente expuesto.

Etapa D: N-(3-fluorociclobutil)formamida. El compuesto se sintetizó como se señala en la etapa F del método A anteriormente expuesto. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 5,94-5,89 (brs, 1H), 5,32-5,25 (m, 0,5H), 5,18-5,11 (m, 0,5H), 4,63-4,42 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H).

15 **Etapa E: 1-fluoro-3-isocianociclobutano.** El compuesto se sintetizó mediante el procedimiento general como en la etapa G del método A anteriormente expuesto.

Procedimientos generales para la preparación de 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano



20 **Etapa A: 4-hidroxiciclohexilcarbamato de terc-butilo.** A una disolución de 4-aminociclohexanol (23 g, 0,2 mol) y Et₃N (60 g, 0,6 mol) en THF (230 ml) se le añadió (Boc)₂O (87 g, 0,4 mol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/ MeOH (V:V, 20:1) para dar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 216,2 (M+1)⁺.

25 **Etapa B: 4-oxociclohexilcarbamato de terc-butilo.** A una disolución de 4-hidroxiciclohexil-carbamato de terc-butilo (10,0 g, 46,5 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (39,4 g, 92,9 mmol) en porciones. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con disolución acuosa de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 10:1) para dar el producto deseado en la forma de un sólido blanco.

30 **Etapa C: 4,4-difluorociclohexilcarbamato de terc-butilo.** A una disolución de 4-oxociclohexilcarbamato de terc-butilo (2,13 g, 10 mmol) en DCM seco (25 ml) se le añadió DAST (2,58 g, 16 mmol) gota a gota a -5 °C bajo nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo lentamente y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso 2N y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 5:1) como eluyente para dar una mezcla del compuesto del título (~70%) y el producto secundario 4-fluorociclohex-3-enilcarbamato de terc-butilo (~30%) en la forma de un sólido amarillo ligero.

35 A las mezclas anteriores (2,52 g, 10,7 mmol) en DCM (25 ml) se les añadió m-CPBA (2,20 g, 12,9 mmol) en porciones a 0 °C mientras se mantenía la temperatura interna debajo de 5 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió Na₂S₂O₃ sat. ac. (8,0 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 40 min, y luego se extrajo con DCM (3 x 5,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

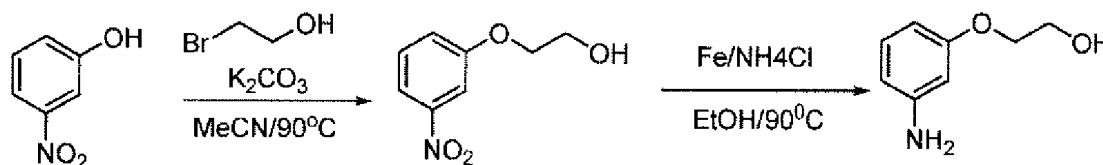
40 Al residuo anterior en MeOH (15 ml) se le añadió NaBH₄ (0,202 g, 5,35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (0,38 g) gota a gota para inactivar la reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM como eluyente para proporcionar el compuesto puro en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,46 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,25 - 1,69 (m, 6H), 1,61 - 1,20 (m, 11H). MS: 236,2 (M+1)⁺.

Etapa D: hidrocloreto de 4,4-difluorociclohexanamina. Una mezcla de 4,4-difluorociclohexilcarbamato de terc-butilo (6,0 g, 25,5 mmol) y HCl/MeOH 6 N (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,89 (s, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H). MS: 136,1 (M+1)⁺.

Etapa E: N-(4,4-difluorociclohexil)formamida. Una mezcla de 4,4-difluorociclohexanamina (en bruto 3,4 g, 25,2 mmol), TEA (3 eq) y formiato de etilo (35 ml) se agitó a 110 °C durante la noche en un tanque sellado. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM / MeOH (V:V, 10:1) como eluyente para dar el producto deseado, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,54-2,19 (m, 1H), 2,15 - 1,39 (m, 7H). MS: 164,1 (M+1)⁺.

Etapa F: 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano. Una mezcla de N-(4,4-difluorociclohexil)-formamida (2,5 g, 15,3 mmol), PPh₃ (4,4 g, 16,8 mmol), CCl₄ (2,3 g, 15,1 mmol), Et₃N (1,5 g, 14,9 mmol) y DCM (50 ml) se calentó a 45 °C y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en Et₂O (125 ml) a 0 °C. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con Et₂O para proveer el producto deseado en la forma de un aceite amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente.

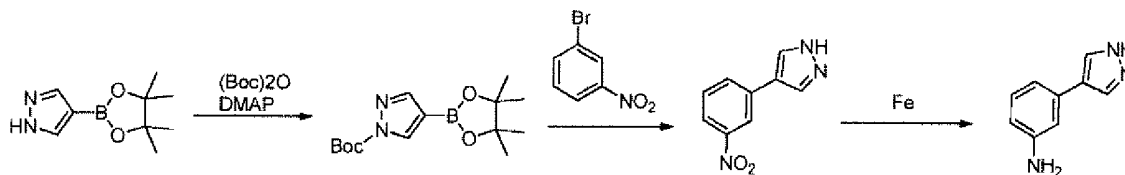
Procedimientos generales para la preparación de 2-(3-aminofenoxi)etanol



Etapa A: 2-(3-nitrofenoxi)etanol Una suspensión de 3-nitrofenol (1 g, 7,2 mmol), 2-bromoetanol (1,2 g, 9,6 mmol) y K₂CO₃ (2 g, 14,4 mmol) en MeCN (12 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. El precipitado se recogió por filtración para dar la primera partida de producto. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar otra partida del producto deseado en la forma de un sólido amarillo.

Etapa B: 2-(3-aminofenoxi)etanol A una disolución de 2-(3-nitrofenoxi)etanol (500 mg, 2,7 mmol) y NH₄Cl (720 mg, 13,5 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió polvo de hierro (900 mg, 16,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción luego se agitó a 90 °C durante 2 horas y posteriormente se enfrió. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en la forma de un sólido amarillo. MS: 154,1 (M+1)⁺.

Procedimientos generales para la preparación de 3-(1H-pirazol-4-il)anilina



Etapa A: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo.

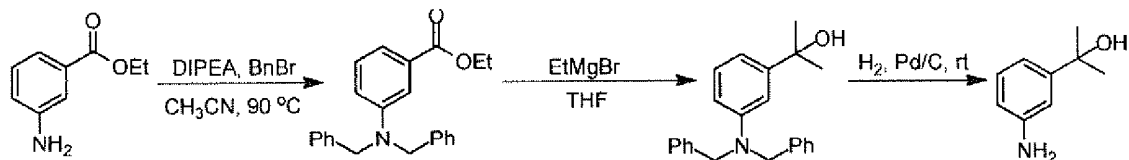
A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,57 mmol) y (Boc)₂O (672 mg, 3,08 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió DMAP (63 mg, 0,52 mmol) de una sola vez. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se repartió entre EtOAc y NH₄Cl sat. ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto.

Etapa B: 4-(3-Nitrofenil)-1H-pirazol. A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,82 mmol), 1-bromo-3-nitrobenzene (137 mg, 0,68 mmol) y Na₂CO₃ (216 mg, 2,04 mmol) en DME/H₂O (5 ml/1 ml) bajo N₂, se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24 mg, 0,034 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante la noche y luego se inactivó con H₂O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. MS: 190,2(M+1)⁺.

Etapa C: 3-(1H-pirazol-4-il)anilina. Se añadió hierro en polvo (296 mg, 5,30 mmol) a una disolución de 4-(3-nitrofenil)-1H-pirazol (200 mg, 1,06 mmol) en AcOH/EtOH (2 ml/3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó con H₂O. El filtrado se neutralizó con NaOH 1 N hasta pH = 8 y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se

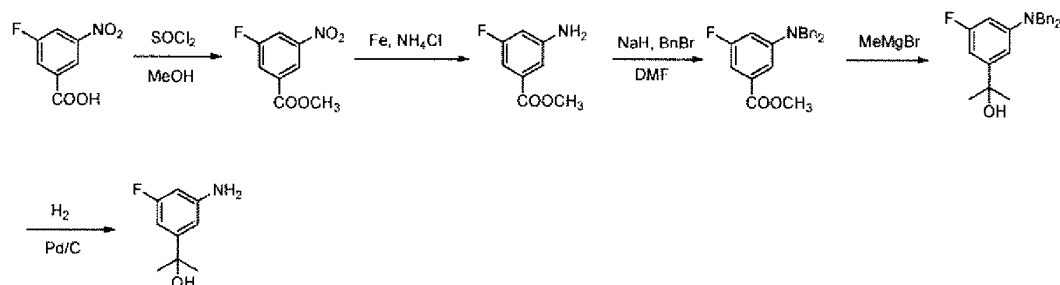
concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. MS: 160,2 (M+1)⁺.

Procedimientos generales para la preparación de 2-(3-aminofenil)propan-2-ol



- 5 **Etapa A: 3-(dibencilamino)benzoato 2 de etilo.** A una disolución de 3-aminobenzoato de etilo (2 g, 0,012 mmol) y Et₃N (5,26 ml, 0,036 mmol) en CH₃CN (30 ml), se le añadió BnBr (4,32 ml, 0,036 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc =10: 1 como eluyente) para dar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS: 346,1 (M+1)⁺.
- 10 **Etapa B: 2-(3-(dibencilamino)fenil)propan-2-ol.** A una disolución de 3-(dibencilamino)benzoato de etilo (1,85 g, 5,58 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió MeMgBr (disolución 3 M en THF, 5,58 ml, 16,7 mmol) gota a gota durante 30 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se inactivó por adición de NH₄Cl saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc = 2: 1 como eluyente) para dar el producto deseado en la forma de un aceite incoloro. MS: 332,1 (M+1)⁺.
- 15
- 20 **Etapa C: 2-(3-aminofenil)propan-2-ol.** A una disolución de 2-(3-(dibencilamino)fenil)propan-2-ol (268 mg, 0,81 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (27 mg) de una sola vez. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE : EtOAc = 1 : 2 como eluyente) para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido amarillo. MS: 152,1 (M+1)⁺.

Procedimientos generales para la preparación de 2-(3-amino-5-fluorofenil)propan-2-ol

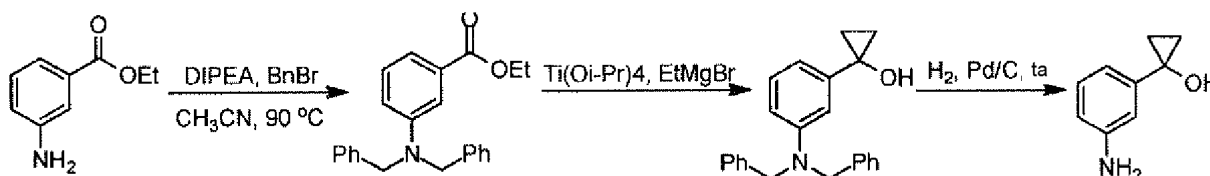


- 25 **Etapa A. 3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo.** Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (488 mg, 4,1 mmol) a una disolución de ácido 3-fluoro-5-nitrobenzoico (500 mg, 2,7 mmol) en metanol seco (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el correspondiente hidrocloreto de éster metílico en la forma de un sólido ceroso que se utilizó directamente en la etapa siguiente. MS: 200 (M+1)⁺.
- 30 **Etapa B. 3-amino-5-fluorobenzoato de metilo.** A una disolución de 3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (400 mg, 2 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron hierro en polvo (560 mg, 10 mmol) y cloruro de amonio (540 mg, 10 mmol) de una sola vez. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado. MS: 170 (M+1)⁺.
- 35 **Etapa C. 3-(dibencilamino)-5-fluorobenzoato de metilo.** A una disolución de 3-amino-5- fluorobenzoato de metilo (440 mg, 2,6 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadió NaH (187 mg, 7,8 mmol) en porciones, seguido de la adición de bromuro de bencilo (1,1 g, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. MS: 350 (M+1)⁺.
- 40 **Etapa D. 2-(3-(Dibencilamino)-5-fluorofenil)propan-2-ol.** Se disolvió bromuro de metilmagnesio (1 M en THF, 2,4 ml, 2,4 mmol) en THF (5 ml) y se dispuso en un baño de agua con hielo. Se añadió luego lentamente 3-(dibencilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (280 mg, 0,8 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción. Esta mezcla se agitó durante 3 horas mientras se mantenía un intervalo de temperatura interna entre 15 y 25 °C. Después la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se trató con disolución de cloruro de amonio, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto deseado. MS: 350 (M+1)⁺.

5 *Etapa E. 2-(3-Amino-5-fluorofenil)propan-2-ol.* A una disolución de 2-(3-(dibencilamino)-5-fluorofenil)propan-2-ol (150 mg, 0,43 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (15 mg) en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión después se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. MS: 170 (M+1)⁺.

Procedimientos generales para la preparación de 1-(3-aminofenil)ciclopropanol de etilo



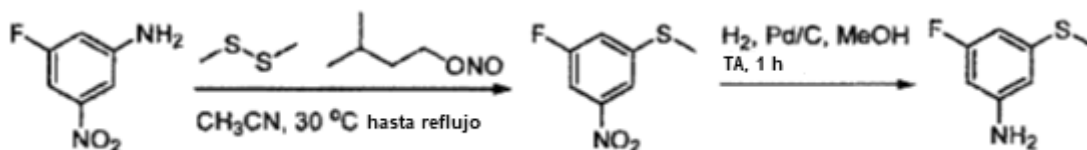
10 *Etapa A. 3-(dibencilamino)benzoato de etilo.* A una disolución de 3-aminobenzoato de etilo (2 g, 0,012 mmol) y Et₃N (5,26 ml, 0,036 mmol) en CH₃CN (30 ml) se le añadió BnBr (4,32 ml, 0,036 mmol) de una sola vez. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS: 346,1 (M+1)⁺.

15 *Etapa B. 1-(3-(Dibencilamino)fenil)ciclopropanol.* A una disolución de 3-(dibencilamino)benzoato de etilo (1,85 g, 5,58 mmol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente bajo N₂ se le añadió tetraisopropóxido de titanio (0,25 ml, 0,84 mmol) gota a gota durante 10 min.

20 Después de una hora de agitación, se añadió EtMgBr (disolución en THF, 4,1 ml, 12,3 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se inactivó por adición de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc = 5: 1 como eluyente) para dar el producto deseado en la forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 - 7,28 (m, 5H), 7,25 - 7,18 (m, 5H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 6,61 - 6,56 (m, 2H), 4,65 (s, 4H), 1,17 - 1,13 (m, 2H), 0,93 - 0,90 (m, 2H). MS: 330,1 (M+1)⁺.

25 *Etapa C. 1-(3-aminofenil)ciclopropanol de etilo.* A una disolución de 1-(3-(dibencilamino)fenil)ciclopropanol (1,8 g, 5,45 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió Pd al 10%/C (200 mg) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc = 2: 1 como eluyente) para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,63 - 6,60 (m, 1H), 6,56 - 6,53 (m, 1H), 1,22 - 1,19 (m, 2H), 1,01- 0,98 (m, 2H). MS: 150,1 (M+1)⁺.

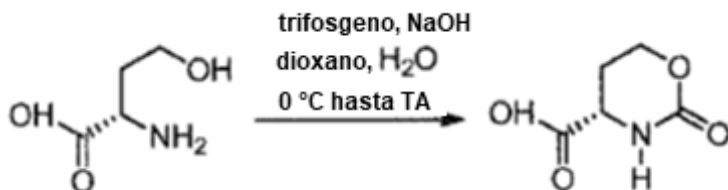
Procedimientos generales para la preparación de 3-fluoro-5-(metiltio)anilina



35 *Etapa A. (3-Fluoro-5-nitrofenil)(metil)sulfano.* Una disolución de 3-fluoro-5 nitroanilina (200 mg, 1,28 mmol), 1,2-dimetildisulfano (121 mg, 1,29 mmol) y CH₃CN (3 ml) se agitó a 30 °C. Se añadió lentamente nitrito de isoamilo puro (150 mg, 1,28 mmol) con jeringa durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta reflujo durante 10 min y se mantuvo a reflujo moderado hasta que cesó la evolución de N₂ (30~60 min). La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite oscuro. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en la forma de un sólido amarillo pálido.

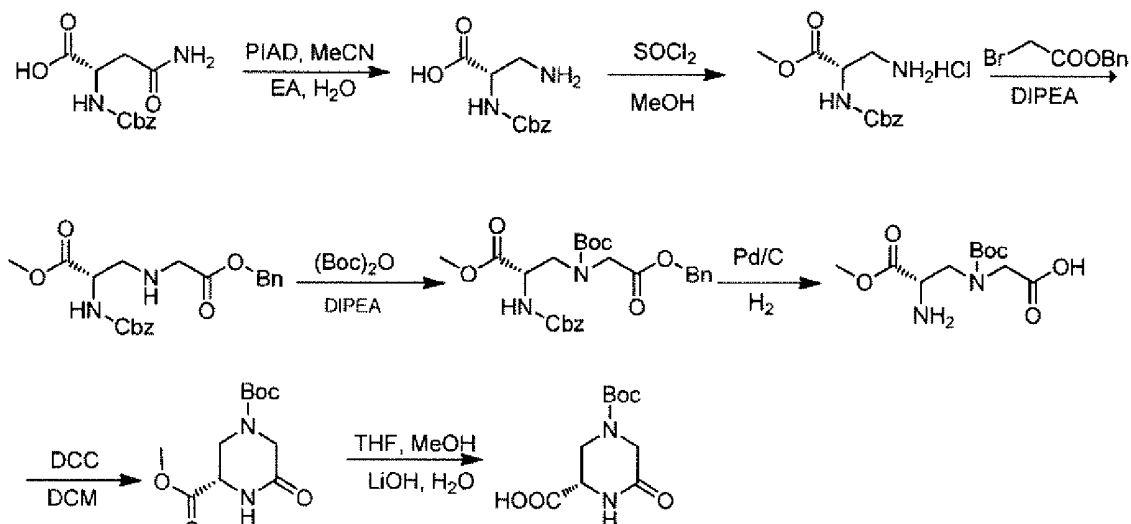
40 *Etapa B: 3-Fluoro-5-(metiltio)anilina.* A una disolución de (3-fluoro-5-nitrofenil)(metil)sulfano (90 mg, 0,48 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10%/C (9 mg) en una porción. La mezcla resultante se purgó con H₂ tres veces y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró a través de Celite, y la torta del filtro se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado que se usó directamente en la etapa siguiente, MS: 158,0(M+1)⁺.

Procedimiento general para la preparación de ácido (S)-2-oxo-1,3-oxazinan-4-carboxílico



5 A una mezcla de ácido (S)-2-amino-4-hidroxi-butanoico (10 g, 84,0 mmol) y 250 ml de NaOH acuoso (2 mol/l, 20,4 g, 510 mmol) a 0 °C se le añadió una disolución de trifosgeno en dioxano (25,3 g en 125 ml dioxano) gota a gota durante 1 h. La temperatura interna se mantuvo debajo de 5 °C durante la adición. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío, seguida de adición de 200 ml de CH₃CN. La mezcla resultante se calentó luego hasta 60 °C y se agitó vigorosamente durante 0,5 h. La mezcla caliente se filtró inmediatamente. El filtrado luego se concentró hasta 100 ml y el producto deseado precipitó. El producto bruto se recogió por filtración y se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS: 146,0(M+1)⁺.

Procedimiento general para la preparación de ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-oxopiperazina-2-carboxílico



15 **Etapa A:** ácido (S)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico. A una mezcla de ácido (S)-4-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoico (3 g, 11,3 mmol) en MeCN (20 ml), EtOAc (20 ml) y H₂O (10 ml) se le añadió PIAD (4,38 g, 13,5 mmol) de una sola vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. MS: 239,1 (M+1)⁺.

20 **Etapa B:** hidrocloreto de 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-metilo. A una disolución agitada de MeOH (50 ml) se le añadió SOCl₂ (5 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h antes de añadir ácido (S)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (2,6 g, 10 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. MS: 253,1 (M+1)⁺.

25 **Etapa C:** 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-metilo. A una disolución de hidrocloreto de 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-metilo (2,6 g, 0,01 mol) en THF (40 ml) se le añadió DIPEA (4,0 g, 0,03 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, seguida de adición de 2-bromoacetato de bencilo (4,7 g, 0,02 mol). Luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó por adición de H₂O y luego se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 401,2 (M+1)⁺.

30 **Etapa D:** 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-metilo. A una disolución de metil 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (S)-metilo (3,0 g, 7,5 mmol) en THF (40 ml) se le añadió DIPEA (2,9 g, 22,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C

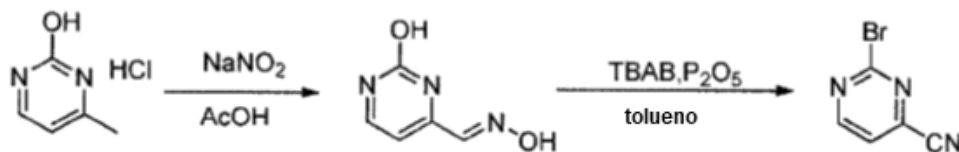
durante 5 min seguida de adición de dicarbonato de di-terc-butilo (3,27 g, 15 mmol). Luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de inactivar con disolución saturada de NaHCO_3 , la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 501,2 (M+1)⁺.

5 **Etapa E:** ácido (S)-2-((2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)(terc-butoxicarbonil)amino)acético. A una disolución de (3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de S)-metilo (2,5 g, 5 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd al 10%/C (250 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. MS: 277,1 (M+1)⁺.

10 **Etapa E:** 3-metil 5-oxopiperazina-1,3-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo. A una disolución de ácido (S)-2-((2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)(terc-butoxicarbonil)amino)acético (1,2 g, 4 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió DCC (1,34 g, 6 mmol) a 5 °C. la mezcla se agitó a 10 °C durante 4 h seguida de adición de Et_3N (0,88 g, 8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró. El residuo se añadió a EtOAc (20 ml) y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 259,1 (M+1)⁺.

20 **Etapa F:** (S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-oxopiperazina-2-carboxílico. A una mezcla de 3-metil 5-oxopiperazina-1,3-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo (500 mg, 1,9 mmol) en MeOH (20 ml) y THF (20 ml) se le añadió una disolución de LiOH H_2O (159 mg, 3,8 mmol) en H_2O (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (25 ml) y H_2O . La capa acuosa se acidificó con HCl 2N hasta pH 3-4 y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado, que se usó directamente en la reacción siguiente. MS: 245,1 (M+1)⁺.

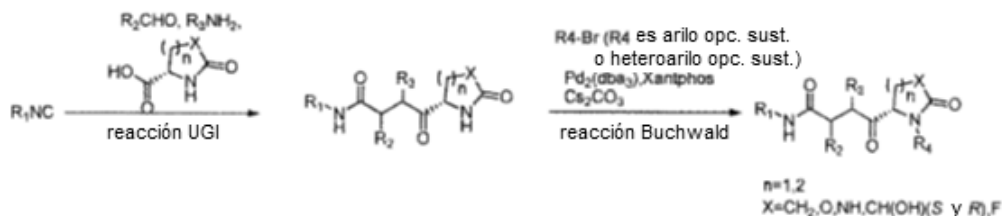
Procedimiento general para la preparación de 2-bromopirimidina-4-carbonitrilo



25 **Etapa A:** oxima de 2-hidroxi-4-carboxialdehído. Se añadieron lentamente hidrocloreuro de 2-hidroxi-4-metil pirimidina (25,0 g 171 mmol) y nitrato sódico (17,7 mg, 260 mmol) a 200 ml de ácido acético al 50% a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión resultante y los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,42 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 7,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,43 (d, J = 6,4 Hz, 1H). MS: 140,0 (M+1)⁺.

30 **Etapa B:** 2-bromopirimidina-4-carbonitrilo. Una mezcla de oxima de 2-hidroxi-4-carboxialdehído (9 g, 28,8 mmol), bromuro de tetrabutil amonio (10 g, 71,9 mmol) y pentóxido de fósforo (2 g, 14,4 mmol) en tolueno (300 ml) se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado en la forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H). MS: 185,0 (M+1)⁺.

35 Procedimiento sintético general para elaborar los compuestos de fórmula I:



Procedimientos generales para la reacción UGI:

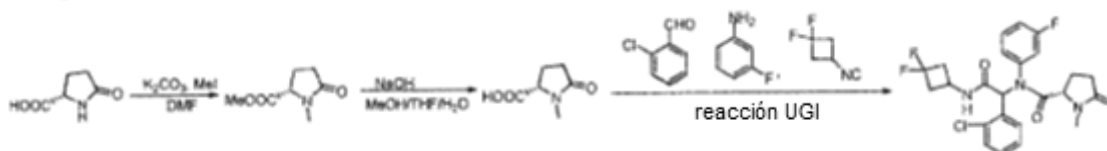
40 Una mezcla de aldehído (3,5 mmol) y anilina (3,5 mmol) en MeOH (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió el ácido (3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por otros 30 min, seguida de adición del isocianuro (3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con H_2O . La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró. El residuo resultante se purificó por un método convencional para proporcionar el producto deseado.

Procedimientos generales para la reacción Buchwald:

Una mezcla de amina (0,30 mmol), aril bromuro (0,30 mmol), Cs_2CO_3 (129 mg, 0,39 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,02 mmol) y Xant-Phos (9,4 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó en N_2 a 80 °C durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por un método convencional para dar los productos deseados.

Ejemplo 1. Preparación de 1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo.

El compuesto 2 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



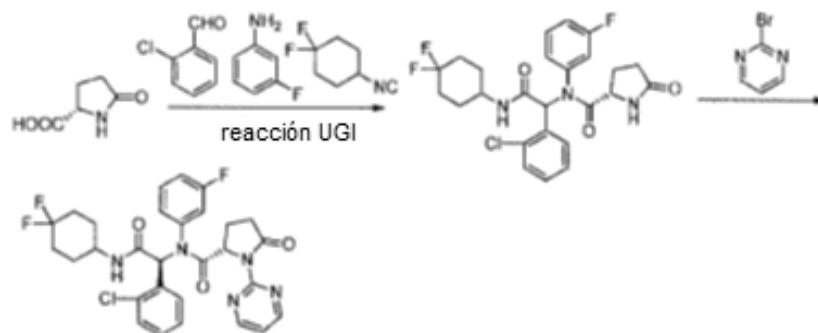
Etapa A: 1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo. A una mezcla de ácido (S)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (5,0 g, 38,8 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron K_2CO_3 anhidro (16 g, 116 mmol) y yodometano (16,4 g, 116 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 40°C, se agitó durante 24 h y se concentró al vacío. El residuo precipitó con EtOAc (80 ml) y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,56 - 2,29 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H). MS: 158,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Etapa B: ácido (S)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico. A una disolución de 1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo (0,6 g, 3,8 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadieron THF (2 ml), H_2O (2 ml) y NaOH (0,45 g, 11,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se acidificó con HCl 2 N hasta pH=3-4 a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el producto bruto en la forma de un sólido amarillo (0,8 g) que se usó directamente en la etapa siguiente. MS: 142,1 ($\text{M}-1$)⁺.

Etapa C: Compuesto 2. 2-Clorobenzaldehído (117 mg, 0,83 mmol), 3-fluoroanilina (92,5 mg, 0,83 mmol), ácido (S)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico bruto (200 mg, ~60% pureza, 0,83 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (119 mg, 90% pureza, 1,0 mmol) se usaron en la reacción UGI para dar el producto deseado (mezcla diastereomérica). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,2H), 8,16 (m, 0,3H), 7,87 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 7,08 - 6,89 (m, 3,3H), 6,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,7H), 6,57 (m, 2H), 4,42-4,26 (m, 1,3H), 4,20 - 4,08 (m, 0,5H), 4,00 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 3H), 2,63 - 1,82 (m, 6H). MS: 494,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 2. Preparación de (S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida.

Los compuestos 3 y 4 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



Compuesto 4

Etapa A. (S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluoro-fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. 3-Fluoroanilina (86 mg, 0,78 mmol), 2-clorobenzaldehído (109 mg, 0,78 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,78 mmol) y 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano (135 mg, 0,91 mmol) se usaron en la reacción UGI para dar el producto deseado. MS: 508,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Etapa B. (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida y (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida.

Una mezcla de (*S*)-*N*-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol), 2-bromopirimidina (47 mg, 0,30 mmol), Cs₂CO₃ (129 mg, 0,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol) y Xant-Phos (9,4 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó bajo N₂ a 80 °C durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por un método estándar para dar los productos deseados.

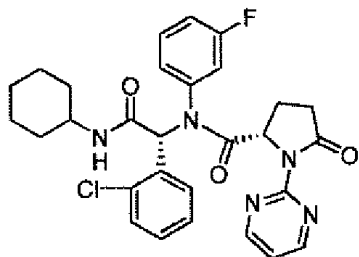
5

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluoro-fenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida. Compuesto 4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,09 - 6,87 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 1,93 (m, 7H), 1,47 (m, 2H); MS: 586,2 (M+1)⁺.

10 (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida. Compuesto 3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 3H), 7,08 (dt, *J* = 11,3, 6,3 Hz, 3H), 6,99 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,13 - 5,92 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,67 - 2,46 (m, 1H), 2,44 - 2,19 (m, 2H), 2,00 (m, 8H). MS: 586,1 (M+1)⁺.

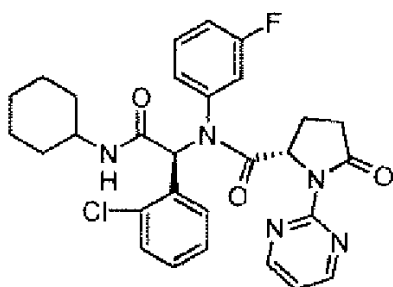
15 Los siguientes análogos se sintetizaron mediante los procedimientos expuestos anteriormente, usando el aldehído, la amina, ácido carboxílico, isocianuro y el anillo aromático sustituido con halo o el anillo heteroaromático apropiados expuestos anteriormente o sus reactivos y disolventes similares, y se purificaron por métodos convencionales.

Compuesto 6



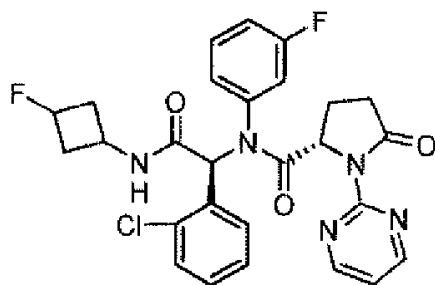
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,25 - 6,81 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,98 - 3,59 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,46 - 1,17 (m, 4H). MS: 550,2 (M+1)⁺.

Compuesto 7



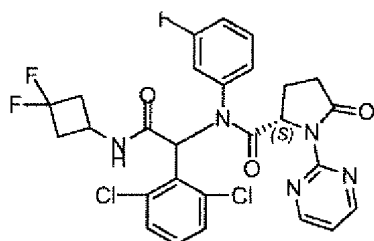
25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 - 6,72 (m, 6H), 6,47 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,74 - 4,42 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,19 - 2,77 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,44 - 2,21 (m, 1H), 2,13 - 1,73 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,26 (m, 4H). MS: 550,2 (M+1)⁺.

Compuesto 49



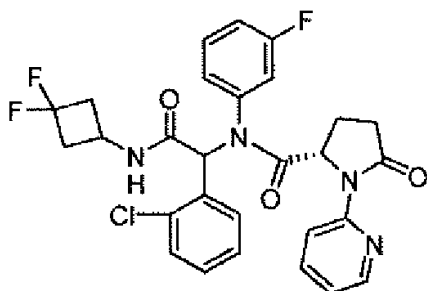
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,49 - 6,68 (m, 7H), 6,44 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,93 (m, 3H), 2,23 (m, 8H). MS: 540,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Compuesto 51



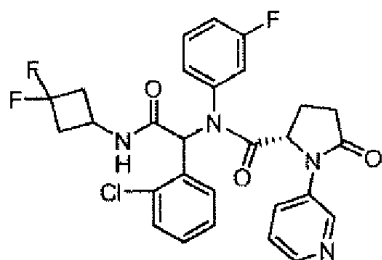
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,04 - 7,79 (m, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 1H), 7,13 - 6,92 (m, 6H), 6,60 (m, 1H), 6,25 - 5,95 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,73 (dd, $J = 16,0, 6,9$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,14 - 1,93 (m, 1H). MS: 592,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 Compuesto 5



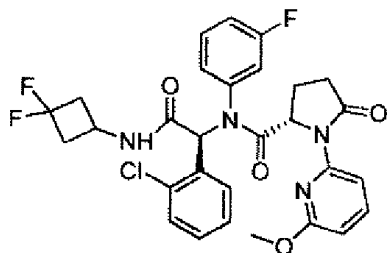
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 - 8,32 (m, 1,7H), 7,78 - 7,61 (m, 1,5H), 7,39 (m, 1,5H), 7,23 (m, 1,6H), 7,13 - 6,88 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,01 - 4,77 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,3H), 3,13 - 2,75 (m, 3H), 2,61 - 2,22 (m, 3H), 2,17 - 1,90 (m, 1H). MS: 557,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 Compuesto 10



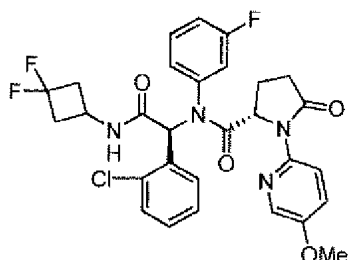
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (m, 2H), 8,16 (s, 1,3H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2,6H), 7,19 (s, 1H), 7,12 - 6,82 (m, 3H), 6,52 (m, 2H), 6,19 (m, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 1H), 4,26 (m, 1,3H), 3,90 - 3,82 (m, 0,3H), 2,87 (m, 3H), 2,64 - 1,98 (m, 6H). MS: 557,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 41



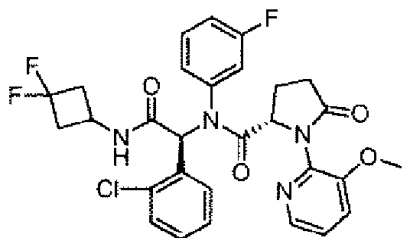
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 7,03 (m, 6H), 6,51 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,10 - 2,63 (m, 3H), 2,60 - 2,00 (m, 5H). MS: 587,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Compuesto 26



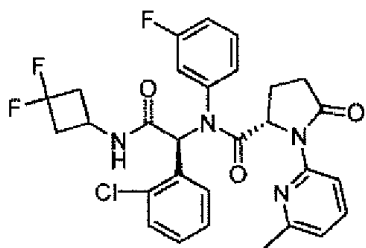
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (m, 1H), 8,05 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 6,78 (m, 6H), 6,38 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11 - 2,72 (m, 3H), 2,66 - 2,29 (m, 3H), 2,23 - 1,86 (m, 2H). MS: 587,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 Compuesto 17



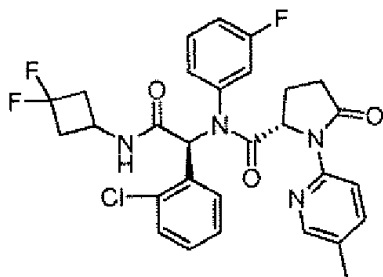
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,10 - 6,87 (m, 3H), 6,42 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,97 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 3,10 - 2,69 (m, 3H), 2,60 - 2,15 (m, 4H), 2,12 - 1,87 (m, 1H). MS: 587,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 Compuesto 28



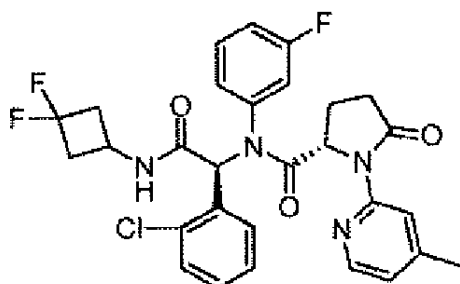
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (m, 1H), 7,79 - 7,33 (m, 3H), 7,28 - 7,06 (m, 4H), 7,06 - 6,83 (m, 4H), 6,47 - 6,32 (m, 2H), 5,09 - 4,91 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,09 - 2,60 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,53 - 1,99 (m, 5H). MS: 571,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 21



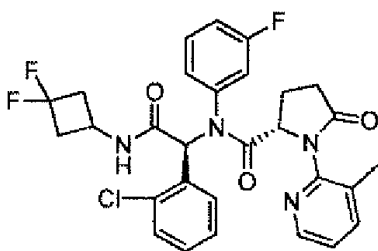
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,04 - 6,83 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,40 - 2,27 (m, 3H), 2,26 - 1,84 (m, 3H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 27



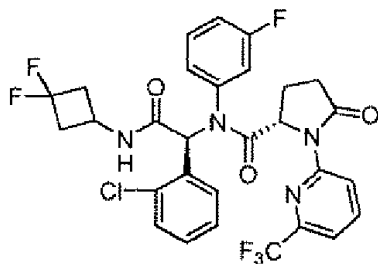
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 - 8,15 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24 - 6,85 (m, 6H), 6,46 - 6,16 (m, 2H), 4,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,10 - 2,74 (m, 3H), 2,60 - 2,43 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,23 - 1,91 (m, 2H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 15



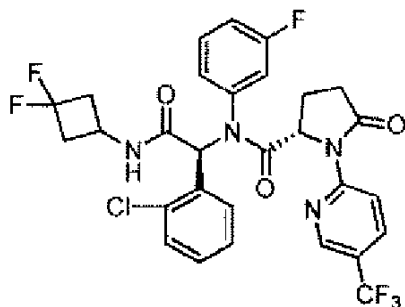
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,25 - 6,96 (m, 5H), 6,89 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,12 - 4,96 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,14 - 2,74 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 - 2,28 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 1H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 25



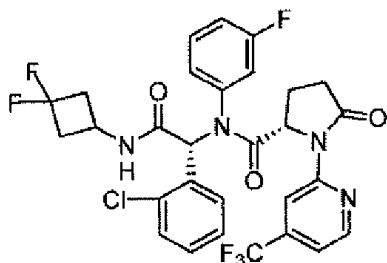
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 - 7,30 (m, 2H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,96 - 6,83 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,31 - 4,93 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,45 (m, 2H), 2,44 - 2,23 (m, 2H), 2,01 (m, 1H). MS: 625,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 31



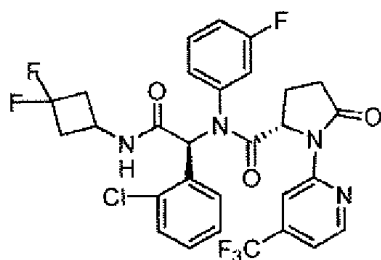
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,91 - 8,34 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 - 7,34 (m, 3H), 7,22 - 6,75 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,95 (dd, $J = 9,4, 3,1$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,13 - 2,76 (m, 3H), 2,68 - 1,83 (m, 5H). MS: 625,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 39



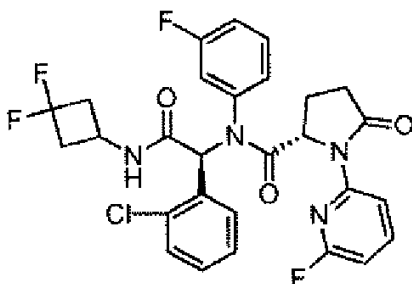
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,65 (d, $J = 23,6$ Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,59 - 7,29 (m, 3H), 7,26 - 6,71 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,10 - 2,62 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,36 - 1,84 (m, 4H). MS: 625,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 40



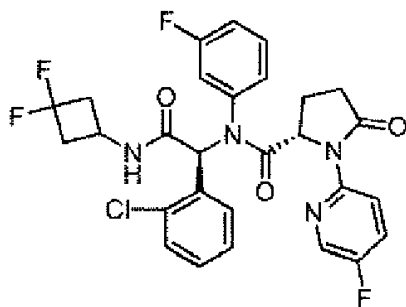
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,25 - 6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,15 - 2,76 (m, 3H), 2,66 - 2,17 (m, 4H), 2,03 (s, 1H). MS : 625,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 11



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,29 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,67 (dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,59 - 2,39 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H). MS: 575,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

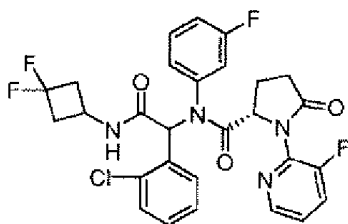
Compuesto 29



5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,40 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,04 - 6,88 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,07 - 2,76 (m, 3H), 2,58 - 2,29 (m, 3H). MS: 575,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

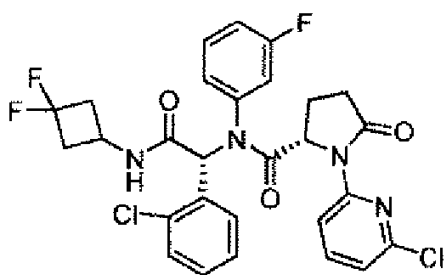
Compuesto 12



10

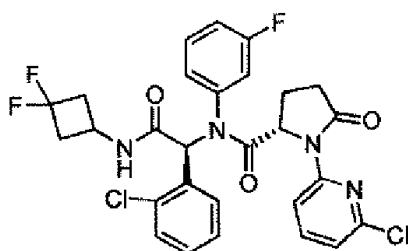
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,27 (m, 1H), 7,64 - 7,30 (m, 3H), 7,27 - 6,62 (m, 7H), 6,47 - 6,30 (m, 1H), 6,28 - 6,07 (m, 1H), 5,00 - 4,55 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,12 - 2,67 (m, 3H), 2,65 - 2,36 (m, 3H), 2,22 (m, 2H). MS: 575,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 34



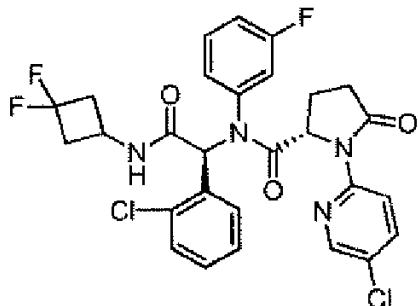
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,37 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49 - 6,84 (m, 8H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,07 - 4,74 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 51,6$ Hz, 1H), 3,10 - 2,67 (m, 3H), 2,63 - 1,85 (m, 5H), 1,25 (s, 1H). MS: 591,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 35



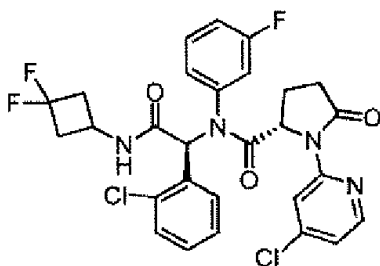
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,86 - 7,34 (m, 4H), 7,25 - 6,79 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12 - 2,70 (m, 3H), 2,63 - 1,87 (m, 6H). MS: 591,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 48



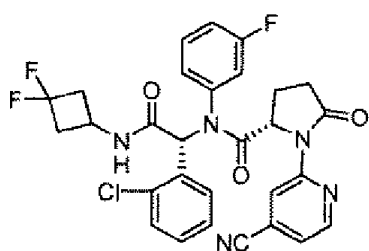
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,59 - 8,19 (m, 2H), 7,82 - 7,57 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,01 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,89 (dd, $J = 9,3, 3,1$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,21 - 2,69 (m, 3H), 2,61 - 1,88 (m, 5H). MS: 591,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 33



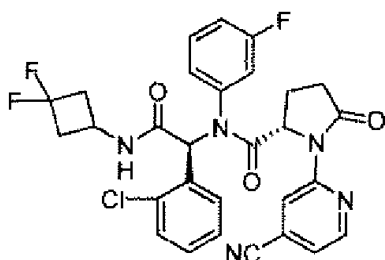
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 - 8,03 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,23 - 6,65 (m, 8H), 6,45 - 5,93 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,04 - 2,65 (m, 4H), 2,65 - 1,83 (m, 5H). MS: 591,1($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 36



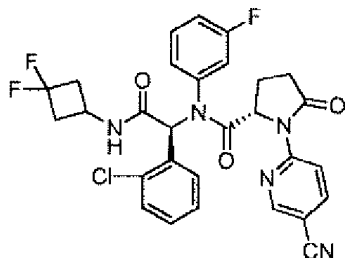
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 - 8,51 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,02 - 2,66 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,33 - 1,99 (m, 4H). MS: 582,1($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 37



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 6,79 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64 - 2,46 (m, 1H), 2,46 - 2,11 (m, 3H), 1,97 (m, 1H). MS : 582,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

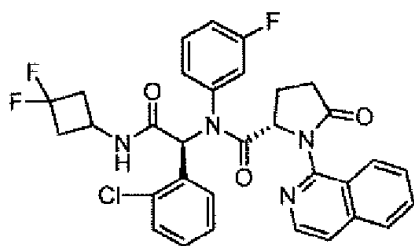
Compuesto 47



5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,66 - 8,38 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 - 6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,30 - 2,78 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,02 (s, 1H). MS : 582,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

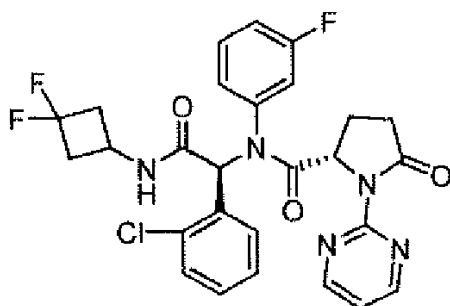
Compuesto 16



10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,86 - 7,59 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,09 - 2,77 (m, 3H), 2,67 - 2,44 (m, 2H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 1H). MS: 607,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

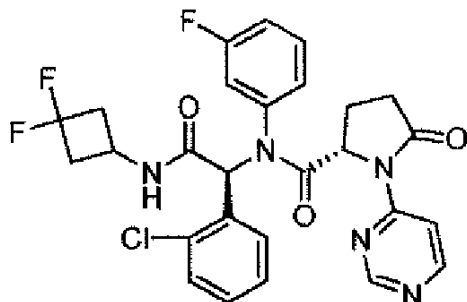
Compuesto 1



15

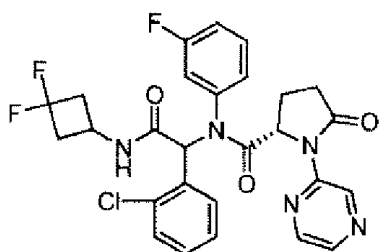
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13-6,77 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,00 - 4,62 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,19 - 2,71 (m, 3H), 2,69 - 1,83 (m, 5H). MS: 451,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 22



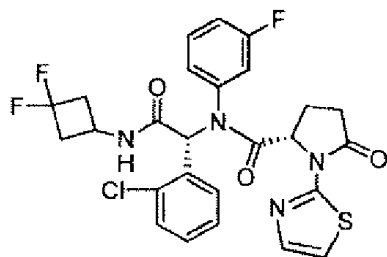
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-0,83 (m, 4H). MS: 451,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Compuesto 18



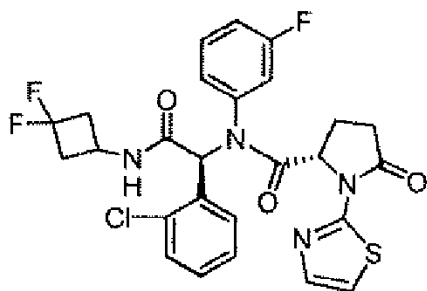
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 8,48 - 8,26 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 7,13 - 6,89 (m, 3H), 6,55 - 6,14 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64 - 2,40 (m, 2H), 2,34 - 1,99 (m, 3H). MS: 558,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 Compuesto 13



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 3H), 7,28 - 6,95 (m, 6H), 6,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,11 - 2,79 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,11 (m, 1H). MS: 563,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

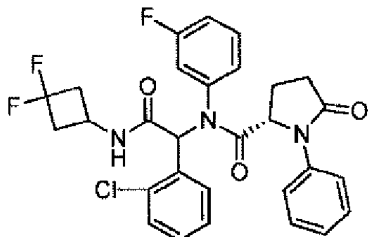
15 Compuesto 14



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 - 6,82 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 6,3$

Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,08 - 2,84 (m, 2H), 2,63 - 2,36 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H). MS: 563,1 (M+1)⁺.

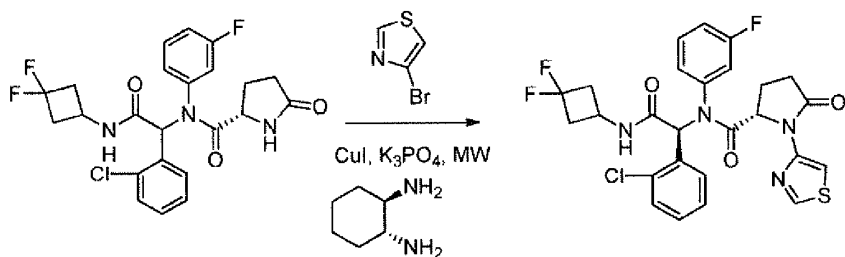
Compuesto 23



5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 - 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,24 - 6,82 (m, 4H), 6,38 (m, 3H), 5,94 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,10 - 2,59 (m, 3H), 2,59 - 1,99 (m, 6H), MS: 556,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 3, Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxamida

Los compuestos 42 y 43 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



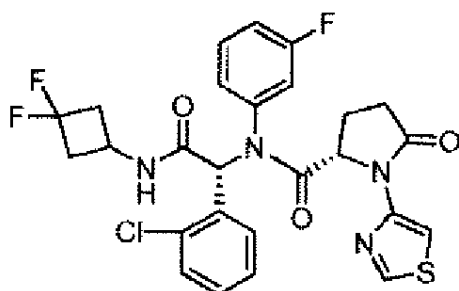
10

Compuesto 43

Una mezcla de (2S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (200 mg, 0,417 mmol), 4-bromotiazol (0,045 ml, 0,626 mmol, 1,5 eq), K₃PO₄ (124 mg, 0,585 mmol, 1,4 eq), CuI (8 mg, 0,1 eq) y trans-1,2-diaminociclohexano (0,24 eq) en dioxano (2 ml) se agitó a 110 °C bajo microondas durante 30 min. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado.

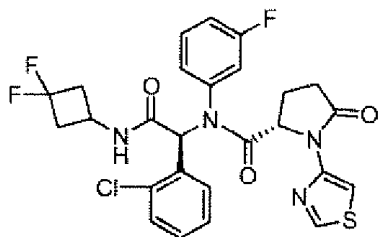
15

(S)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxamida (**Compuesto 42**)



20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,30 - 6,90 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,88 (dd, $J = 9,3, 3,0$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,17 - 2,63 (m, 3H), 2,58 - 1,99 (m, 5H). MS: 563,1 (M+1)⁺.

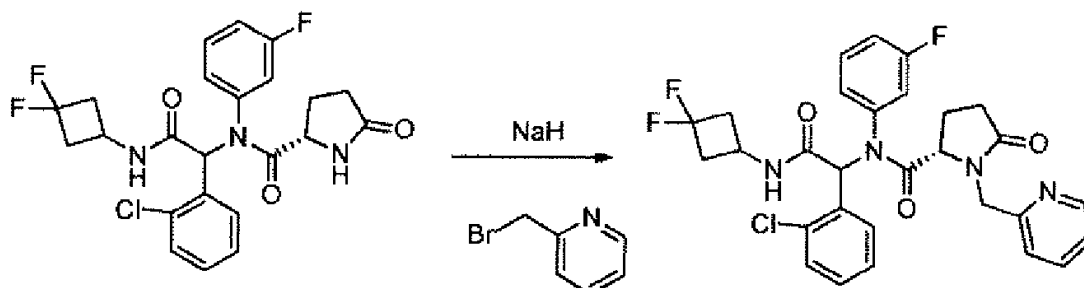
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 43)



5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 8,06 - 7,56 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 - 6,79 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,14 - 2,70 (m, 4H), 2,63 - 2,21 (m, 4H). MS: 563,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 4, Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(piridin-2-ilmetil) pirrolidina-2-carboxamida

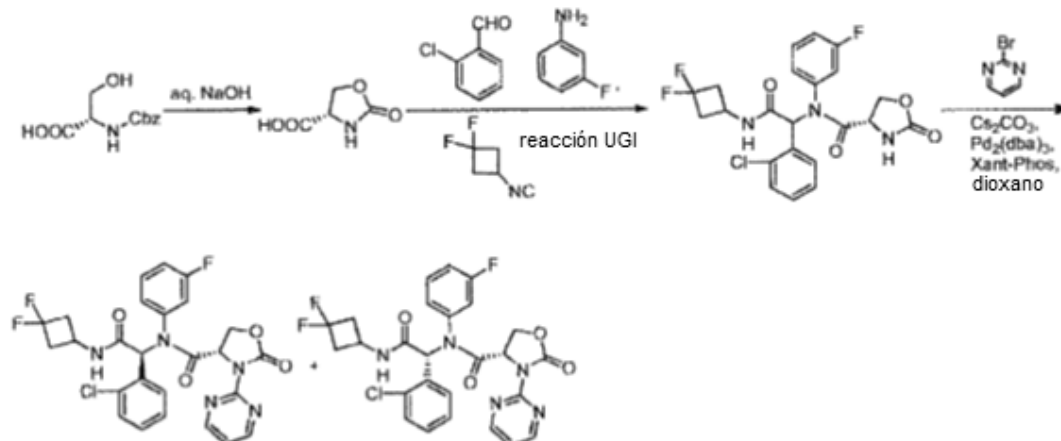
El compuesto 44 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



10 **Compuesto 44**, A una disolución de (2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (200 mg, 0,42 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió NaH (20 mg, 0,84 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 0,5 h seguida de adición de 2-(bromometil)piridina (106 mg, 0,42 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se añadió lentamente gota a gota a 100 ml de agua y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl saturado acuoso, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por un método estándar para proporcionar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (s, 1H), 7,88 - 7,37 (m, 3H), 7,19 - 5,95 (m, 10H), 5,14 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,81 - 1,57 (m, 6H). MS: 571,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 Ejemplo 5, Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-2-(pirimidin-2-ilamino)propanamida.

El compuesto 9 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



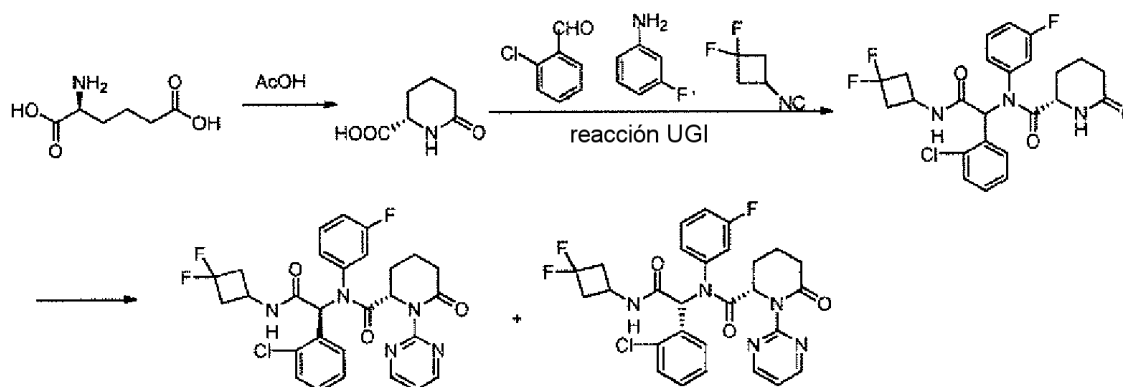
Etapa A: ácido (S)-2-oxooxazolidina-4-carboxílico. A una disolución de NaOH (0,8 g, 20 mmol) en agua (4 ml) se le añadió ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-hidroxiopropanoico (1 g, 4,2 mmol) en porciones a 0 °C durante 3 min. La disolución resultante se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. Tras enfriar hasta 0 °C, la disolución se ajustó hasta pH=1-2 con HCl 2 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,93 - 12,30 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,49 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 2H); MS: 130,0 (M-1)⁺.

Etapa B: (4S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluoro-fenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida. 2-Clorobenzaldehído (160 mg, 1,14 mmol), 3-fluoroanilina (127 mg, 1,14 mmol), ácido (S)-2-oxooxazolidina-4-carboxílico (150 mg, 1,14 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (181 mg, 90% de pureza, 1,37 mmol) se usaron en la reacción UGI para dar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15- 8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 482,1 (M+1)⁺.

Etapa C: (S)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida y (S)-N-((S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida. Una mezcla de (4S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (350 mg, 0,73 mmol), 2-bromopirimidina (150 mg, 0,94 mmol), Cs₂CO₃ (500 mg, 1,52 mmol), Pd₂(dba)₃ (66 mg, 0,07 mmol) y Xant-Phos (42 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó en N₂ a 80°C durante 18 h y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por un método convencional para dar (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida (8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,95 (s, 0,8H), 7,74 (s, 0,2H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1,6H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 - 6,94 (m, 4,3H), 6,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 73,8 Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H); MS: 560,1 (M+1)⁺, y (S)-N-((S)-1-(2-cloro-fenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluoro -fenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida (9). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 - 6,86 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,50 (m, 2H). MS: 560,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 6. Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida

Los compuestos 19 y 20 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



Etapa A. Ácido (S)-6-oxopiperidina-2-carboxílico. Una disolución de ácido (S)-2-aminohexanodioico (470 mg, 2,9 mmol) en 20% AcOH (5 ml) se agitó a 110 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOH (10 ml). El aminoácido sin reaccionar precipitó y se separó por filtración. El filtrado se concentró para dar el producto deseado bruto que se usó directamente en la etapa siguiente. MS: 142,1 (M-1)⁺.

Etapa B. (S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluoro-fenil)-6-oxopiperidina-2-carboxamida. 3-Fluoroanilina (217 mg, 1,96 mmol), 2-clorobenzaldehído (274 mg, 1,96 mmol), ácido (S)-6-oxopiperidina-2-carboxílico (280 mg, 1,96 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (280 mg, 1,96 mmol) se utilizaron en la reacción UGI para dar el producto deseado. MS: 494,1 (M+1)⁺.

Etapa C. (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida y (S)-N-((R)-1-(2-cloro-fenil)-2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida Una mezcla que consistía en (1R)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-3-oxo-2-(pirimidin-2-il)ciclohexanocarboxamida (250 mg, 0,51 mmol), 2-bromopirimidina (121 mg, 0,76 mmol), Cs₂CO₃ (331 mg, 1,01 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05 mmol) y Xant-

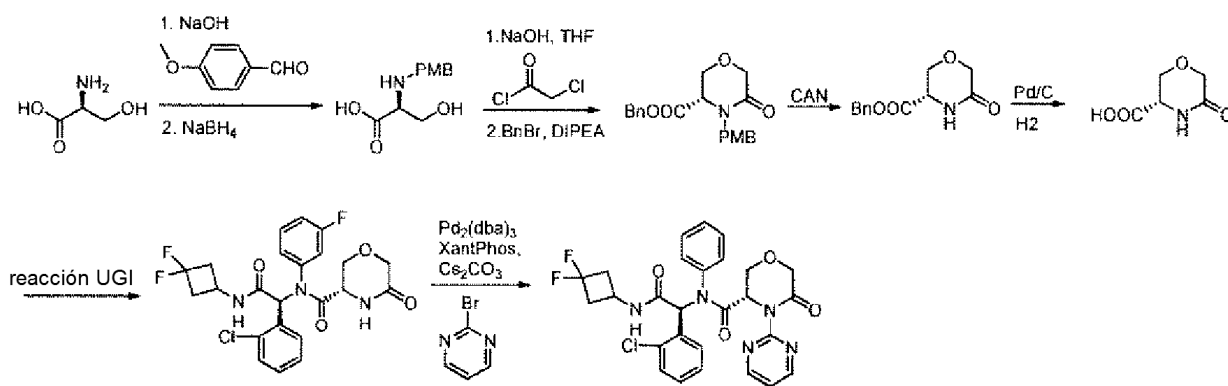
Phos (29 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó en N₂ a 80 °C durante la noche y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por un método convencional para dar los productos deseados.

5 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluoro-fenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida (Compuesto 19). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,26 - 6,95 (m, 6H), 6,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,01 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,85 - 2,28 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (s, 2H). MS: 571,1 (M+1)⁺.

10 (S)-N-((R)-1-(2-Cloro-fenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluoro-fenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida (Compuesto 20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,56 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 6,85 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,67 - 4,48 (m, 1H), 4,34 - 4,01 (m, 1H), 2,95 - 2,60 (m, 2H), 2,59 - 2,40 (m, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,59 (m, 4H). MS: 571,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 7. Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-4-(pirimidin-2-il)morpholine-3-carboxamida

El compuesto 30 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema, usando el siguiente protocolo.



15 **Etapa A: ácido (S)-3-hidroxi-2-(4-metoxibencilamino)propanoico.** Se disolvió ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propanoico (8,4 g, 80 mmol) en una disolución de NaOH (3,2 g, 80 mmol) en H₂O (40 ml). Después de enfriar hasta 10 °C, se añadió gota a gota 4-metoxibenzaldehído (21,7 g, 160 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaBH₄ (1,67 g, 44 mmol) en porciones y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con Et₂O (2 x 50 ml). La fase acuosa se ajustó hasta pH 4,5 con HCl 2 N a 0 °C. El precipitado se filtró, se lavó con éter de petróleo (20 ml) y se secó al vacío para dar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS: 226,1 (M+1)⁺.

20

Etapa B: (S)-bencil-4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolina-3-carboxilato. Se disolvió ácido (S)-3-Hidroxi-2-((4-metoxibencil)amino)propanoico (5,0 g, 22 mmol) en una disolución de NaOH (1,15 g, 29 mmol) en H₂O (60 ml). Tras enfriar hasta 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (3,6 ml, 44 mmol) seguido de NaOH ac. (30% en peso) para mantener el pH=13. Después de agitar durante otras 4 h, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl 2 N para ajustar el pH=2~3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se disolvió en acetona (150 ml) y luego se trató con BnBr (9,7 g, 51 mmol) y DIPEA (19 ml, 111 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS: 356,1 (M+1)⁺.

25

30

Etapa C: 5-oxomorfolina-3-carboxilato de (S)-bencilo. A una disolución de 4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolina-3-carboxilato de (S)-bencilo (200 mg, 0,56 mmol) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió CAN (nitrato de amonio cérico) (1,5 g, 2,8 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió DIPEA a 0 °C para ajustar el pH hasta 6~7 y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS: 236,1 (M+1)⁺.

35

Etapa D: ácido (S)-5-oxomorfolina-3-carboxílico. A una mezcla de 5-oxomorfolina-3-carboxilato de (S)-bencilo (160 mg, 0,7 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió Pd al 10%/C (aproximadamente 5 mg). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. MS: 146,1 (M+1)⁺.

40

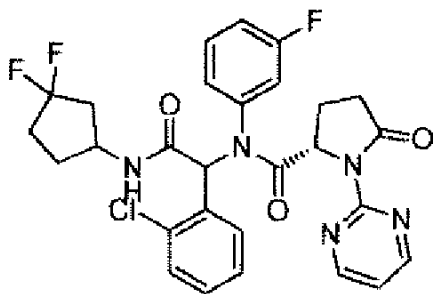
Etapa E: (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxomorfolina-3-carboxamida. 3-Clorobenzaldehído (104 mg, 0,74 mmol), 3-fluoroanilina (83 mg, 0,74 mmol), ácido (S)-5-oxomorfolina-3-carboxílico (108 mg, 0,74 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (248 mg, 1,48 mmol) se usaron en la reacción UGI para proporcionar el producto deseado. MS: 496,1 (M+1)⁺.

Etapas F: Compuesto 30. Una mezcla de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluoro-ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxomorfolina-3-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol), 2-bromopirimidina (36 mg, 0,22 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol), XantPhos (16 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (160 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó a 100 °C durante 3,5 h en N₂. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con DCM (2 x 20 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,09 - 6,90 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,68 - 6,33 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,26 (m, 2H). MS: 474,1 (M+1)⁺

Ejemplo 8.

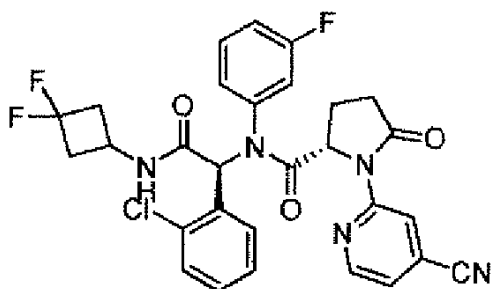
- 10 Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento anteriormente expuesto, usando el aldehído, la amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo aromático halo-sustituido o anillo heterocíclico (heteroaromático) apropiados, empleando los reactivos y disolventes previamente expuestos, y se purificaron por métodos convencionales.

- 15 (2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclopentil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 73*



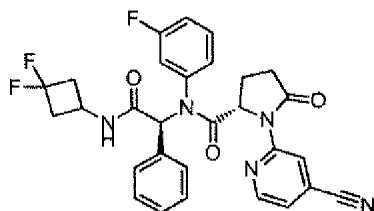
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 - 6,85 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 2H), 2,40 - 1,65 (m, 8H). MS: 572,2 (M+1)⁺.

- 20 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 64*



- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,13 - 6,81 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,10 - 2,82 (m, 3H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 2H). MS: 582,1 (M+1)⁺.

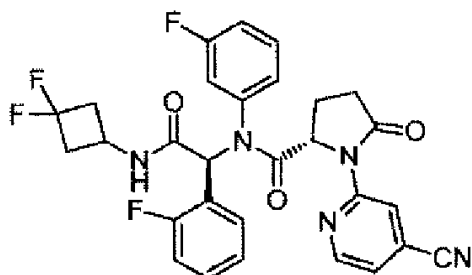
(S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 138*



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 - 7,15 (m, 6H), 7,14 - 6,92 (m,

4H), 6,65 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,15 - 2,77 (m, 3H), 2,68 - 1,91 (m, 5H). MS: 548,2 (M+1)⁺.

(S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 149*

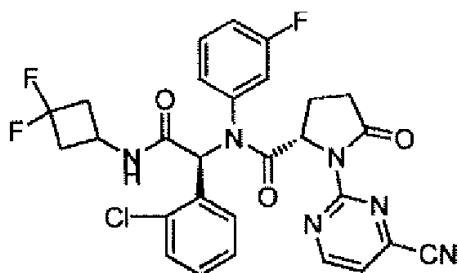


5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 - 7,14 (m, 4H), 7,13 - 6,69 (m, 5H), 6,25 (m, 2H), 4,88 (dd, $J = 9,2, 3,1$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,21 - 2,72 (m, 3H), 2,65 - 1,88 (m, 5H). MS: 566,2 (M+1)⁺.

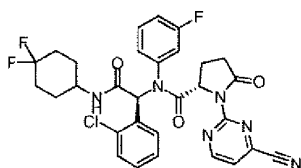
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 68*

10



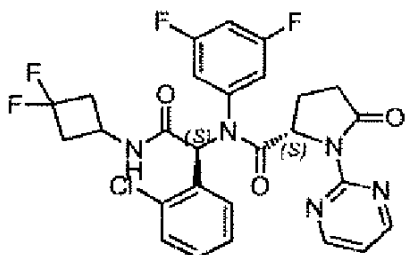
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,95 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H), 6,92 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,64 - 2,26 (m, 4H), 2,01 (s, 1H). MS: 583,1 (M+1)⁺.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 85*



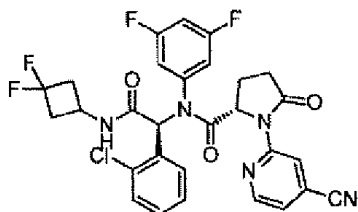
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 11,2, 5,7$ Hz, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,93 (dd, $J = 18,6, 8,9$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,97 (m, 7H), 1,57 - 1,38 (m, 2H). MS: 611,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 70*



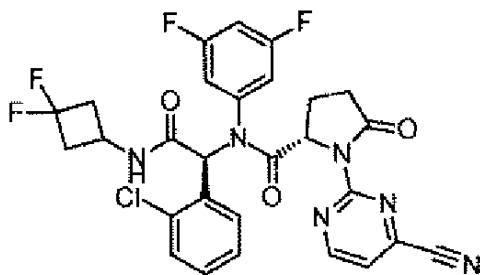
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (dd, $J = 9,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,87 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,11 - 2,83 (m, 3H), 2,64 - 2,34 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 1H). MS: 576,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 5 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 71*



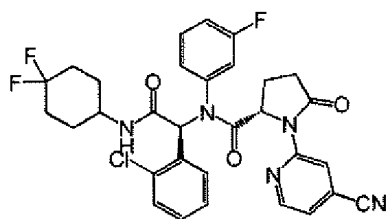
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,60 - 8,46 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,98 - 4,74 (m, 1H), 4,39 - 4,10 (m, 1H), 3,11 - 2,67 (m, 3H), 2,64 - 1,95 (m, 5H). MS: 600,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 10 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 86*



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 - 6,84 (m, 2H), 6,71 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,85 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,15 - 2,80 (m, 3H), 2,67 - 2,26 (m, 4H), 2,08 (dt, $J = 9,7, 8,1$ Hz, 1H). MS: 601 ($\text{M}+1$) $^+$.

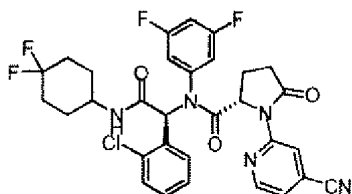
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxo-N-(3-sulfamoilfenil)pirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 53*



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,25 - 6,80 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99 - 2,79 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 13,7, 9,9$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,03 - 1,74 (m, 5H), 1,56 - 1,36 (m, 2H). MS: 610,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 20

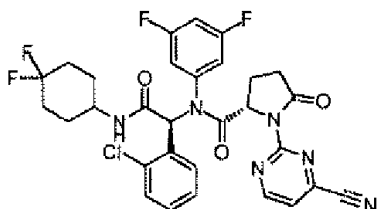
(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidinc-2-carboxamida (enantiómero sencillo) – *Compuesto 81*



5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,95 (dd, $J = 9,3, 3,2$ Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 2,12 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,68 - 1,35 (m, 3H), 0,85 - 0,95 (m, 1H). MS: 628,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) -

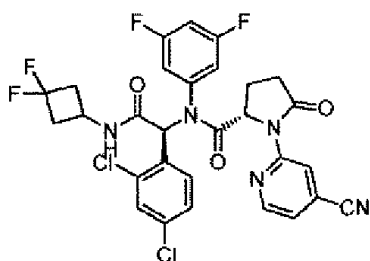
Compuesto 87



15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00 - 6,87 (m, 2H), 6,70 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 5H), 1,96 - 1,77 (m, 2H), 1,61 - 1,34 (m, 2H). MS: 629,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) -

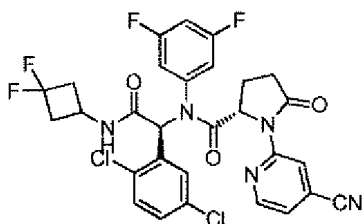
Compuesto 196



20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 9,3, 3,1$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,66 - 2,32 (m, 3H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H). MS: 634,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 (S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-1-(2,5-diclorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) -

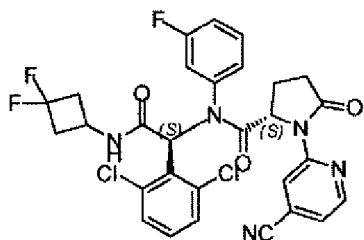
Compuesto 201



5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (dd, $J = 5,0, 0,6$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (tt, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,94 (dd, $J = 9,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,32 (m, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H). MS: 634,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

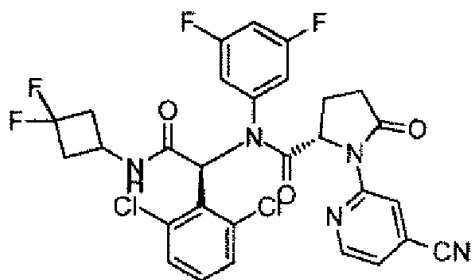
(S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-1-(2,6-diclorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) -

Compuesto 63



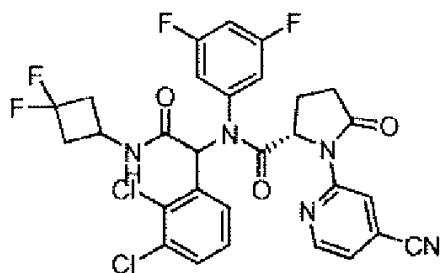
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,45 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 3H), 2,65 - 2,42 (m, 4H), 2,18 - 2,02 (m, 1H). MS: 616,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-1-(2,6-diclorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxainide (enantiómero sencillo) - *Compuesto 199*



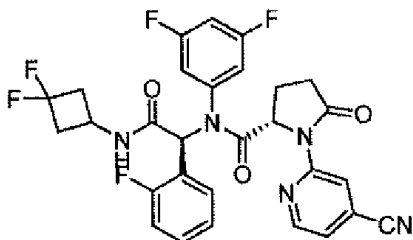
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,80 - 7,22 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (tt, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,23 - 2,92 (m, 3H), 2,69 - 2,39 (m, 4H), 2,23 - 2,02 (m, 1H). MS: 634,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 (2S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((1S)-1-(2,3-diclorofenil)-2-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 195*



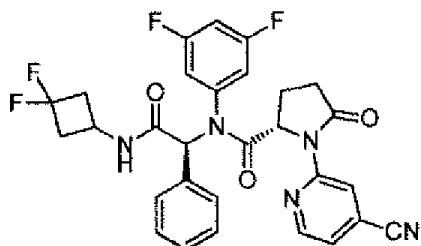
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,17 - 6,68 (m, 4H), 6,53 - 6,41 (m, 1H), 6,32 - 6,12 (m, 1H), 4,90 - 4,65 (m, 1H), 4,41 - 4,05 (m, 1H), 3,13 - 2,01 (m, 8H). MS: 634,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 (S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 208*



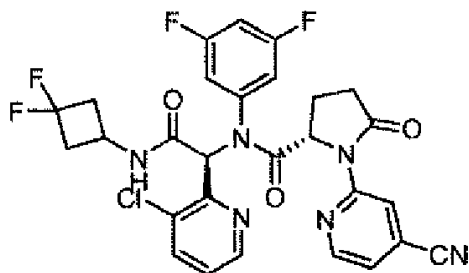
10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 8,2$ Hz, 3H), 6,62 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 9,1$, 2,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,56 - 2,22 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 1H). MS: 584,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxo-1-feniletíl)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 210*



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2$, 5,0 Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,71 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,70 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J = 9,3$, 2,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 1H). MS: 566,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

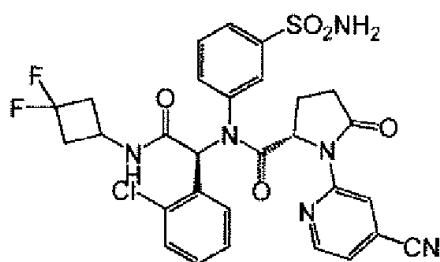
(S)-N-((S)-1-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 198*



20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,76 - 6,56 (m, 2H), 6,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,51 - 2,37 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H). MS: 601,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxo-N-(3-sulfamoiifenil)pirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) -

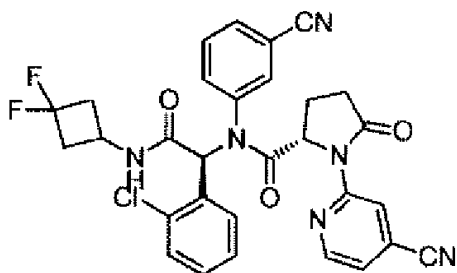
Compuesto 84



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,57 - 8,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,05 - 6,87 (m, 2H), 6,82 - 6,81 (m, 1H), 6,55 - 6,43 (m, 1H), 6,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 3H), 2,63 - 2,24 (m, 4H), 2,09 - 2,00 (m, 1H). MS: 643,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-cianofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) -

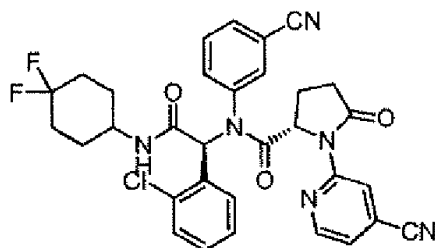
Compuesto 128



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,58 - 7,27 (m, 4H), 6,93 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10 - 2,82 (m, 3H), 2,37 - 2,52 (m, 3H), 2,21 - 2,23 (m, 1H), 1,89 - 1,99 (m, 1H). MS: 589,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-cianofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) -

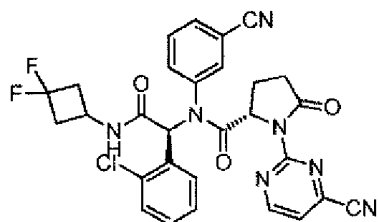
Compuesto 166



20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 8,22 - 8,32 (m, 1H), 7,61 - 7,27 (m, 4H), 7,17 - 7,19 (m, 2H), 6,90 - 7,00 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99 - 2,80 (m, 1H), 2,56 - 2,58 (m, 1H), 2,21 - 2,24 (m, 1H), 1,70 - 2,10 (m, 6H), 1,41-1,44 (m, 2H). MS: 617,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

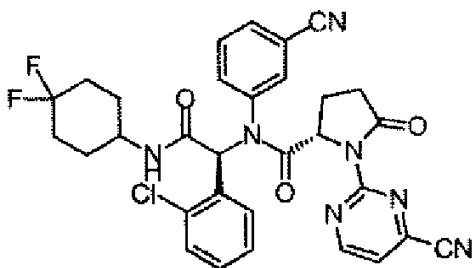
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-cianofenil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) -

Compuesto 167



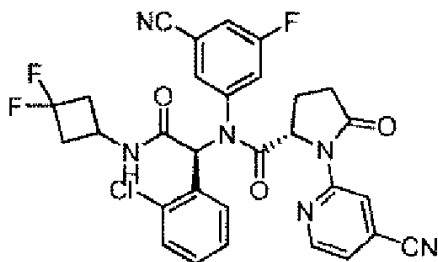
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,91 - 9,00 (m, 1H), 8,33 - 8,17 (m, 1H), 7,62 - 7,32 (m, 5H), 7,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,02 - 7,06 (m, 1H), 6,95 - 6,83 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05 - 5,88 (m, 1H), 4,72 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,91 - 3,05 (m, 3H), 2,70 - 2,25 (m, 4H), 2,13 - 1,92 (m, 1H). MS: 590,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Chlorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-cianofenil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 178*



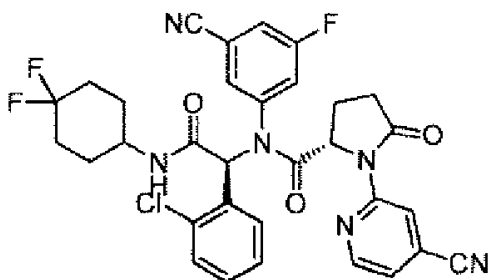
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 7,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,64 - 5,44 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,94 (dd, *J* = 17,8, 9,4 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 1H), 2,10 - 1,82 (m, 7H). MS: 618,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Chlorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 177*



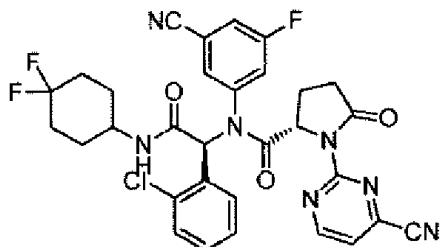
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 13,9, 6,7 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,67 - 2,29 (m, 3H), 2,23 - 1,92 (m, 2H). MS: 607,1 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Chlorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 184*



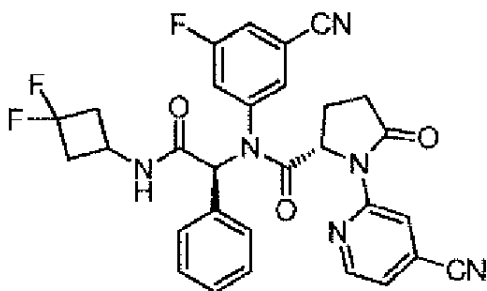
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 - 8,03 (m, 1H), 7,52-7,28 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,01 (dt, $J = 14,1, 10,1$ Hz, 2H), 6,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,58 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,05 - 3,86 (m, 1H), 3,04 - 2,81 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 - 1,70 (m, 7H), 1,58 - 1,31 (m, 3H). MS: 636,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 5 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 185*



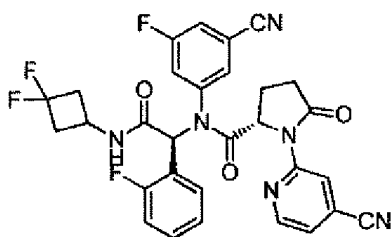
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 - 2,49 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17 - 1,67 (m, 7H), 1,43 (m, 2H). MS: 637,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 10 (S)-N-(3-Ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxo-1-feniletil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 211*



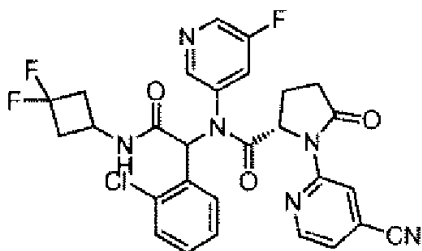
- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 6,20 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,70 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,49 - 2,29 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H). MS: 573,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-(3-Ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 207*



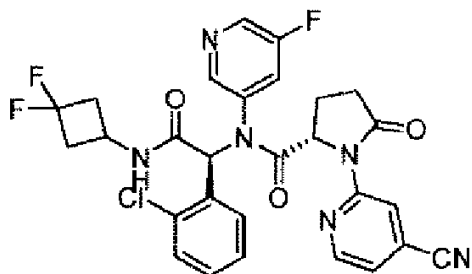
- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 - 7,83 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,00 - 3,82 (m, 1H), 3,09 - 2,67 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,27 - 1,05 (m, 1H). MS: 591,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxainide (racémico) - *Compuesto 91*



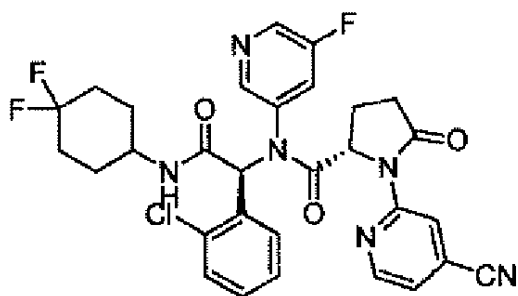
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 - 8,03 (m, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 6,84 (m, 3H), 6,51 - 6,01 (m, 2H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 1H), 3,25 - 1,86 (m, 8H). MS: 583,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 176*



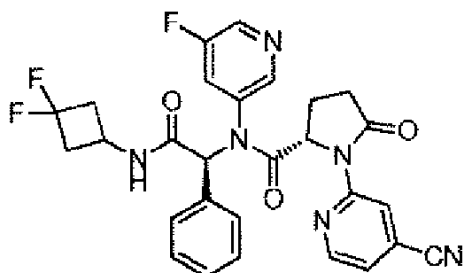
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,95 - 8,70 (m, 1H), 8,49 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,36 - 8,11 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,48 - 6,41 (m, 1H), 6,30 - 6,21 (m, 1H), 4,84 - 6,79 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,11 - 2,74 (m, 3H), 2,65 - 1,91 (m, 5H). MS: 583,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 193*



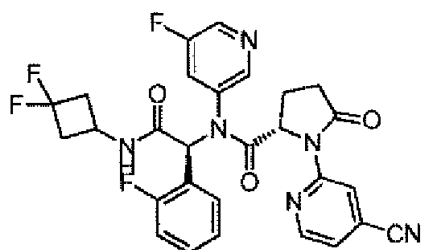
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,40 - 8,27 (m, 1H), 8,21 - 8,04 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,52 - 6,34 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,22 - 1,71 (m, 7H), 1,31 (s, 3H). MS: 611,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 147*



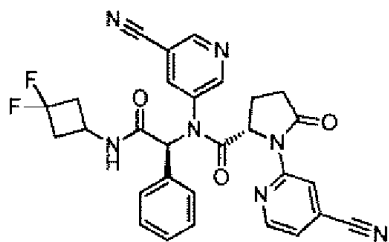
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (m, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 5,9$ Hz, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,26 - 2,82 (m, 3H), 2,69 - 1,88 (m, 5H). MS: 549,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 148*



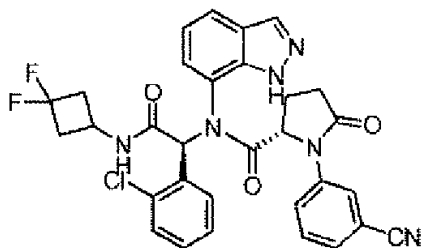
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 - 8,60 (m, 1H), 8,55 - 7,97 (m, 3H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 7,07 - 6,89 (m, 3H), 6,36 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,22 - 2,79 (m, 3H), 2,64 - 1,85 (m, 5H). MS: 567,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((S)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(5-isocianopiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 212*



15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,34 (s, 1H), 8,87 - 8,56 (m, 4H), 8,41 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 7H), 7,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 6,35 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,99 (m, 5H), 2,73 - 2,20 (m, 7H), 2,07 (s, 2H). MS: 556,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

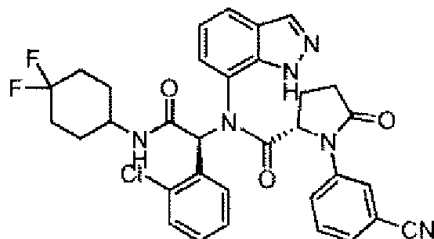
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(3-cianofenil)-N-(1H-indazol-7-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 186*



20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 - 8,71 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 - 7,49 (m, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,07 - 5,07 (m, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 3,05 - 2,91 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,53 - 2,46 (m, 2H), 2,03 - 1,99

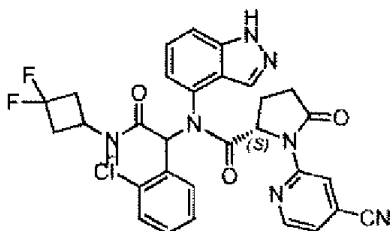
(m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H). MS: 603,2 (M+1)⁺.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-3-(3-cianofenil)-N-(1H-indazol-7-il)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 142*



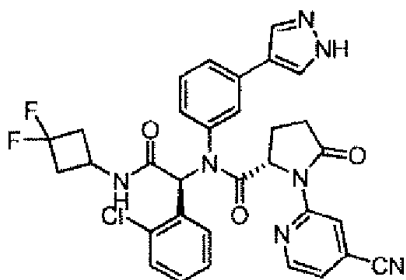
5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 - 8,54 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,58 - 8,56 (m, 1H), 8,50 - 8,48 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,70 - 5,69 (m, 1H), 4,99 - 4,97 (m, 1H), 4,05 - 4,03 (m, 1H), 2,78 - 2,95 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,08 - 4,99 (m, 6H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,62 (m, 1H). MS: 633,2 (M+1)⁺.

10 (2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-4-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 152*



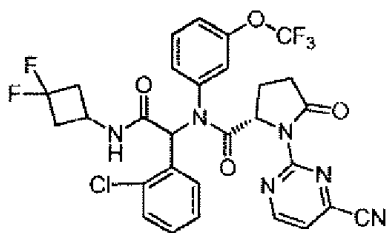
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,05 (m, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,18 - 6,97 (m, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,20 - 4,01 (m, 1H), 3,05 - 2,78 (m, 2H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,49 - 2,26 (m, 2H), 2,22 - 1,53 (m, 2H). MS : 604,2 (M+1)⁺.

(S)-N-(3-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 200*



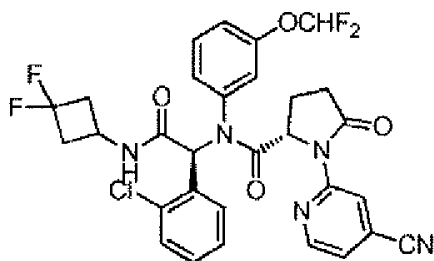
20 ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,73 - 8,54 (m, 2H), 8,14 - 7,91 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,28 (m, 4H), 7,25 - 6,92 (m, 4H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 - 6,39 (m, 1H), 5,03 (dd, 9,4, 2,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,05 (m, 1H), 3,00 - 2,73 (m, 3H), 2,64 - 2,00 (m, 5H). MS: 630,2 (M+1)⁺.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 180*



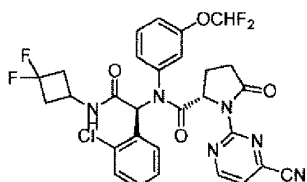
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,89 - 4,67 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,22 - 2,75 (m, 3H), 2,70 - 1,92 (m, 5H). MS: 649,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-(difluorometoxi)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 181*



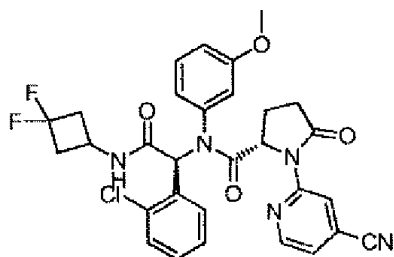
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,21 - 6,83 (m, 6H), 6,44 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,28 - 6,13 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10 - 2,66 (m, 3H), 2,65 - 1,84 (m, 5H). MS: 630,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-(difluorometoxi)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 194*



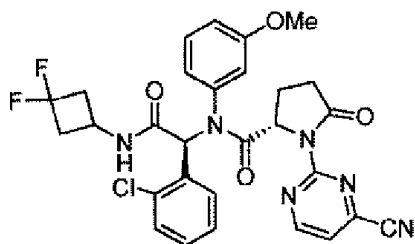
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,04 - 8,59 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 6,36 (m, 2H), 4,81 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 1H), 3,15 - 2,69 (m, 2H), 2,69 - 1,86 (m, 5H). MS: 631,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 (S)-N-((S)-1-(2C)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 129*



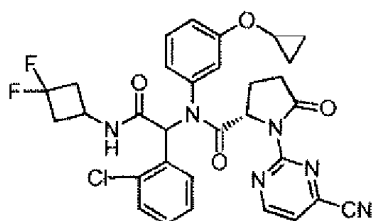
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,08 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 6,89 - 6,66 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,97 (dd, $J = 9,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,01 (dd, $J = 7,5, 4,0$ Hz, 3H), 2,65 - 2,23 (m, 4H), 2,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). MS: 594,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 164*



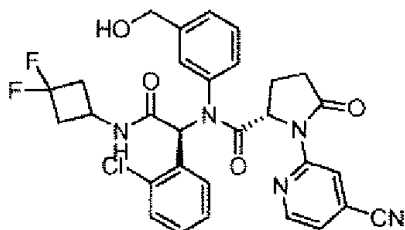
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,92 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 7,04 - 6,82 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,01 - 2,81 (m, 3H), 2,58 - 2,49 (m, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H). MS: 595 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(l-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-ciclopropoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 192*



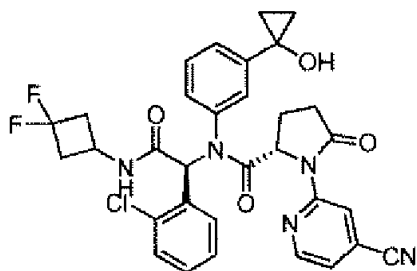
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,06 - 8,88 (m, 1H), 7,61 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,08 - 6,92 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (m, 3H), 5,57 - 5,14 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,77 - 4,10 (m, 3H), 3,15 - 2,75 (m, 3H), 2,68 - 2,47 (m, 2H), 2,45 - 2,21 (m, 3H), 2,20 - 1,90 (m, 1H). MS: 621,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(hidroximetil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 131*



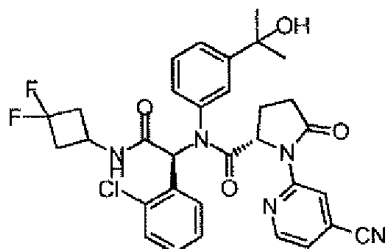
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,94 - 7,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 4H), 7,02 - 6,87 (m, 2H), 6,44 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,91 (dd, $J = 9,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42 - 4,26 (m, 1H), 3,07 - 2,85 (m, 3H), 2,65 - 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 2H). MS: 594,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Xlorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(1-hidroxiciclopropil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 140*



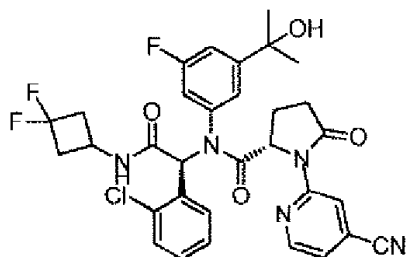
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 1H), 7,64 - 7,30 (m, 3H), 7,22 - 6,90 (m, 5H), 6,42 - 6,38 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,05 - 2,82 (m, 3H), 2,60 - 1,88 (m, 5H), 1,21 (d, $J = 3,2$ Hz, 4H). MS: 620,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano piridin-2-il)-N-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 179*



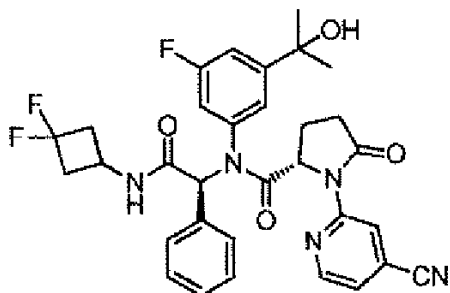
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,93 - 7,70 (m, 1H), 7,40 - 7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 7,01 - 6,72 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 5,05 - 4,76 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,13 - 2,58 (m, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,09 - 1,83 (m, 1H), 1,33 (s, 6H). MS: 622,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 150*



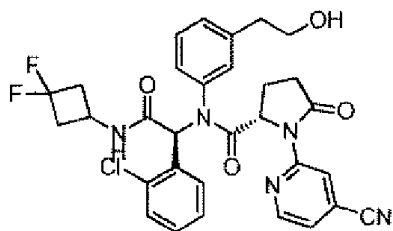
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,73 - 7,48 (m, 1H), 7,26 - 6,83 (m, 7H), 6,53 - 6,42 (m, 2H), 4,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,02 - 2,72 (m, 3H), 2,58 - 1,85 (m, 6H), 1,63 (s, 2H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H). MS: 640,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 155*



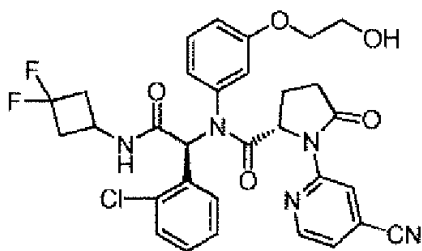
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (s, 3H), 6,64 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,01 (m, 3H), 2,68 - 2,27 (m, 4H), 2,12 (s, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H). MS: 639,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 5 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(2-hidroxi)etil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 160*



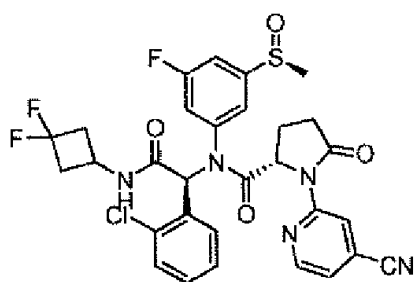
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 2H), 7,09 - 6,87 (m, 4H), 6,39 - 6,45 (m, 1H), 6,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,12 - 2,79 (m, 4H), 2,74 - 2,16 (m, 5H), 1,99 - 2,07 (m, 1H). MS: 608,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 10 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-5-oxopirrolidinc-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 130*



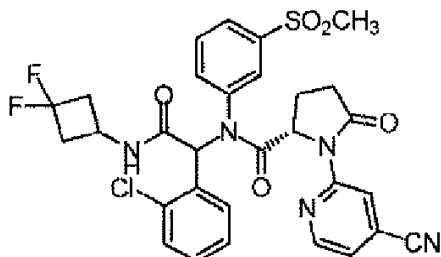
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,54 - 7,28 (m, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,75 - 6,77 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,94 (dd, $J = 9,3, 3,4$ Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,79 - 4,06 (m, 4H), 3,07 - 2,80 (m, 3H), 2,58 - 2,21 (m, 4H), 1,87 - 2,00 (m, 2H). MS: 624,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-((S)-metilsulfinil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 190*



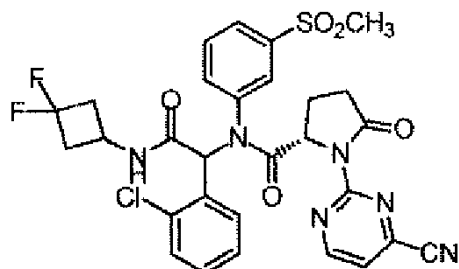
- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,02 - 7,78 (m, 1H), 7,33 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,16 - 2,82 (m, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,65 - 2,47 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). MS: 644,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 96*



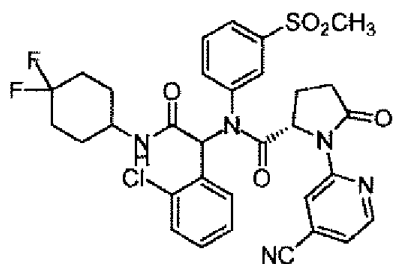
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 - 8,11 (m, 3H), 7,93 - 7,35 (m, 4H), 7,25 - 6,75 (m, 2H), 6,64 - 5,94 (m, 2H), 4,89 - 4,69 (m, 1H), 4,28 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,13 - 2,74 (m, 6H), 2,68 - 2,48 (m, 2H), 2,46 - 2,15 (m, 3H), 2,04 (s, 1H). MS: 642,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 102*



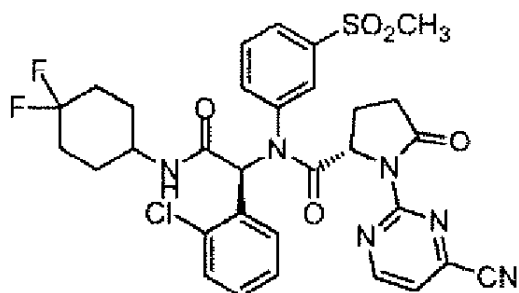
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,93 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,50 - 8,15 (m, 1H), 7,94 - 7,71 (m, 2H), 7,66 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 6,87 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,72 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90 - 2,75 (m, 3H), 2,56-2,19 (m, 5H), 1,98 (m, 1H). MS: 643,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 95*



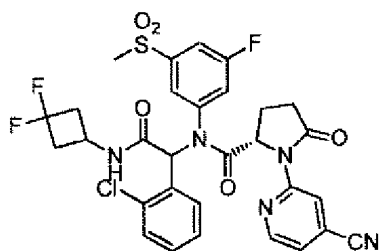
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,87 - 8,13 (m, 3H), 8,02 - 7,37 (m, 4H), 7,24 - 6,87 (m, 2H), 6,51 - 6,39 (m, 1H), 5,77 - 5,28 (m, 1H), 4,89 - 4,65 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,16 - 2,73 (m, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,44 - 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 8H), 1,44 (m, 2H). MS: 670,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2C)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-(metilsulfonyl)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 103*



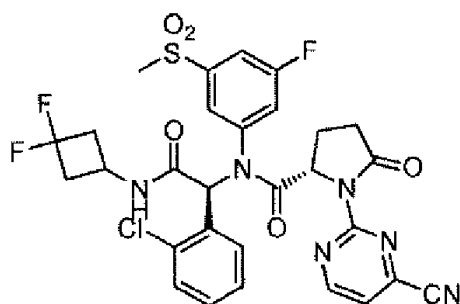
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,94 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 3H), 8,56 - 8,15 (m, 1H), 7,97 - 7,62 (m, 2H), 7,56 - 7,29 (m, 3H), 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 - 6,84 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 3,2, 7,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 3H), 2,52 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 1H), 2,13 - 1,78 (m, 7H), 1,63 - 1,40 (m, 2H). MS: 671 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 110*



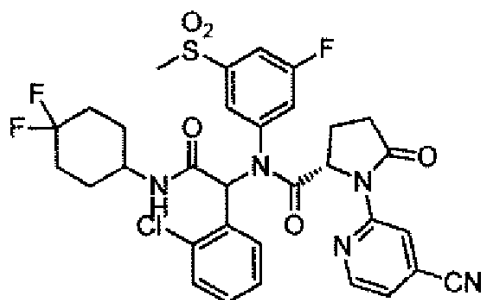
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 - 8,79 (m, 2H), 8,40 - 8,13 (s, 1H), 8,09 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,30 (m, 2H), 7,23 - 6,87 (m, 3H), 6,55 - 6,30 (m, 1H), 6,22 - 5,94 (m, 1H), 4,96 - 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,16 - 1,87 (m, 7H), 1,27 (d, 1H). MS: 660,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 109*



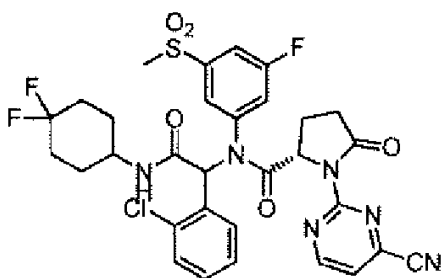
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 7,37 (d, $J = 4,9$ Hz, 5H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H), 7,01 (dt, $J = 7,1$ Hz, 6H), 6,40 - 6,60 (m, 3H), 6,06 (d, 6,5 Hz, 3H), 4,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,14 - 1,87 (m, 8H). MS: 661,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 105*



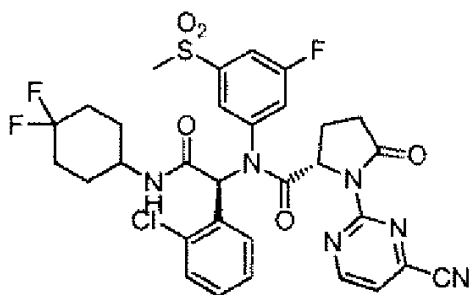
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 3H), 7,23 (m, $J = 7,8$, 1,5 Hz, 1H), 7,14 - 6,94 (m, 3H), 6,68 (m, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,75 (q, $J = 4,0$, 2,1 Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26 - 2,92 (m, 3H), 2,67 - 2,36 (m, 2H). MS: 688,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 108*



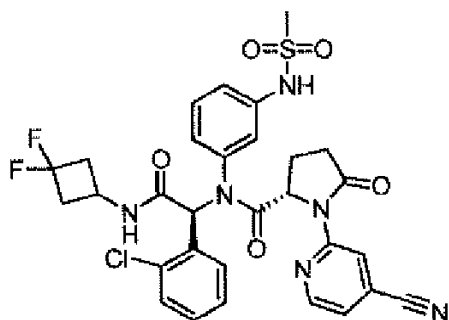
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (s, 1H), 8,20 - 8,60 (m, 1H), 8,09 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,32 (m, 5H), 7,22 - 6,93 (m, 3H), 6,64 - 6,03 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,60 - 4,85 (m, 1H), 3,21 - 1,70 (m, 12H), 1,50 - 1,14 (m, 2H). MS: 689,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 168*



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,0 (s, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56 - 7,00 (m, 7H), 6,58 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,00-0,88 (m, 15H). MS: 689,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

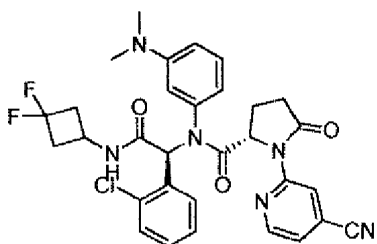
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 159*



5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,78 (s, 1H), 8,84 - 8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49-7,15 (m, 3H), 7,15 - 6,79 (m, 4H), 6,25 (m, 1H), 4,89 - 4,74 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 2H). MS: 657,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(dimetilamino)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo)

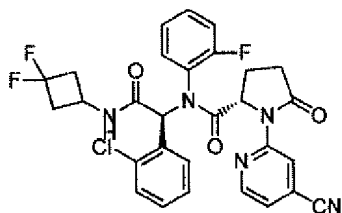
Compuesto 161



10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 8,50 - 8,41 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 5,0$, 1,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 6,99 - 6,86 (m, 3H), 6,56 - 6,47 (m, 2H), 6,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 3,07 - 2,70 (m, 8H), 2,61 - 2,42 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,01 - 1,97 (m, 1H). MS: 607,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

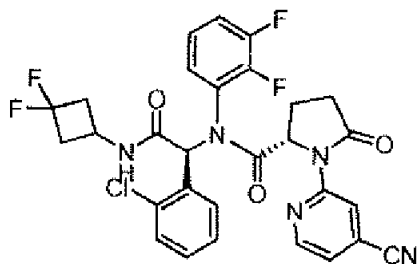
15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo)

Compuesto 187



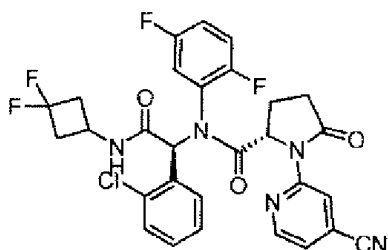
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28 - 6,72 (m, 7H), 6,59 - 5,79 (m, 2H), 4,86 - 4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 3H), 2,66-2,01 (m, 5H). MS: 582,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(2,3-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 188*



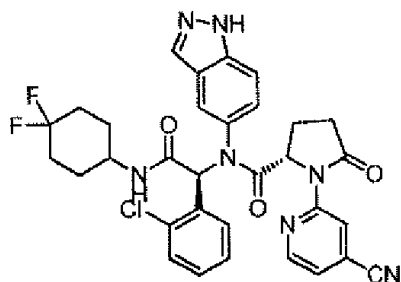
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 4,4$ Hz, 2H), 7,01 - 6,83 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,42 - 5,85 (m, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,13 - 2,78 (m, 3H), 2,68 - 2,28 (m, 4H), 2,25 - 2,04 (m, 1H). MS: 600,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(2,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 197*



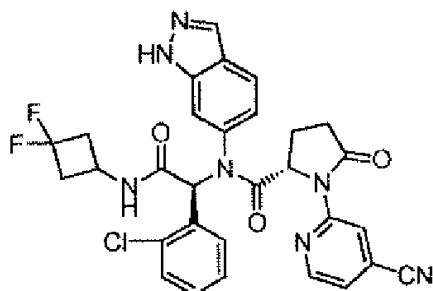
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (m, 1H), 8,54 - 8,41 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,13 - 6,88 (m, 3H), 6,81 - 6,80 (m, 1H), 6,61 - 6,31 (m, 1H), 5,91 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,86 - 4,79 (m, 1H), 4,29 (dd, 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,12 - 2,85 (m, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 1H), 2,43 - 2,24 (m, 2H), 2,23 - 2,06 (m, 1H). MS: 600,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 203*



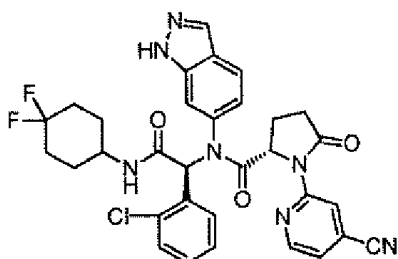
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 - 7,88 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,00 (m, 4H), 6,99 - 6,79 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 5,75 - 5,48 (m, 1H), 5,06 - 4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,10 - 2,77 (m, 1H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 1,77 (m, 7H), 1,42 (m, 2H). MS: 632,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 205*



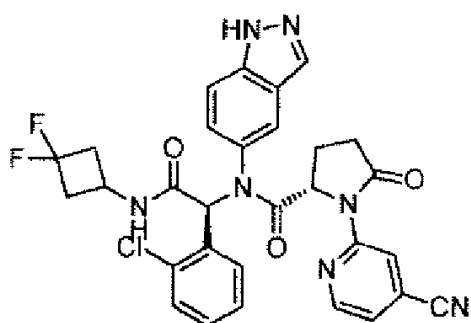
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,23 - 7,76 (m, 2H), 7,54 - 7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 - 6,86 (m, 3H), 6,47 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,65 - 2,20 (m, 4H), 1,99 (m, 1H). MS: 604,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 136*



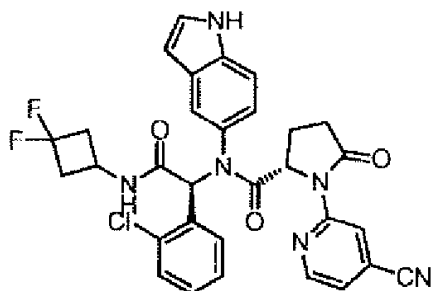
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10,41 - 9,94 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,28 - 8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 - 6,98 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,06 - 4,76 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,03 (m, 6H), 1,45 (s, 2H). MS: 632,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 175*



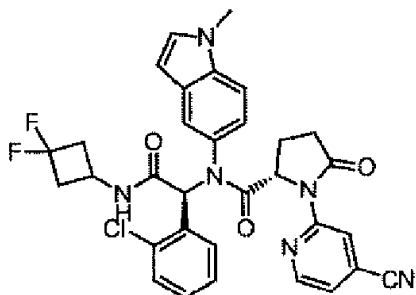
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,64 - 8,46 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,24 - 7,02 (m, 2H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 6,49 - 6,45 (m, 1H), 6,08 - 6,06 (m, 1H), 5,00 - 4,76 (m, 1H), 4,35 - 4,31 (s, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 3H), 2,64 - 2,11 (m, 4H), 2,01 - 1,93 (m, 1H). MS: 604,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indol-5-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 206*



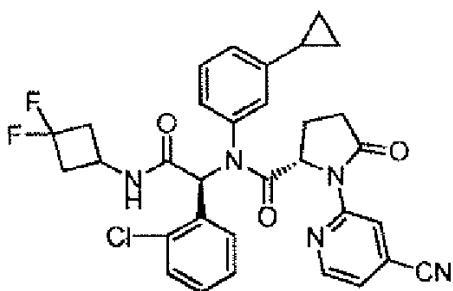
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 7,52 - 7,29 (m, 2H), 7,18 - 6,80 (m, 5H), 6,46 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,08 - 4,81 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,64 - 2,16 (m, 4H), 2,01 (m, 1H). MS: 603,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 209*



10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,83 - 8,39 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,68 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 6,72 (m, 8H), 6,55 - 6,38 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,00 - 4,73 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,62 - 1,78 (m, 5H). MS: 617,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

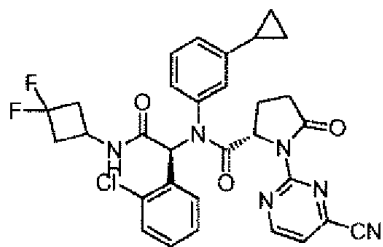
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciclopropilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 173*



15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 6,94 (m, 2H), 6,62 - 6,79 (m, 1H), 6,26 - 6,07 (m, 2H), 4,86 (dd, $J = 9,3, 2,9$ Hz, 1H), 4,16 - 4,19 (m, 1H), 3,02 - 2,76 (m, 3H), 2,57 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,16 (m, 3H), 2,02 - 2,12 (m, 1H), 1,28 - 1,29 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H). MS: 604,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

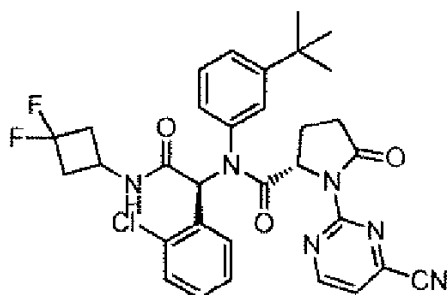
20

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-ciclopropilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 182*



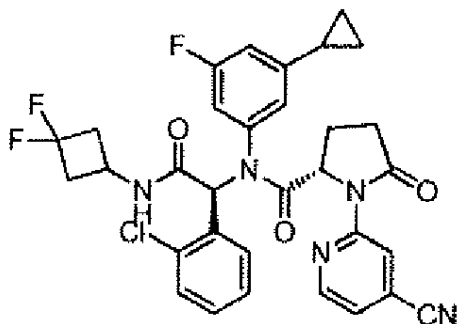
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,94 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,05 - 6,79 (m, 4H), 6,51 - 6,46 (m, 1H), 6,00 - 5,97 (m, 1H), 4,82 - 4,80 (m, 1H), 4,32 - 4,33 (m, 1H), 3,09 - 2,81 (m, 3H), 2,64 - 2,24 (m, 4H), 2,05 - 1,72 (m, 2H), 0,99 - 0,76 (m, 4H). MS: 605,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-(3-(terc-Butil)fenil)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 165*



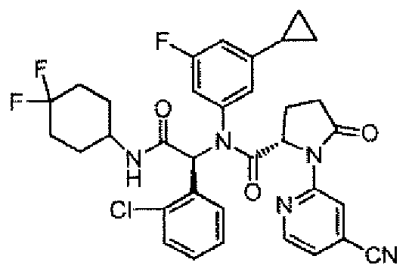
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,00 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,81 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,20 (dd, $J = 12,7, 6,8$ Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15 - 2,80 (m, 3H), 2,63 - 2,27 (m, 4H), 2,13 - 1,92 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). MS: 621,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-ciclopropil-5-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 204*



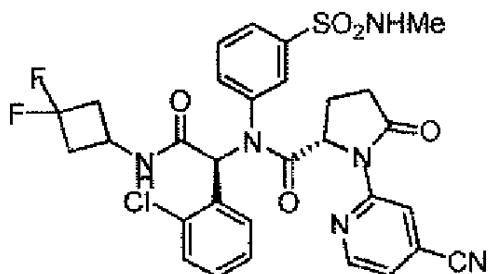
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15 - 2,83 (m, 3H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,27 (s, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,43 (m, 1H). MS: 622,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciclopropil-5-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 202*



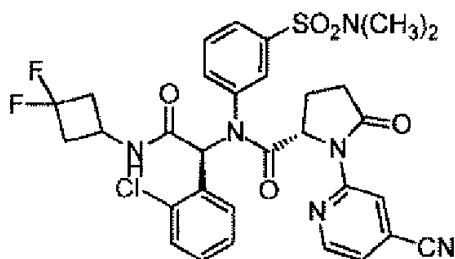
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,84 - 6,56 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,05 (m, 5H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,67 (s, 2H). MS: 650,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

((S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(N-metilsulfamol)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 157*



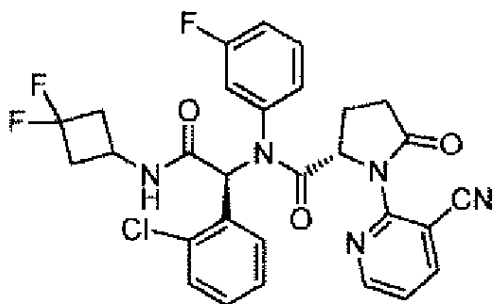
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,89 - 8,59 (m, 3H), 8,50 - 8,01 (m, 2H), 7,69 - 7,31 (m, 5H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,01 - 2,45 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,10 - 2,05 (m, 1H). MS: 657,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(N,N-dimetilsulfamoi)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 156*



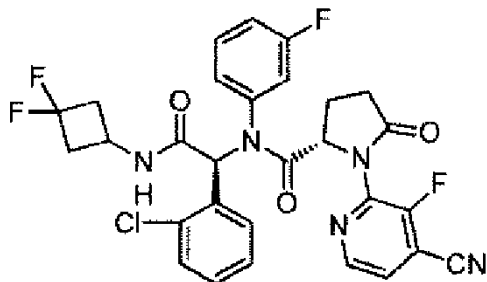
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 - 6,92 (m, 4H), 6,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,05 - 2,75 (m, 4H), 2,60 - 1,90 (m, 10H). MS: 671,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(3-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 69*



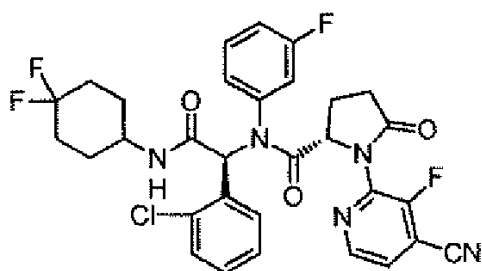
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 4H), 6,91 - 7,04 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,87 - 4,91 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,79 - 2,86 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 3H), 2,23 - 2,26 (m, 1H), 2,09 - 2,11 (m, 1H). MS: 582,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 82*



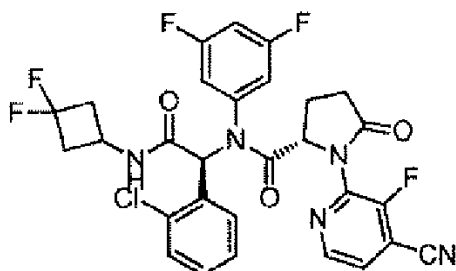
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25 - 6,63 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12-2,69 (m, 3H), 2,64-2,01 (m, 5H). MS: 600,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 83*



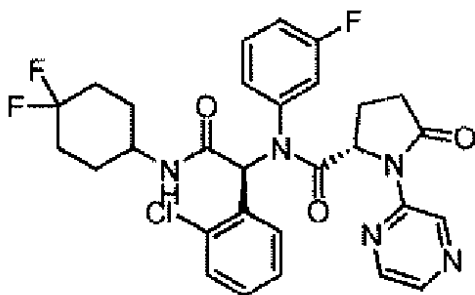
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24-6,89 (m, 4H), 6,87-6,65 (d, 1H), 6,50-6,27 (m, 1H), 5,59-5,40 (m, 1H), 4,92 - 4,75 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 2,95-2,68 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,74 (m, 4H), 1,59-1,24 (m, 3H). MS: 628,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 88*



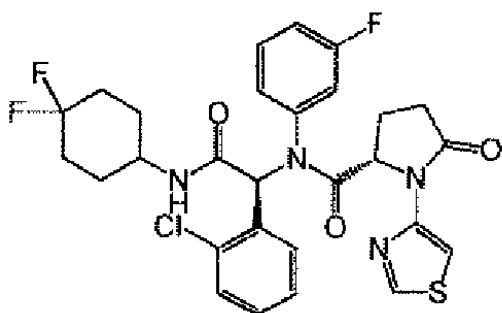
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 - 7,30 (m, 3H), 7,26 - 6,68 (m, 6H), 6,52-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,46 - 2,65 (m, 4H), 2,55-2,00 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H). MS: 618,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 58*



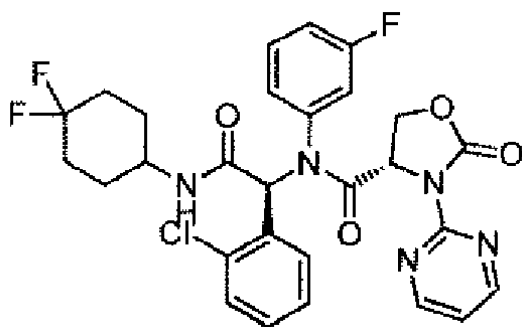
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,97 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,02 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,47 - 1,19 (m, 2H). MS: 586,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

2-(((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (enantiómero sencillo) - *Compuesto 74*



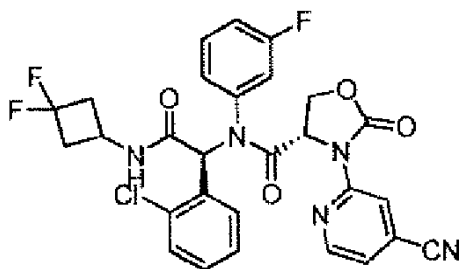
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 6,86 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,16 - 2,66 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,98 (m, 7H), 1,55 (m, 3H). MS: 591,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 76*



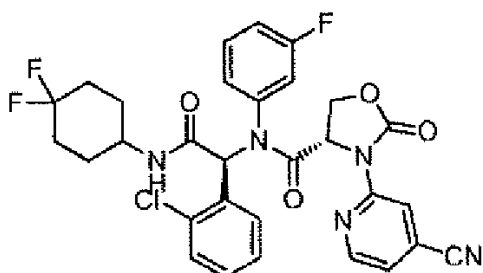
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,13 - 6,86 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 5,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 8,7, 5,0$ Hz, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,14 - 1,79 (m, 6H), 1,57 - 1,41 (m, 2H). MS: 588,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 77*



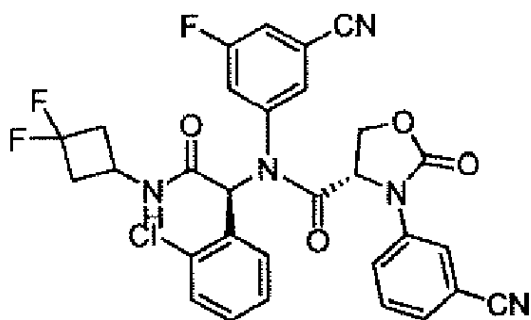
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,10 - 6,85 (m, 5H), 6,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,20 - 6,08 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,46 (dd, $J = 8,7, 4,7$ Hz, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,09 - 2,91 (m, 2H), 2,58 - 2,30 (m, 2H). MS: 584,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-ciano-piridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 78*



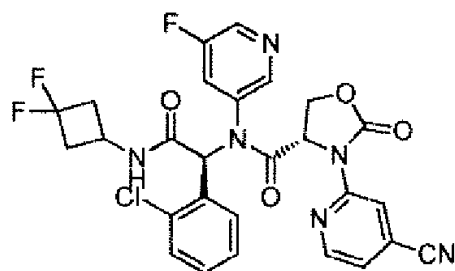
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (s, 1H), 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 - 6,89 (m, 4H), 6,43 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 8,8, 5,0$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,19 - 1,74 (m, 6H), 1,49 (m, 2H). MS: 612,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(3-cianofenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 134*



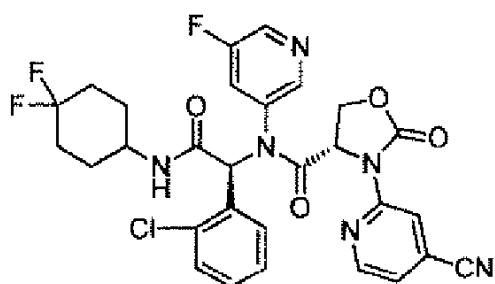
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,39 - 8,37 (d, 0,5H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,38 (s, 0,5H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,53-6,46 (m, 2H), 4,94 - 4,91 (m, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,34 - 4,32 (m, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,00- 2,99 (m, 2H), 2,50 - 2,43(m, 2H). MS: 608,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 135*



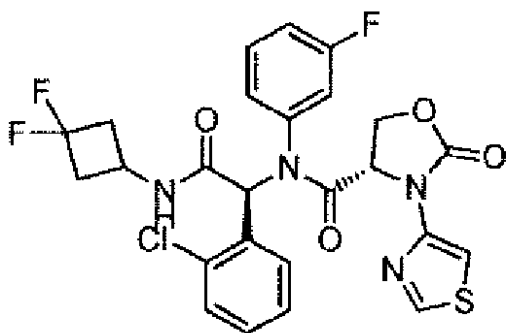
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 - 8,28 (m, 3H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 5,1, 1,0$ Hz, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,66 - 6,22 (m, 2H), 5,05 - 4,85 (m, 1H), 4,57 - 4,09 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,69 - 2,30 (m, 2H). MS: 585,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 132*



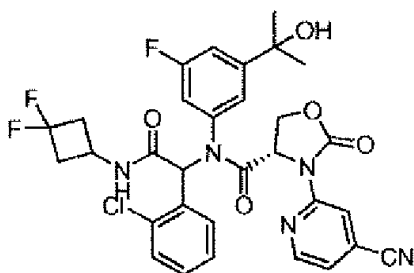
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,91 (s, 1H), 8,41 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 1,71 (m, 10H). MS: 613,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(tiazol-4-il)oxazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) – *Compuesto 72*



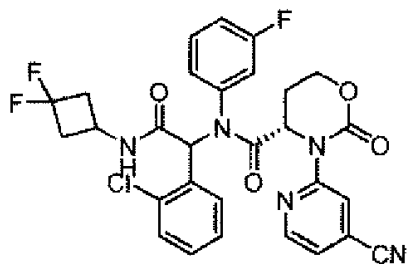
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70-8,47 (m, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 1H), 7,25-6,84 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,21-6,02 (m, 1H), 5,03 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,38- 4,05 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64-2,29 (m, 2H). MS: 565,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(4S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxooxazolidina-4- carbamida (racémico) ~ *Compuesto 145*



10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 - 8,50 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 6,95 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,54 - 6,42 (m, 1H), 5,11 - 4,96 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 3,12 - 2,73 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H). MS: 642,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

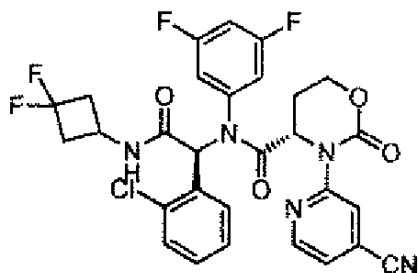
15 (4S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (racémico) - *Compuesto 90*



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 - 6,91 (m, 8H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H). MS: 598,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

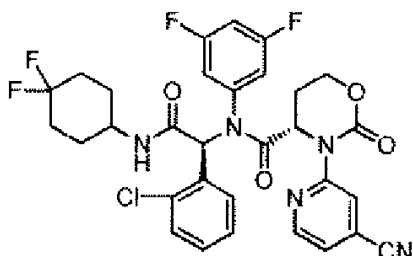
20 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero sencillo)

- *Compuesto 133*



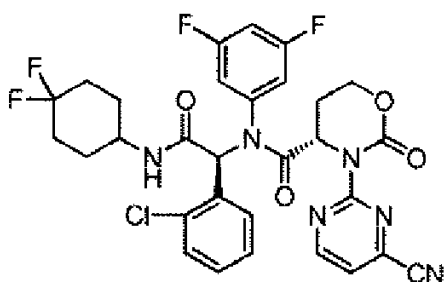
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 8,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 5,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 6,4, 3,5$ Hz, 1H), 4,51 - 4,22 (m, 3H), 2,98-3,04 (m, 2H), 2,67 - 2,41 (m, 2H), 2,33 - 2,09 (m, 2H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Chlorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 133*



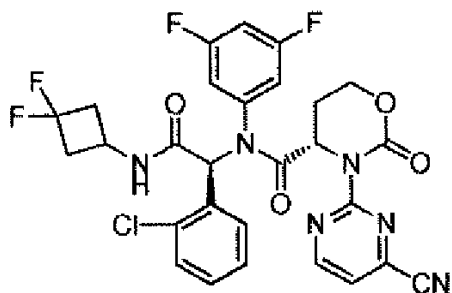
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 8,64 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,05 - 4,88 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,35 - 2,15 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 5H), 1,40 (m, 2H). MS: 643,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Chlorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 144*



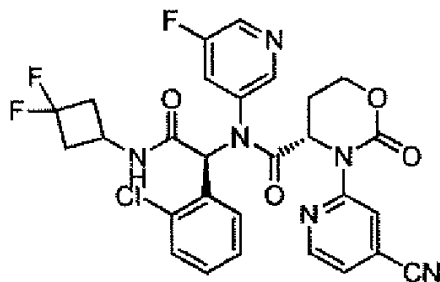
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 8,96 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,7, 6,4$ Hz, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,14 - 6,95 (m, 3H), 6,70 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 7,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 10,7, 5,1$ Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,49-2,31 (m, 1H), 2,29-2,01 (m, 5H), 1,98- 1,78 (m, 2H), 1,49 (dd, $J = 17,9, 8,5$ Hz, 1H). MS: 645,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 154*



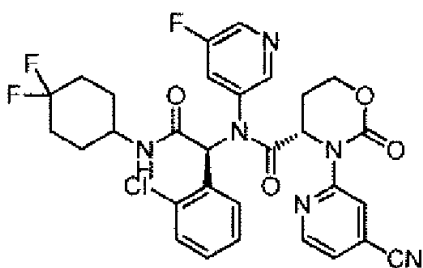
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 9,7, 7,4$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,91 (dd, $J = 8,3, 4,5$ Hz, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,06 - 2,86 (m, 2H), 2,66 - 2,42 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H). MS: 617,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 143*



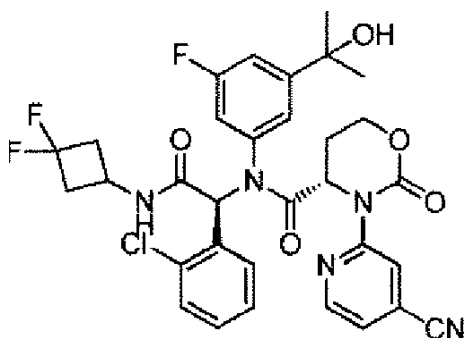
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,08 - 7,79 (m, 3H), 7,62 - 6,70 (m, 5H), 6,50 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,62 - 4,03 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,18 (m, 2H). MS: 599,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 137*



15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43-8,90 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 7,49-8,13 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 5,80-5,93 (m, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,30 - 4,33 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 2,09 2,28 (m, 6H), 1,83 - 1,95 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 2H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

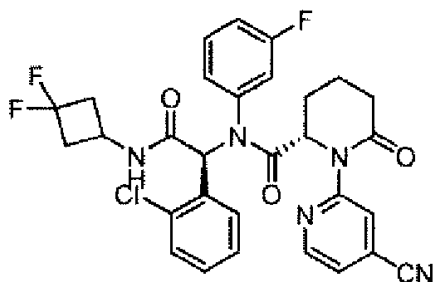
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 146*



5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 - 7,45 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,17-5,01 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,62 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,06 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,32 (m, 4H). MS: 656,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

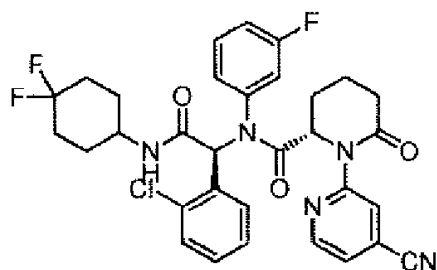
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 55*

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 7,11 - 6,96 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H),



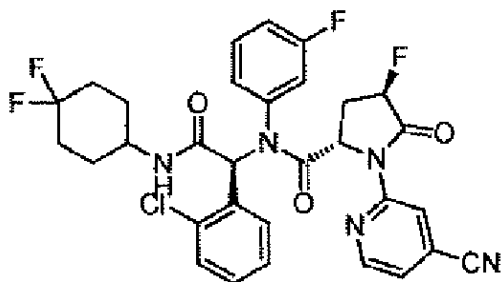
6,27 (s, 1H), 5,00 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,13 - 2,95 (m, 2H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,62 - 2,35 (m, 3H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 3H). MS: 596,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-6-oxopiperidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 75*



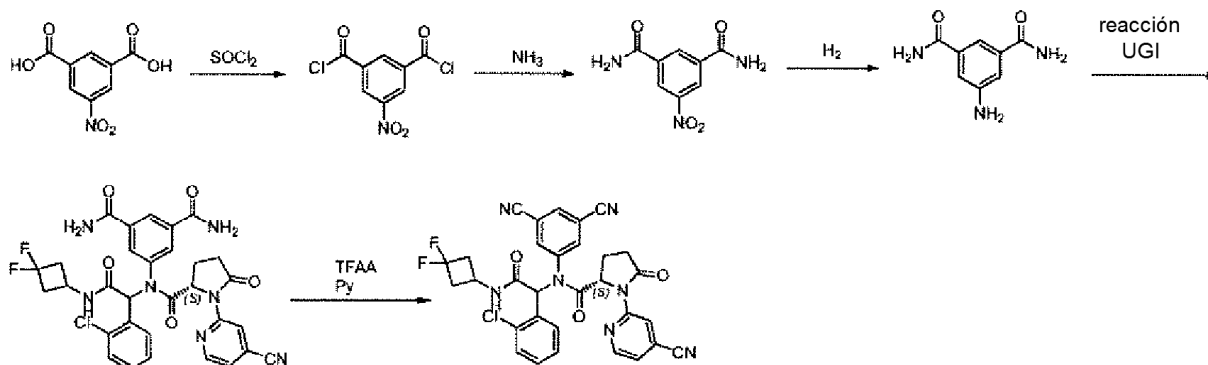
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00- 7,17 (m, 5H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,00-5,02 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,60 - 2,74 (m, 1H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,01 - 2,14 (m, 6H), 1,83 - 1,92 (m, 4H), 1,42 - 1,46 (m, 3H). MS: 624,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-fluoro-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 151*



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,06 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 5,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,69-2,26 (m, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,53 - 1,38 (m, 2H). MS: 628,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 9, Preparación de (2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-dicianofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 191*



10 **Etapa A: dicloruro de 5-nitroisoftaloilo.** A una disolución de ácido 5-nitroisoftálico (2,3 g, 11 mmol) en SOCl_2 (6 ml) se le añadió una gota de DMF y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró para dar el producto bruto que se usó directamente en la etapa siguiente.

15 **Etapa B: 5-nitroisoftalamida.** Se añadió dicloruro de 5-nitroisoftaloilo (2,7 g, 9,7 mmol) en porciones a una disolución fría de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se formó un precipitado blanco. La mezcla después se filtró, se lavó con exceso de agua y se secó a 110 °C para dar el producto bruto que se usó directamente en la etapa siguiente.

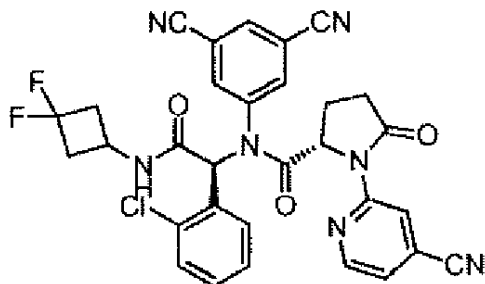
Etapa C: 5-Aminoisoftalamida. A una disolución de 5-nitroisoftalamida (2 g, 9,6 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió Pd/C (200 mg). La reacción se agitó durante la noche en atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado que se usó directamente en la etapa siguiente.

20 **Etapa D: 5-((2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxainido)isoftalamida.** Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (1,0 ml, 7,3 mmol) y 5-aminoisoftalamida (1,3 g, 7,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en N_2 , seguida de adición de ácido (S)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (1,7 g, 7,3 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (854 mg, 7,3 mmol). La mezcla se agitó luego durante la noche y se filtró y purificó por un método convencional para dar el producto del título.

30 **Etapa E: (2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano piridin-2-il)-N-(3,5-dicianofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida.** A una mezcla de 5-((2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamido)isoftalamida (850 mg, 1,3 mmol) en piridina (0,62 ml, 7,8 mmol) y DCM (10 ml) se le añadió TFAA (0,9 ml, 6,5 mmol). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el producto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,62 - 8,42 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,14-2,82 (m, 3H), 2,68-2,31 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H). MS: 614,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento expuesto anteriormente, usando el aldehído, la amina, ácido carboxílico, isocianuro y el anillo aromático halo-sustituido o el anillo heterocíclico (heteroaromático) apropiados utilizando los reactivos y disolventes expuestos anteriormente y se purificaron por métodos convencionales.

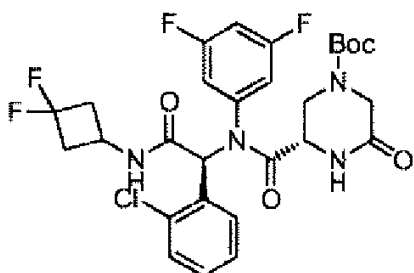
- 5 (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-dicianofenil)-5-oxopiperolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 153*



- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,48 - 7,16 (m, 4H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,18-2,71 (m, 3H), 2,68- 1,83 (m, 5H). MS : 614,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

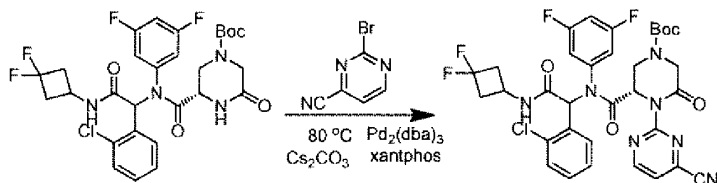
Ejemplo 10. Preparación de 3-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (enantiómero sencillo) - *Compuesto 97*

- 15 El Compuesto 97 se sintetizó mediante el procedimiento de reacción UGI expuesto en la presente invención, usando aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo aromático halo-sustituido o anillo heterocíclico (heteroaromático) apropiados y se purificó por métodos convencionales.



- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 - 8,44 (m, 2H), 7,81-7,41 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16-6,97 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,43 - 5,82 (m, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,27-4,07 (m, 2H), 3,45-2,76 (m, 4H), 1,54 (s, 9H). MS: 613,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

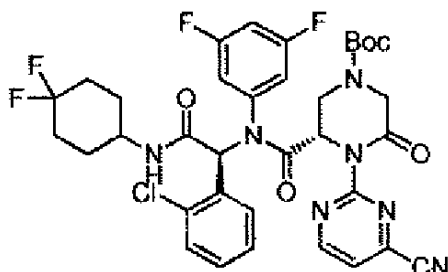
- 20 Ejemplo 11, Preparación de 3-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (racémico) - *Compuesto 98*



- 25 Una mezcla de 3-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil) (3,5-difluorofenil)carbamoil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (200 mg, 0,326 mmol), 2-bromopirimidina-4-carbonitrilo (0,489 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30,2 mg, 0,0323 mmol), XantPhos (19,1 mg, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (148,7 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h en N_2 . La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,85-7,55 (d, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13-6,26 (m, 6H), 5,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,92-4,08 (m, 5H), 3,38 (t, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,83-2,22 (d, 2H), 1,61 (s, 9H), MS: 716,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 30

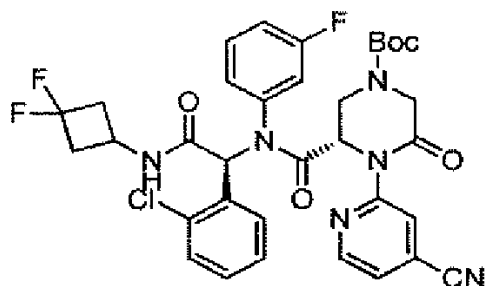
Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento anteriormente expuesto, usando aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo aromático halo-sustituído o anillo heterocíclico (heteroaromático) apropiados y empleando los reactivos y disolventes previamente expuestos, y se purificaron por métodos convencionales.

- 5 3-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (quiral) - *Compuesto 93*



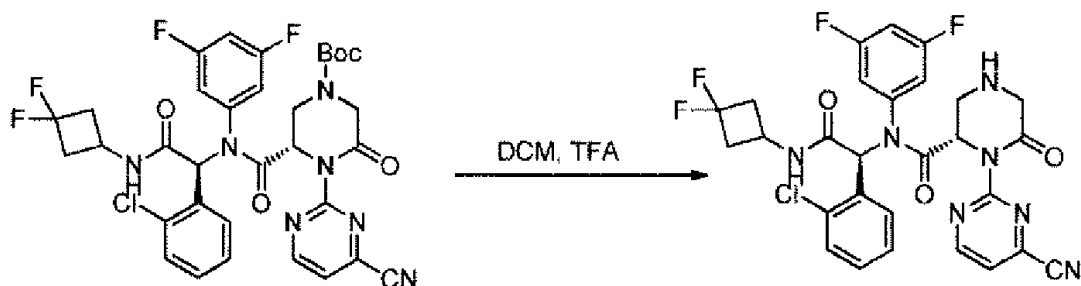
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96(d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,08 - 6,62 (m, 4H), 6,63 - 6,37 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,85 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,63-4,23 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,24-1,91 (m, 5H), 1,79 (m, 3H), 1,60 (m, 1H). MS : 744,2 (M+1) $^+$.

- 10 3-(((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (enantiómero sencillo) - *Compuesto 89*



- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,80-8,37 (m, 1H), 8,05-7,57 (m, 1H), 7,58-7,31 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,16-6,89 (m, 3H), 6,90-6,68 (m, 1H), 6,67-6,30 (m, 1H), 6,22 -5,84 (m, 1H), 5,09- 4,87(m, 1H), 5,83-4,57 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,50-2,70 (m, 4H), 2,60-2,10 (m, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,54 (m, 1H). MS: 697,2 (M+1) $^+$.

Ejemplo 12. Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperazina-2 carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 99*

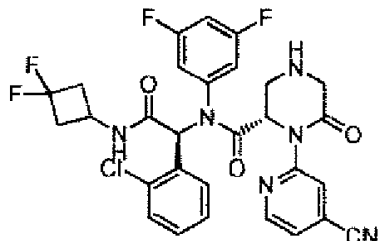


- 20 Se añadió TFA (0,3 ml) a una disolución de 3-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3- difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-
25 difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,08 mmol) en DCM (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y luego se concentró. El residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,94 (t, 4,6 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,21 (m, $J = 7,8$, 1,5 Hz, 1H), 7,12-6,94 (m, 3H), 6,71-6,55 (m, 2H), 6,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 4,0$, 2,1 Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,77- 3,65 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,64-2,35 (m, 2H). MS: 616,1 (M+1) $^+$.

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el procedimiento previamente expuesto, usando aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo aromático halo-sustituído o anillo heterocíclico (heteroaromático) apropiados

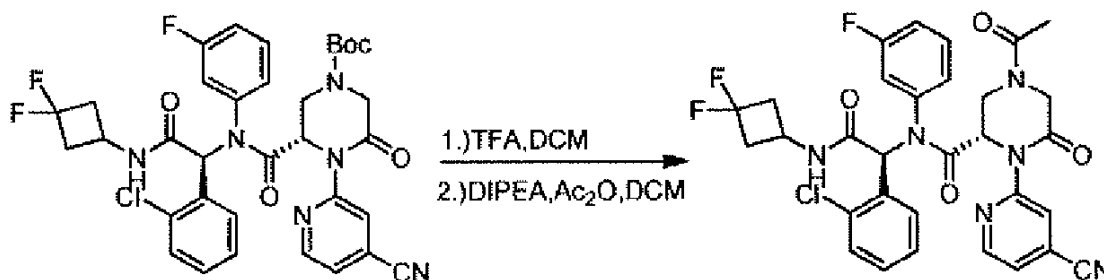
empleando los reactivos y disolventes anteriormente expuestos, y se purificó por métodos convencionales.

(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 100*



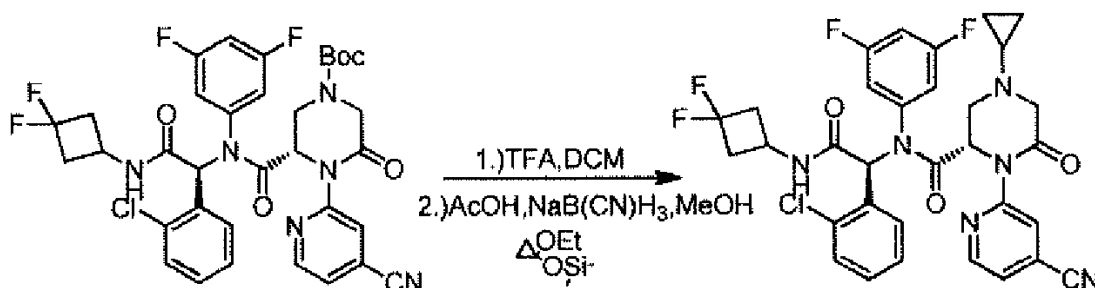
- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 - 8,28 (m, 1H), 7,61 - 7,28 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 0H), 7,02 - 6,90 (m, 1H), 6,66 (tt, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,7$ Hz, 0H), 6,09 (m, 1H), 4,90 (dd, $J = 3,8, 2,0$ Hz, 1H), 4,42 - 4,16 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,50-3,23 (m, 1H), 3,18 -2,78 (m, 2H), 2,63-2,13 (m, 2H). MS: 615,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 13. (S)-4-Acetil-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 92*



- 10 A una disolución de 3-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (100 mg, 0,14 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA gota a gota (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DIPEA (0,055 ml, 0,34 mmol) a la mezcla seguido de Ac_2O (0,031 ml, 0,34 mmol) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se concentró y el residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el producto deseado.
- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,54 (s, 2H), 7,70-7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,58 - 6,42 (m, 1H), 5,09 (dt, $J = 5,2, 3,1$ Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,25 (s, 3H). MS: 639,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 20

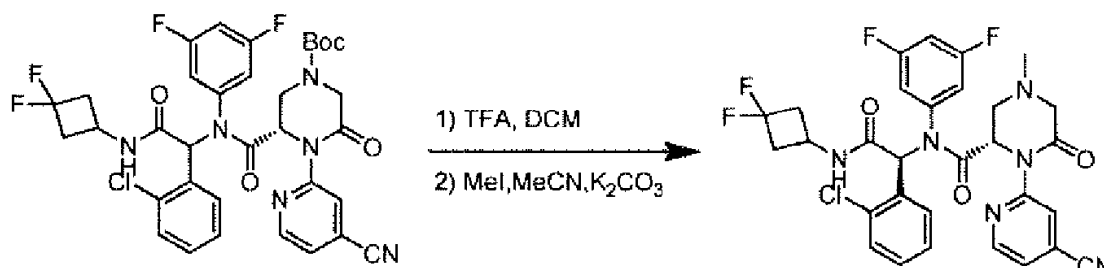
Ejemplo 14. Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil) amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-ciclopropil-N-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 106*



- 25 Se añadió TFA (0,3 ml) a una disolución de 3-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,084 mmol) en DCM (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) seguido de adición de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (88 mg, 0,50 mmol), AcOH (50 mg, 0,84 mmol) y $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (27 mg, 0,42 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el producto
- 30

deseado, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,76-3,59 (m, 1H), 3,46- 3,33 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 4H), 2,59 - 2,31 (m, 2H), 0,94 (s, 1H), 0,61-0,37 (m, 4H). MS:655,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

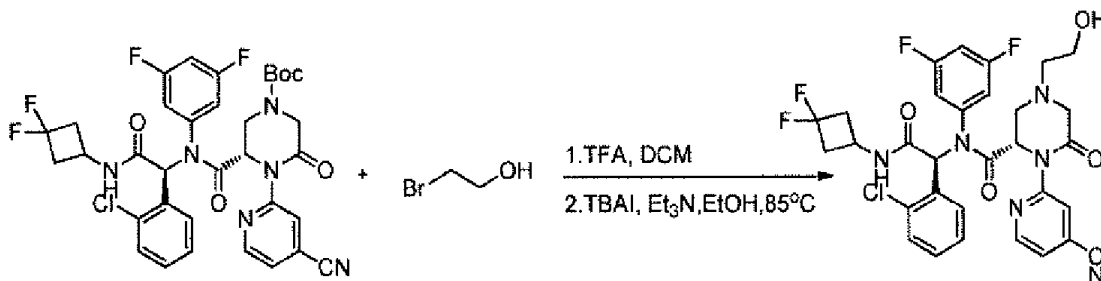
5 Ejemplo 15. Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-metil-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 101*



10 Se añadió TFA (0,6 ml) a una disolución de 3-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (30 mg, 0,042 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeCN (4 ml) seguido de adición de K_2CO_3 (10 mg, 0,072 mmol) y yodometano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el producto deseado, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 6,74 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,48 - 5,91 (m, 3H), 4,92 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,02 - 2,77 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 5H), 2,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). MS: 629 ($\text{M}+1$) $^+$.

15

Ejemplo 16. Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-(2-hidroxi)etil-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 107*

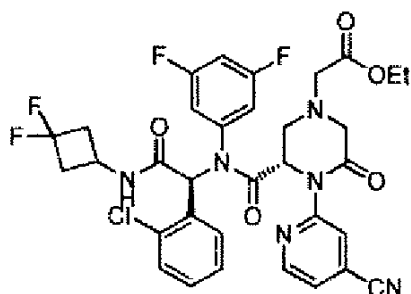


20 A una disolución de 3-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,04 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (3 ml) seguido de adición de TBAI (16 mg, 0,04 mmol), Et_3N (10 mg, 0,1 mol) y 2-bromoetanol (7 mg, 0,056 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C por 3 horas y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,68 (m, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,75 (q, $J = 4,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,67-2,36 (m, 2H). MS: 659,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

25

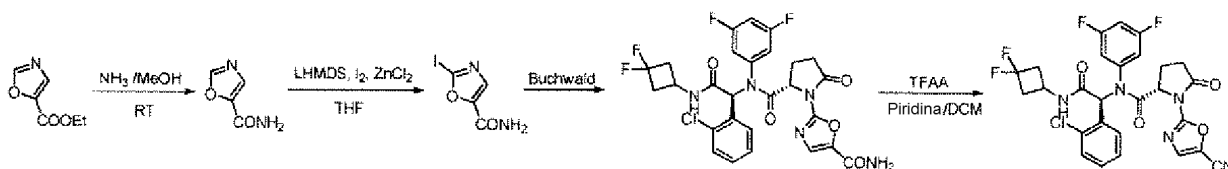
30 El siguiente compuesto se sintetizó mediante el procedimiento anteriormente expuesto, usando aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y el anillo aromático halo-sustituido o el anillo heterocíclico (heteroaromático) apropiados empleando los reactivos y disolventes previamente expuestos, y se purificó por métodos convencionales.

Compuesto 104



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60-8,56 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 3H), 7,22-7,01 (m, 4H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,54-6,44 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,37-4,13 (m, 3H), 3,63-2,97 (m, 8H), 2,44-2,06 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H). MS: 701,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 5 Ejemplo 17, Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(5-cianooxazol-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 162*



- 10 *Etapa A: oxazol-5-carboxamida.* Se disolvió oxazol-5-carboxilato de etilo (2 g, 14,2 mmol) en disolución NH_3 (7 M en MeOH, 25 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. El sólido se secó para dar el producto deseado (1,5 g, 92% rendimiento) en la forma de un polvo blanco que se usó directamente en la etapa siguiente.

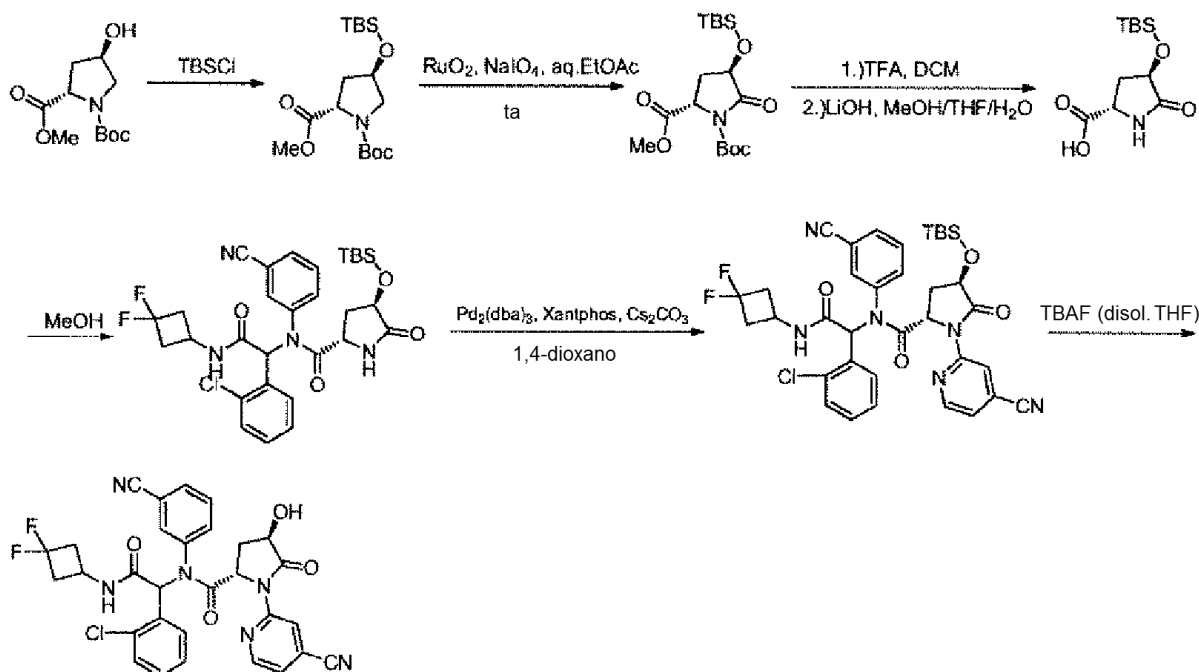
- 15 *Etapa B: 2-yodooxazol-5-carboxamida.* Se disolvió oxazol-5-carboxamida (560 mg, 5,0 mmol) en THF anhidro (7,5 ml) y se lavó con N_2 . La disolución se enfrió hasta -42°C y se trató con LiHMDS fresca (15 ml, 1 M en THF). La disolución se tornó de color amarillo oscuro y se agitó durante 20 min seguida de adición de una disolución de ZnCl_2 (30 ml, 0,5 M en THF). La reacción se calentó hasta 0°C durante 1 h. Después de añadir yodo sólido (1,65 g, 6,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se vertió en disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ que contenía disolución acuosa al 25% de NH_3 . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por un método convencional para dar el producto deseado, MS: 239,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 20 *Etapa C: 2-((S)-2-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-5-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-carboxamida.* El producto se preparó por el procedimiento general para la reacción Buchwald. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,68 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,82 (dd, $J = 9,3, 2,6$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,62 - 2,35 (m, 3H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H). MS: 608,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 25 *Etapa D: (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(5-cianooxazol-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida.*

- 30 2-((S)-2-(((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluoro-fenil)carbamoil)-5-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-carboxamida (100 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió piridina (0,8 ml) seca. Se añadió TFAA (0,1 ml) y la disolución de reacción se agitó por 25 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con H_2O , NaHCO_3 sat. ac. y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,25 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 9,7, 7,4$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,62-2,29 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 1H). MS: 590,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 18, Preparación de (2S,4R)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-fenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 170*



5 **Etapa A:** 2-metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo. Se añadió imidazol (2,8 g, 40,8 mmol) a una disolución de 2-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo (5,0 g, 20,4 mmol) y TBSCl (4,6 g, 30,6 mmol) en DMF anhidra (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con LiCl (10%) ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en la forma de un aceite incoloro. MS: 360,2 (M+1)⁺.

10 **Etapa B:** 2-metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo. A una disolución de NaIO₄ (7,5 g, 35,0 mmol) en agua (80 ml) se le añadió RuO₂ (370 mg, 2,8 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La disolución verde-amarilla resultante se agitó durante 5 min seguida de adición de (2S,4R)-1-terc-butil-2-metil4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (5,0 g, 14,0 mmol) en EtOAc (44 ml) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó luego con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHSO₃ sat. ac. que resultó en la precipitación de Ru negro. La capa orgánica se lavó luego con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente proporcionó el producto deseado en la forma de un aceite incoloro. MS: 374,2 (M+1)⁺.

20 **Etapa C:** ácido (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico. Se añadió TFA (6 ml) a una disolución de 2-metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo (2,5 g, 6,68 mmol) en DCM (18 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/THF (10 ml/10 ml) seguido de adición de una disolución de LiOH (842 mg, 20,1 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se separó y luego se ajustó hasta pH=6 con HCl 1 N ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). MS: 260,1 (M+1)⁺.

Etapa D: lo mismo que el procedimiento general para la reacción UGI expuesta en la presente invención.

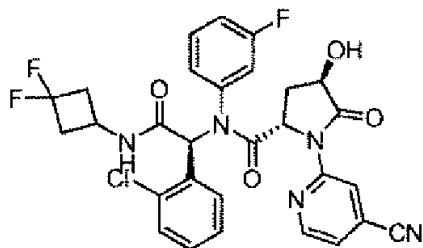
Etapa E: lo mismo que el procedimiento general para la reacción Buchwald expuesta en la presente invención.

30 **Etapa F:** (2S,4R)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-fenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. Se añadió TBAF en THF (1N, 0,3 ml) a una disolución de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-fenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (0,15 mmol) en THF a 0 °C y la disolución de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,82 - 8,43 (m, 2H), 8,40 - 8,17 (m, 1H), 7,63 - 7,30 (m, 3H), 7,26 - 6,66 (m, 4H), 6,68 - 6,34 (m, 2H), 6,65 - 6,31 (m, 2H), 4,87 - 4,56 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,01 - 3,76 (m, 1H), 3,15-1,96 (m, 6H). MS: 605,1 (M+1)⁺.

35

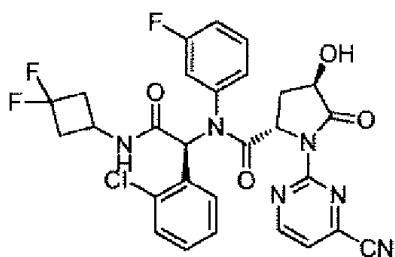
Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento expuesto en este documento, usando aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y el anillo aromático halo-sustituido o heterocíclico (heteroaromático) apropiados usando los reactivos y disolventes expuestos en la presente invención, y se purificaron por distintos métodos convencionales.

- 5 (2S,4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 113*



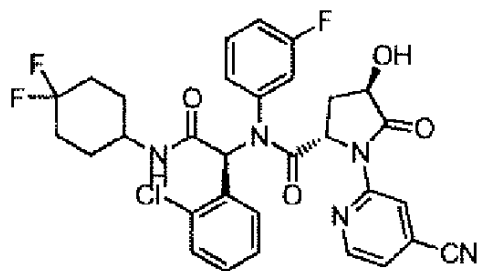
- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,09 - 6,85 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,11 - 2,87 (m, 2H), 2,77 - 2,14 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H). MS: 598,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida - *Compuesto 120*



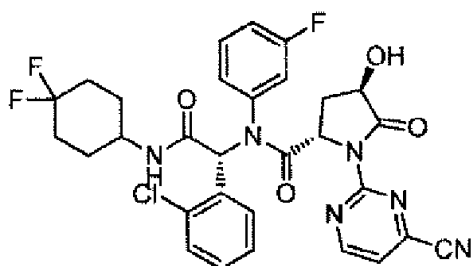
- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,20 - 6,86 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,92 - 4,63 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,21 (m, 4H). MS: 599,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 121*



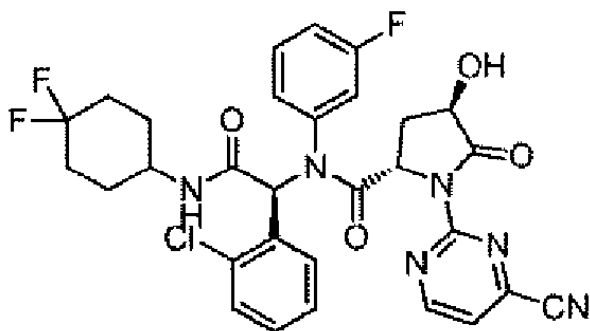
- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,25 - 6,83 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25 - 1,74 (m, 7H), 1,56- 1,33 (m, 2H). MS: 626,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 122*



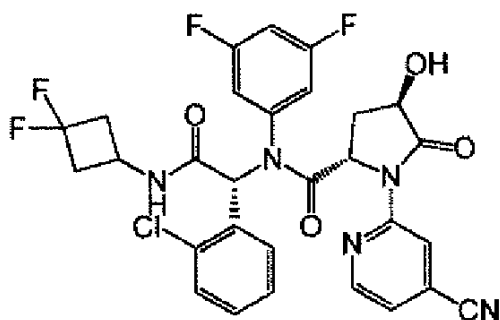
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,00 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 6,67 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,93 - 4,66 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,88 - 1,64 (m, 4H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida - *Compuesto 123*



10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,47-7,29 (m, 3H), 7,08 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,89 - 2,65 (m, 1H), 2,23 - 1,81 (m, 8H), 1,58 - 1,48 (m, 1H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

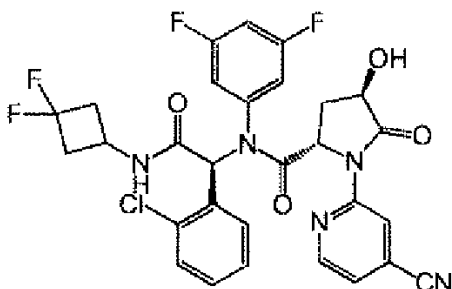
(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 114*



15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,64 - 8,50 (m, 1H), 7,94 - 7,56 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,16-6,95 (m, 2H), 6,88-6,65 (m, 1H), 6,44 - 6,35 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,40 - 4,08 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,09 - 2,58 (m, 3H), 2,54 - 2,12 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H). MS: 616 ($\text{M}+1$) $^+$.

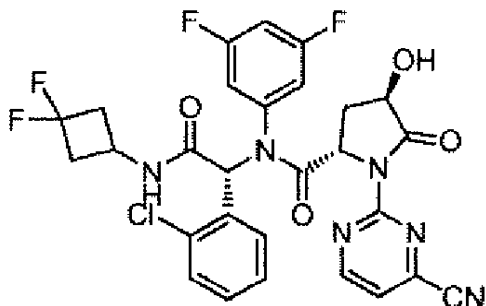
20

(2S, 4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 115*



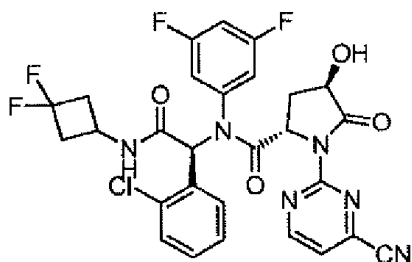
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 8,65 - 8,50 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 2H), 6,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,65 - 4,49 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 2H), 2,57 - 2,26 (m, 3H), 1,85 (m, 1H). MS: 616,1 (M+1) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 116*



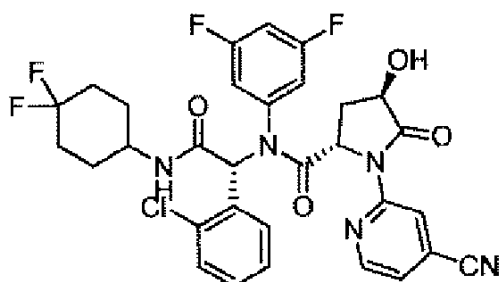
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,83 - 6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,35-2,02 (m, 3H). MS: 617,1 (M+1) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida - *Compuesto 117*



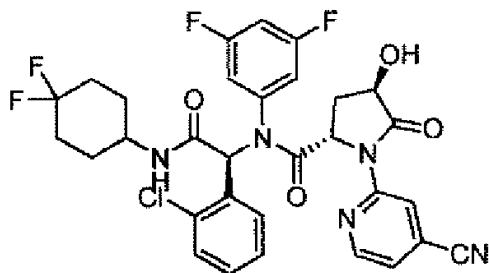
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 8,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,16 (td, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 2H), 4,27 - 4,09 (m, 1H), 2,98 - 2,74 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,02 - 1,76 (m, 1H). MS: 617,1 (M+1) $^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 124*



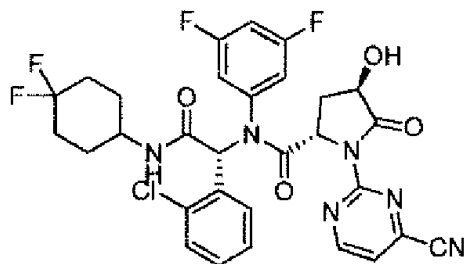
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 5,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,79-6,68 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,15 - 1,72 (m, 8H), 1,57-1,43 (m, 1H). MS: 644,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 125*



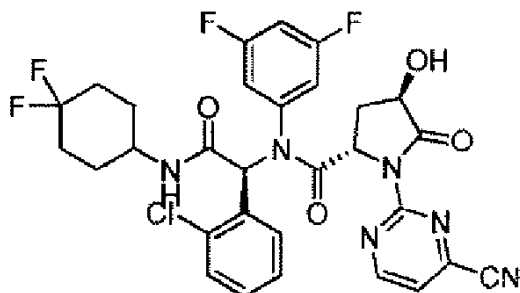
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,83 - 8,47 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,96 - 4,70 (m, 2H), 4,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,14 - 1,74 (m, 8H), 1,55-1,41 (m, 1H). MS: 644,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 126*



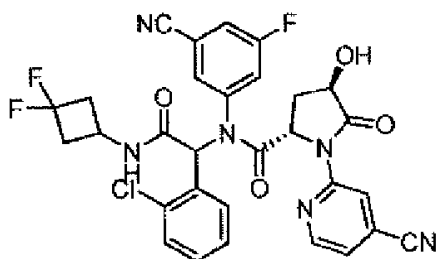
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (dd, $J = 4,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, 7,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 6,87 (m, 3H), 6,84 - 6,38 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,94 - 4,65 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,16 - 1,86 (m, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H). MS: 645,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidm-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 127*



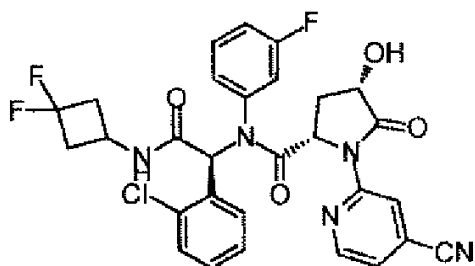
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,22 (td, $J = 7,8$, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,8$, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,72 (tt, $J = 8,6$, 2,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,94 - 4,69 (m, 2H), 4,11 - 3,91 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,19 - 1,85 (m, 7H), 1,61 - 1,40 (m, 2H). MS: 645,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4R)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 169*



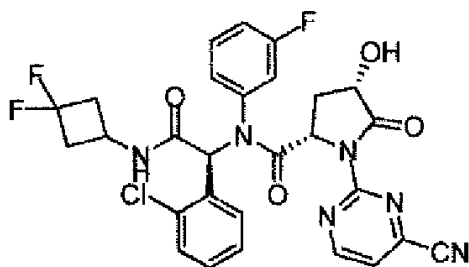
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,87-8,72 (m, 1H), 8,67 - 8,48 (m, 1H), 8,26 - 8,01 (m, 1H), 7,56 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,52 - 6,28 (m, 1H), 6,21 - 5,95 (m, 1H), 4,88 - 4,64 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,21 - 2,81 (m, 3H), 2,74 - 2,19 (m, 3H), 2,13 - 1,91 (m, 1H). MS: 623,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 (2S,4S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 118*



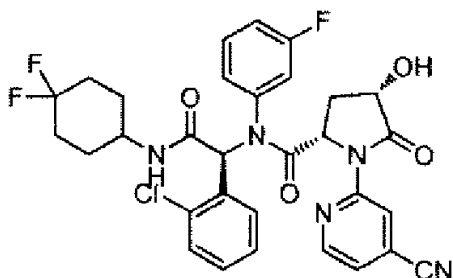
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,26 - 6,96 (m, 5H), 6,46 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60 - 2,37 (m, 3H), 2,00 - 1,87 (m, 1H). MS: 598,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 119*



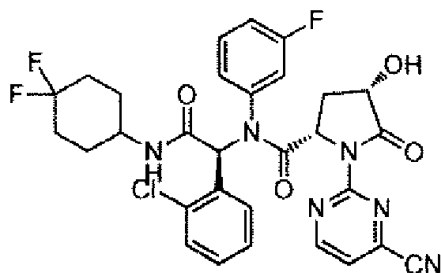
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,26 - 6,96 (m, 5H), 6,46 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60 - 2,37 (m, 3H), 2,00 - 1,87 (m, 1H). MS: 599,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 172*



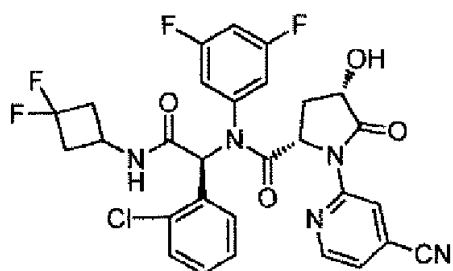
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,87 - 8,57 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 3H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 8,1, 4,6$ Hz, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,54 - 2,41 (m, 1H), 2,22 - 1,76 (m, 8H), 1,50 - 1,32 (m, 2H). MS: 626,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 189*



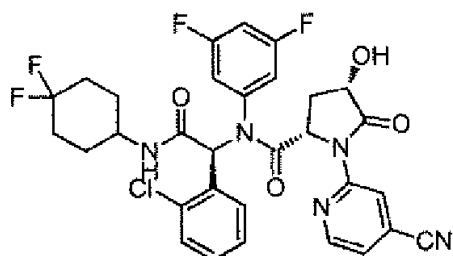
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,00 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 6,88 (m, 6H), 6,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 34,8$ Hz, 1H), 2,58 - 2,18 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,56 - 1,42 (m, 2H). MS: 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxainide (enantiómero sencillo) - *Compuesto 171*



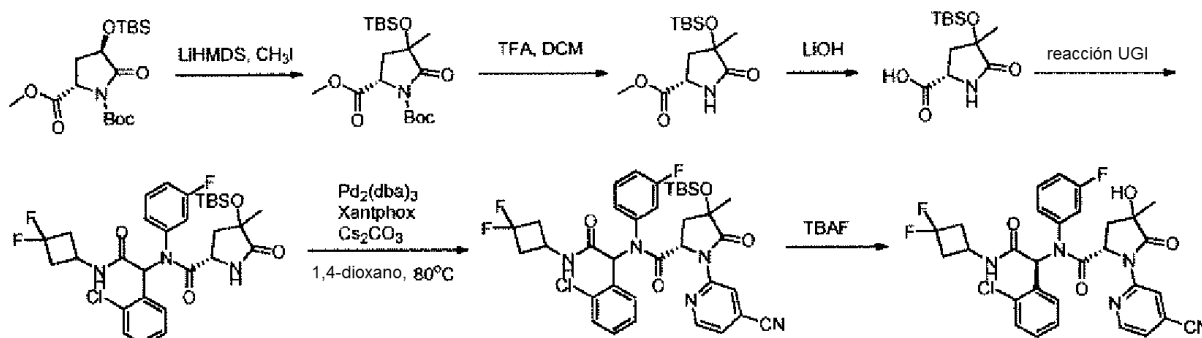
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 - 7,17 (m, 4H), 7,15 - 6,91 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,54 - 6,36 (m, 2H), 4,87 - 4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,99 - 3,77 (m, 1H), 3,15 - 2,78 (m, 2H), 2,62 - 2,26 (m, 3H), 2,26 - 2,08 (m, 1H). MS: 616,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

(2S,4S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 174*



10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 - 7,18 (m, 3H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 8,0, 5,2$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,62 - 2,29 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,48 (m, 2H). MS: 644,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 Ejemplo 19, Preparación de (2S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3- difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4- hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 183*



20 *Etapa A.* 2-metil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butilo. LiHMDS (1 M en THF, 22,6 ml, 22,6 mmol) se añadió a una mezcla de 2-metil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butilo (6,5 g, 17,4 mmol) en THF (60 ml) a -78°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió una disolución de yodometano (2,7 g, 19,1 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a la mezcla anterior durante 30 min. Luego la disolución se agitó a -78°C por otros 25 min. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. MS: 388 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 *Etapa B.* 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo. Una disolución de 2-metil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butilo (960 mg, 25 mmol) en TFA/DCM (V: V = 1: 3) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla después se concentró para dar el producto deseado que se usó directamente en la etapa siguiente. MS: 288 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapa C. ácido (2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico. A una disolución de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (2S)-metilo (400 mg, 1,4 mmol) en MeOH/THF/H₂O (V: V: V = 2: 2: 1) se le añadió LiOH (50 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y se ajustó hasta pH=3-4 con disolución de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto deseado. MS: 274 (M+1)⁺.

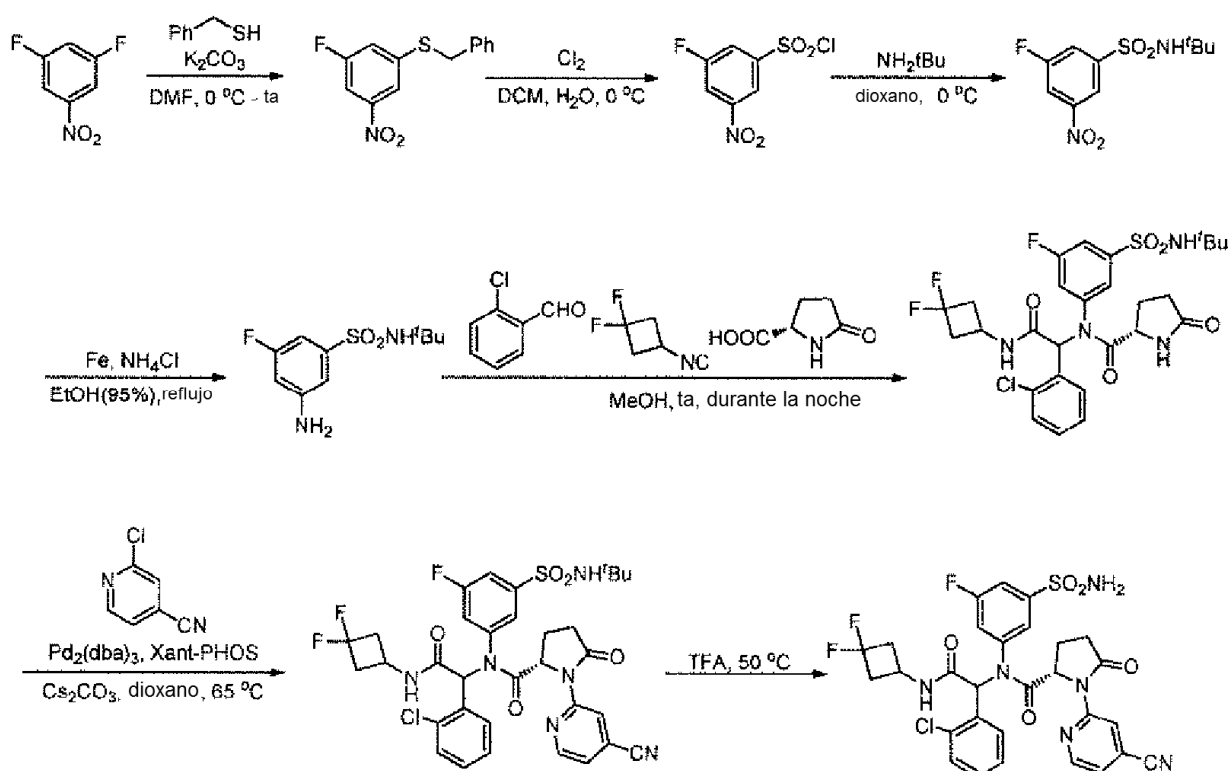
Etapa D. (2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. Una disolución de 3-fluoroanilina (83 mg, 0,75 mmol) y 2-clorobenzaldehído (105 mg, 0,75 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, seguida de adición de ácido (2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (205 mg, 0,75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min y después se le añadió 1,1-difluoro-3- isocianociclobutano (105 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró, y luego el residuo se purificó por un método estándar para dar el producto deseado. MS: 624 (M+1)⁺.

Etapa E. (2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. Una mezcla que consistía en (2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (200 mg, 0,32 mmol), 2-bromoisonicotinonitrilo (88 mg, 0,48 mmol), Cs₂CO₃ (146 mg, 0,45 mmol), Pd₂(dba)₃ (29 mg, 0,032 mmol), Xant-Phos (19 mg, 0,032 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml) se agitó en N₂ a 80 °C durante la noche. Después de filtrar, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. MS: 726 (M+1)⁺.

Etapa F. (2S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida.

A una disolución de (2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (50 mg, 0,07 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (36 mg, 0,14 mmol) a 0 °C. La disolución se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por un método estándar para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, 3,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,17 (m, 5H), 6,98 - 6,84 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 8,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,08 - 6,01 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,22 - 2,35 (m, 6H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,27 (s, 3H). MS: 612,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 20, Preparación de (2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxo-etil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-sulfamoilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 158*



Etapa A. bencil(3-fluoro-5-nitrofenil)sulfano. A una disolución de 1,3-difluoro-5-nitrobenzoceno (15,9 g, 100 mmol) en DMF (160 ml) se le añadieron K_2CO_3 (15,8 g, 110 mmol) y fenilmetanotiol (12,4 g, 100 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se inactivó con H_2O . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto bruto en la forma de un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa B. cloruro de 3-fluoro-5-nitrobenzoceno-1-sulfonilo. A una disolución de (3-fluoro-5-nitrofenil)sulfano de bencilo (3,0 g) en DCM (30 ml) se le añadió agua desionizada (30 ml). Luego se burbujó cloro lentamente en la mezcla hasta que se observó el consumo completo del material de partida (controlado por TLC). La capa orgánica se separó, se lavó con disolución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$, se secó y se concentró para proporcionar el producto bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa C. N-terc-butil-3-fluoro-5-nitrobenzocenosulfonamida. A una disolución de cloruro de 3-fluoro-5-nitrobenzoceno-1-sulfonilo en dioxano seco (30 ml) se le añadió lentamente *terc*-butilamina (10 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla después se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,43 (s, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 1,12 (s, 9H).

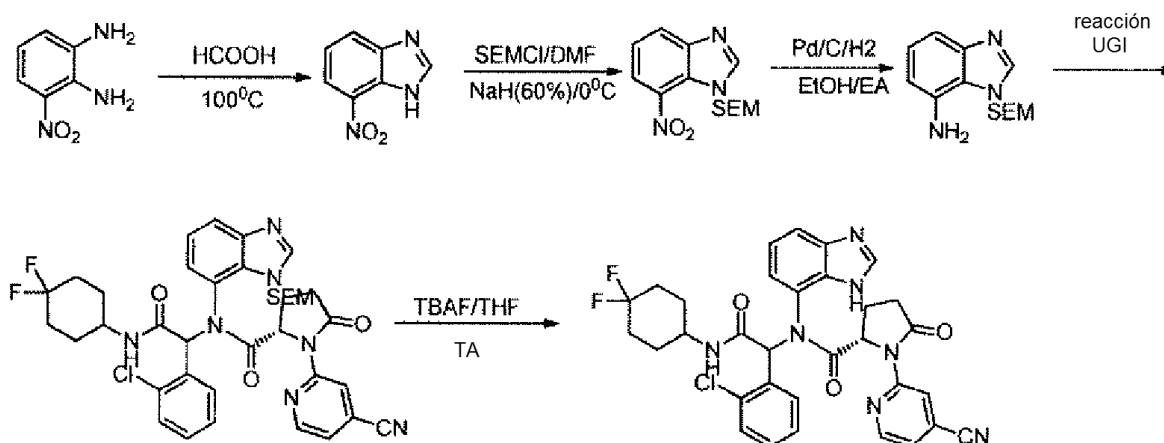
Etapa D. 3-Amino-N-terc-butil-5-fluorobenzocenosulfonamida. Se mezclaron *N*-terc-butil-3-fluoro-5-nitrobenzocenosulfonamida (1,0 g, 3,6 mmol), hierro en polvo (1,0 g, 18 mmol) y NH_4Cl (1,0 g, 18 mmol) en EtOH (95%, 10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h, luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,45 (s, 1H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 6,66 - 6,62 (m, 1H), 6,48 - 6,42 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 1,11 (s, 9H).

Etapa E. lo mismo que para los procedimientos generales para la reacción UGI expuesta en este documento.

Etapa F. lo mismo que para los procedimientos generales para la reacción Buchwald expuesta en este documento.

Etapa G. (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-sulfamoilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. A una disolución de (2S)-N-(3-(*N*-terc-butilsulfamoil)-5-fluorofenil)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclo-butilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (80 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. ac. La mezcla luego se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el compuesto diana. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,90 - 8,84 (m, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,33 - 6,26 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,97 (s, 2H). MS: 661 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 21. Preparación de (2S)-N-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémico) - *Compuesto 141*



Etapa A: 7-nitro-1H-benzo[d]imidazol. Una disolución de 3-nitrobenzoceno-1,2-diamina (900 mg, 5,88 mmol) en AcOH (12 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. hasta pH= 8 a 0 °C y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se secó al vacío para dar el producto deseado.

Etapa B: 7-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol. Se añadió NaH (331 mg, 8,28 mmol) a una disolución de 7-nitro-1H-benzo[d]imidazol (900 mg, 5,52 mmol) en DMF (7 ml) a 0 °C bajo N_2 . Tras agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió SEMCl (1,38 g, 8,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2

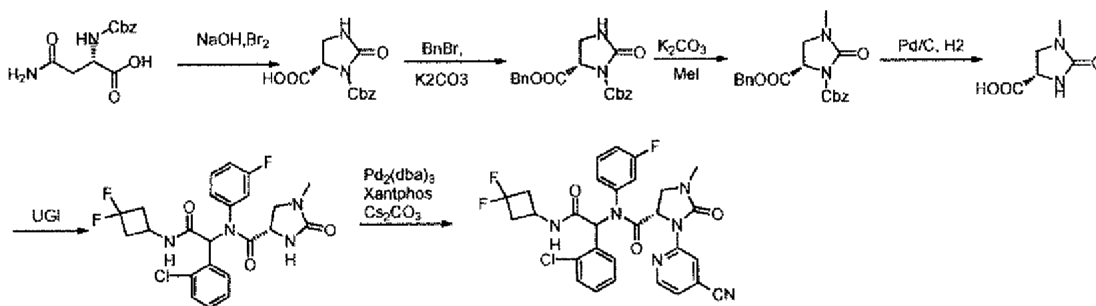
horas. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado en la forma de un aceite amarillo.

5 **Etapa C:** 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-amina. A una disolución de 7-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (600 mg, 2,05 mmol) en EtOH/EtOAc (10 ml/2 ml) se le añadió Pd/C (60 mg). Después de agitar en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por un método convencional para proporcionar el producto deseado.

Etapa D: el mismo procedimiento general que para la reacción UGI expuesta en este documento.

10 **Etapa E:** (2S)-N-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. Se añadió TBAF (1 M en THF, 3 ml) a una disolución de (2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluoro-ciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxo-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)pirrolidina-2-carboxamida en THF (0,5 ml) a 0 °C bajo N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 h, la reacción se inactivó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x10 ml).
 15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13,08 (s, 1H), 8,92 - 8,39 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,13 - 6,70 (m, 3H), 6,41 (m, 1H), 6,20 - 5,29 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,97 - 2,39 (m, 2H), 2,36 - 1,70 (m, 9H), 1,40 (m, 2H). MS: 632,2 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo 22.** Preparación de (4S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1-metil-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida (racémico) - **Compuesto 79**



25 **Etapa A:** ácido (S)-3-(benciloxicarbonil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico. A una disolución de 6,6 g de hidróxido sódico en 140 ml de agua a 0 °C, se le añadieron gota a gota 8,8 g de bromo, seguidos de adición de ácido (S)-4-amino-2-(benciloxicarbonilamino)-4-oxobutanoico (13,4 g, 50 mmol) en porciones durante 3 min. La disolución amarilla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de añadir tiosulfato sódico (2,0 g), la mezcla de reacción se lavó con éter (2 x 30 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH 1-2 con HCl 6 N. Una vez que se formó el precipitado, la suspensión se filtró. El material pegajoso se recogió y se re-cristalizó en MeOH para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,29 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 5,27 - 5,04 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 9,7, 3,2 Hz, 1H).

35 **Etapa B:** 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato de (S)-dibencilo. A un matraz de 500 ml se le añadieron ácido (S)-3-(benciloxicarbonil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico (5,3 g, 20 mmol), BnBr (2,8 ml, 23 mmol), K₂CO₃ (8,28 g, 60 mmol) y acetonitrilo (250 ml). La disolución de reacción se calentó hasta reflujo durante 6 horas, se enfrió y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41 - 7,25 (m, 10H), 6,36 (s, 1H), 5,30 - 5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 9,7, 3,7 Hz, 1H).

40 **Etapa C:** 3-metil-2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato de (S)-dibencilo. A un matraz seco de 100 ml se le añadieron 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato de (S)-dibencilo (1,5 g, 4,24 mmol), K₂CO₃ (1,17 g, 8,47 mmol), MeI (5,2 ml, 84,7 mmol) y acetona (50 ml). La disolución de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,26 (m, 10H), 5,27 - 5,07 (m, 4H), 4,70 (dd, J = 10,2, 3,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 10,1, 9,7 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 9,6, 3,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H). MS: 369 (M+1)⁺.

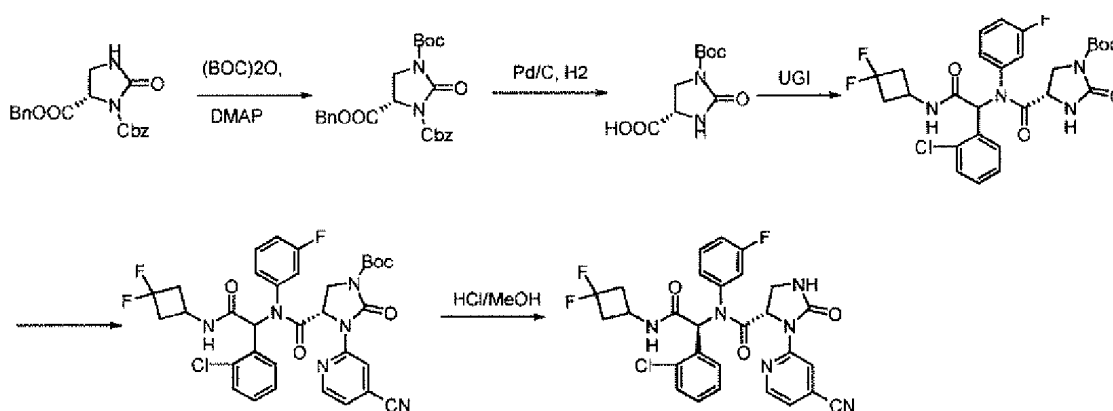
45 **Etapa D:** ácido (S)-1-metil-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico. A un matraz de 50 ml seco se le añadieron 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato de (S)-dibencilo (0,5 g, 1,36 mmol), Pd/C (10%, 100 mg) y MeOH (15 ml). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado en la forma de un sólido

blanquecino. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4,21 (dd, $J = 9,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 9,3, 4,8$ Hz, 1H), 2,74 (s, 3H). MS: 145 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Etapa E:** (4S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluoro-fenil)-1-metil-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (165 mg, 1,18 mmol) y 3-fluorobencenamina (131 mg, 1,18 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió ácido (S)-1-metil-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico (170 mg, 1,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min, seguidos de adición de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (138 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. MS: 495 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 **Etapa F:** lo mismo que en el procedimiento de reacción Buchwald anteriormente expuesto, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 - 8,34 (m, 2H), 7,94 - 7,59 (m, 1H), 7,50 - 6,61 (m, 8H), 6,34 - 6,07 (m, 1H), 4,94 - 4,67 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,46 - 3,22 (m, 1H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,5-2,2 (m, 2H). MS: 597 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 23, Preparación de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida (enantiómero sencillo) - *Compuesto 80*



15 **Etapa A:** 1-terc-butyl 2-oxoimidazolidina-1,3,4-tricarboxilato de (S)-3,4-dibencilo. A un matraz de 25 ml se le añadieron 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato de (S)-dibencilo (40 mg, 0,11 mmol), $(\text{BOC})_2\text{O}$ (26 mg, 0,12 mmol), TEtOAc (0,06 ml, 0,3 mmol), DMAP (cat.) y CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche. El disolvente luego se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 - 7,27 (m, 10H), 5,24(s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,67 (dd, $J = 10,2, 3,5$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 11,1, 10,3$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 11,2, 3,5$ Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

20 **Etapa B:** ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico. A un matraz seco de 50 ml se le añadieron 1-terc-butyl 2-oxoimidazolidina-1,3,4-tricarboxilato de (S)-3,4-dibencilo (1,24 g, 2,73 mmol), Pd/C (10%, 200 mg) y MeOH (30 ml). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,06 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,25 - 3,94 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

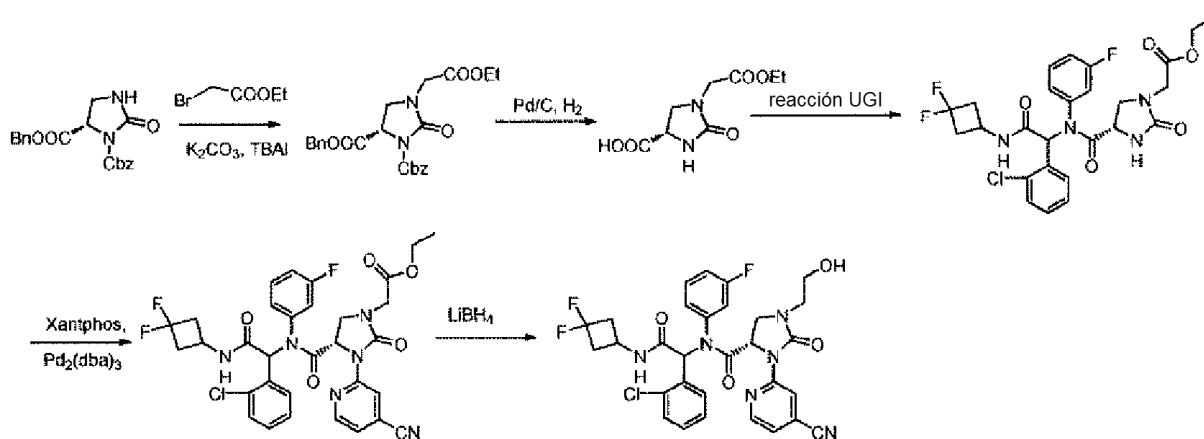
25 **Etapa C:** 4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de (4S)-terc-butilo. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (122 mg, 0,87 mmol) y 3-fluorobencenamina (97 mg, 0,87 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico (200 mg, 0,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min seguida de adición de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (102 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó además a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,46 - 6,59 (m, 8H), 6,45 (s, 1H), 4,41 - 4,04 (m, 2H), 4,01 - 3,78 (m, 1H), 3,64 - 3,30 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,71 - 2,27 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS: 581 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 **Etapa D:** 4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de (4S)-terc-butilo. A un matraz de 25 ml cargado con 1,4-dioxano (4,5 ml) se le añadieron 4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de (4S)-terc-butilo (250 mg, 0,43 mmol), 2-bromoisonicotinonitrilo (122 mg, 0,65 mmol), Cs_2CO_3 (281 mg, 0,862 mmol), Xant-Phos (25 mg, 0,043 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 mg, 0,043 mmol). La mezcla se desgasó y se volvió a recargar con nitrógeno, y luego se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió y filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por un método estándar para dar ambos epímeros. Los epímeros se separaron incluso más por un método estándar para dar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 - 7,16 (m, 4H), 7,15 - 6,76 (m, 4H), 6,56 - 6,31 (m, 2H), 4,95 - 4,75 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,86 (dd, $J = 10,8, 5,1$ Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,61 - 2,27 (m, 2H), 1,56

(s, 9H). MS: 683 (M+1)⁺.

Etapa E: (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclo butilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida. A una disolución de HCl 2N/MeOH (2 ml) a 0 °C se le añadieron 50 mg de (S)-terc-butil-4-(((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoi)-3-(4-cianopiridin-2-il)-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,65 (d, 8,6 Hz, 1H), 7,50 - 6,81 (m, 8H), 6,47 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,63 - 2,36 (m, 2H). MS: 583 (M+1)⁺.

10 **Ejemplo 24.** Preparación de (4S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida (racémico)



Etapa A: 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato de (S)-dibencilo. A un matraz seco de 50 cargado con DME (5 ml) se le añadieron 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato de (S)-dibencilo (200 mg, 0,56 mmol), K₂CO₃, (156 mg, 1,13 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (0,13 ml, 1,13 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado en la forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 - 7,25 (m, 10H), 5,41 - 5,05 (in, 4H), 4,80 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 2H), 4,29 - 4,08 (m, 3H), 3,90 (dd, J = 12,2, 7,2 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 9,2, 3,5 Hz, 1H), 1,28 (td, J = 7,1, 2,1 Hz, 3H).

Etapa B: ácido (S)-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico. A un matraz seco de 50 ml se le añadieron 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato de (S)-dibencilo (170 mg, 0,386 mmol), Pd/C(10%, 35 mg) y MeOH (4 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en la forma de un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4,30 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoi)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etilo. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (518 mg, 3,70 mmol) y 3-fluorobencenammina (411 mg, 3,7 mmol) en MeOH (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió ácido (S)-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico (800 mg, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min, seguida de adición de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (600 mg, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. MS: 567: (M+ 1)⁺.

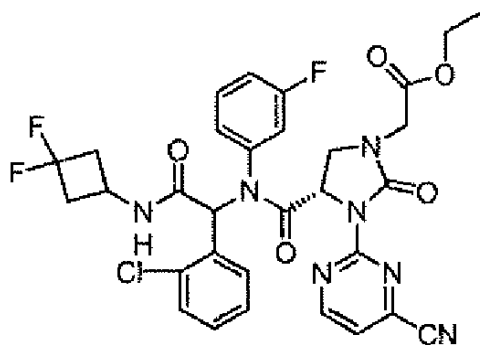
Etapa D: 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoi)-3-(4-cianopiridin-2-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etilo - Compuesto 94. A un matraz de 25 ml se le añadieron 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluoro-fenil)carbamoi)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etilo (50 mg, 0,0882 mmol), 2-bromoisonicotinonitrilo (21 mg, 0,115 mmol), CS₂CO₃ (58 mg, 0,176 mmol), Xant-Phos (5,2 mg, 0,009mmol), Pd₂(dba)₃ (8,2 mg, 0,009 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se desgaseó y se recargó con nitrógeno, y luego se calentó hasta 100 °C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió y se filtró, y luego el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por un método convencional para dar ambos epímeros. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63-8,57 (s, 1H), 8,55 - 8,38 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 - 6,84 (m, 8H), 6,45-6,37 (m, 1H), 6,22 - 5,94 (m, 1H), 5,06 - 4,77 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 - 3,46 (m, 3H), 3,12 - 2,82 (m, 2H), 2,66 - 2,25 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS: 669 (M+1)⁺.

Etapa E: (4S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1-(2-

hidroxietil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida - *Compuesto 112*. A una disolución de 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)imidazolidin-1-il)acetato de etilo (100 mg, 0,155 mmol) en DME (2 ml) a 0 °C se le añadió LiBH₄ (22 mg) en dos porciones. La mezcla se agitó durante 0,5 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante otras 2 h y se inactivó con H₂O (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por un método convencional para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62-8,55 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 - 6,85 (m, 8H), 6,47 - 6,2 (m, 2H), 4,90 - 4,69 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 2H), 3,71 - 3,19 (m, 5H), 3,08 - 2,85 (m, 2H), 2,63 - 2,35(m, 2H). MS : 603 (M+1)⁺.

- 10 El siguiente compuesto se sintetizó mediante el procedimiento anteriormente expuesto, usando aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo aromático halo-sustituido o anillo heterocíclico (heteroaromático) apropiados usando los reactivos y disolventes expuestos anteriormente, y se purificó por métodos convencionales.

2-((4S)-4-((1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-3-(4-cianopirimidin-2-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato de etilo (racémico) - *Compuesto 111*



- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90-8,82 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,46 - 6,82 (m, 8H), 6,52- 6,48(m, 1H), 6,15 - 5,85 (m, 2H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 3,86 - 3,46 (m, 3H), 3,05-2,85(m, 2H), 2,56-2,32 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS : 670 (M+1)⁺.

Ejemplo A: Ensayos *in vitro* para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C)

- 20 Se preparó un compuesto de ensayo como disolución madre 10 mM en DMSO y se diluyó hasta concentración final 50X en DMSO, para una mezcla de reacción de 50 µl. La actividad enzimática de IDH que convierte alfa-cetoglutarato a ácido 2-hidroxi-glutámico se mide usando un ensayo de agotamiento de NADPH. En el ensayo, el cofactor remanente se mide al final de la reacción con la adición de un exceso catalítico de diaforasa y resazurina, para generar una señal fluorescente en proporción a la cantidad de NADPH remanente. La enzima del homodímero IDH1-R132 se diluye hasta 0,125 µg/ml en 40 µl de tampón de ensayo (NaCl 150 mM, Tris-Cl 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,05% BSA, b-mercaptoetanol) 2 mM; se añade 1 µl de dilución del compuesto de ensayo en DMSO y la mezcla se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción comienza con la adición de 10 µl de mix de sustrato (20 µl NADPH, 5 mM alfa-cetoglutarato en tampón de ensayo) y la mezcla se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción finaliza con la adición de 25 µl de tampón de detección (36 µg/ml diaforasa, resazurina 30 mM, en tampón de ensayo 1X), y se incuba durante 1 minuto antes de leer en una lectora de placas SpectraMax a Ex544/Em590,

- 35 Se ensaya la actividad de los compuestos contra IDH1 R132C siguiendo el mismo ensayo que anteriormente con las siguientes modificaciones: el tampón de ensayo es (fosfato de potasio 50 mM, pH 6,5; carbonato sódico 40 mM, MgCl₂ 5 mM, 10% glicerol, b-mercaptoetanol 2 mM y 0,03% BSA). La concentración de NADPH y alfa-cetoglutarato en tampón de sustrato es 20 µM y 1 mM, respectivamente.

- 40 Los compuestos representativos de fórmula 1 expuestos en la Tabla 1 se ensayaron en este ensayo o en un ensayo similar y los resultados se exponen a continuación en la Tabla 2. Tal como se usa en la Tabla 2, "A" hace referencia a una actividad inhibidora contra IDH1 R132H o IDH1 R132C con una CI₅₀ ≤ 0,1 µM; "B" hace referencia a una actividad inhibidora contra IDH1 R132H o IDH1 R132C con una CI₅₀ entre 0,1 µM y 0,5 µM; "C" hace referencia a una actividad inhibidora contra IDH1 R132H o IDH1 R132C con una CI₅₀ entre 0,5 µM y 1 µM; "D" hace referencia a una actividad inhibidora contra IDH1 R132H o IDH1 R132C con una CI₅₀ entre 1 µM y 2 µM.

Tabla 2. Actividades inhibitoras de los compuestos representativos de fórmula I

Comp. núm.	IDH R132C	IDH R132H	HT1080	U87MG
	CI50 (uM)	CI50 (uM)	CI50 (uM)	CI50 (uM)
1	A	A	A	B
2	D	B		
3	B	B	B	
4	A	A.	A	A
5	A	A	A	B
6	A	B	B	
7	A	A	A	A
8	B	C		
9	A	A	A	A
10	B	B		
11	B	B		
12	A	B	B	
13	C	C		
14	A	A	A	B
15	A	A	B	B
16	B	B	B	C
17	B	B	C	D
18	A	A	A	A
19	B	C		
20	A	A	B	B
21	A	A	A	B
22	B	B		
23	A	B	B	B
24	C	D		
25	B	C		
26	A	B	B	
27	A	A		
28	A	B	A	
29	A	A		A
30	A	A		B
31	A	B	C	
32	B	D		
33	A	A	A	B
34	A	B	C	
35	A	B	B	
36	B	B		
37	A	A	A	A

ES 2 685 746 T3

Comp. núm.	IDH R132C CI50 (uM)	IDH R132H CI50 (uM)	HT1080 CI50 (uM)	U87MG CI50 (uM)
38	C	D		
39	C	D		
40	A	A	B	B
41	A	B	C	
42	B	C		
43	A	A	A	A
44	B	B		
45	A	A	B	B
46	C	D		
47	A	A	A	B
48	A	A	B	B
49	A	A	B	B
50	C	D		
51	A	B	B	B
52	A	A		
53	A	A	A	A
54	B	B		
55	A	A	A	A
56	A	A		
57	B	C		
58	A	A	A	A
59	B	C		
60	B	B		
61	B	B		
62	A	B		
63	A	A	A	A
64	A	A	A	A
68	A	A	A	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	A	A
72	A	A	A	A
73	A	A	A	A
74	A	A	A	A
75	A	A	A	A
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A
79	A	A	A	A

ES 2 685 746 T3

Comp. núm.	IDH R132C CI50 (uM)	IDH R132H CI50 (uM)	HT1080 CI50 (uM)	U87MG CI50 (uM)
80	A	A	A	A
81	A	A	A	A
82	A	A	A	A
83	A	A	A	A
84	A	A	A	B
85	A	A	A	A
86	A	A	A	A
87	A	A	A	A
88	A	A	A	A
89	A	A	A	A
90	A	A	A	A
91	A	A	A	A
92	A	A	A	A
93	A	A	A	A
94	A	A	A	A
95	A	A	A	A
96	A	A	A	A
97	A	A	A	A
98	A	A	A	A
99	A	A	A	A
100	A	A	A	A
101	A	A	A	A
102	A	A	A	B
103	A	A	A	B
104	A	A	A	A
105	A	A	A	A
106	A	A	A	A
107	A	A	A	A
108	A	A	A	A
109	A	A	A	B
110	A	A	A	A
111	A	A	A	A
112	A	A	A	A
113	A	A	A	A
114	A	A	A	A
115	A	A	A	A
116	A	A	A	B
117	A	A	A	A
118	A	A	A	A

ES 2 685 746 T3

Comp. núm.	IDH R132C CI50 (uM)	IDH R132H CI50 (uM)	HT1080 CI50 (uM)	U87MG CI50 (uM)
119	A	A	A	B
120	A	A	A	B
121	A	A	A	A
122	A	A	A	B
123	A	A	A	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	B
127	A	A	A	A
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	A	A	A
141	A	A	A	A
142	A	A	A	A
143	A	A	A	A
144	A	A	A	A
145	A	A	A	A
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	A	A	A
150	A	A	A	A
151	A	A	A	A
152	A	A	A	A
153	A	A	A	A
154	A	A	A	A
155	A	A	A	A
156	A	A	A	A
157	A	A	A	A

ES 2 685 746 T3

Comp. núm.	IDH R132C CI50 (uM)	IDH R132H CI50 (uM)	HT1080 CI50 (uM)	U87MG CI50 (uM)
158	A	A	A	A
159	A	A	A	A
160	A	A	A	A
161	A	A	A	A
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	A
165		A	A	A
166	A	A	A	A
167		A	A	A
168	A	A	A	A
169		A	A	A
170		A	A	A
171		A	A	A
172		A	A	A
173		A	A	A
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	A	A
177	A	A	A	A
178	A	A	B	A
179	A	A	A	A
180	A	A	A	A
181	A	A	A	A
182	A	A	A	A
183		A	A	A
184	A	A	A	A
185	A	A	A	A
186	A	A	A	A
187	A	A	A	A
188	A	A	A	A
189		A	A	A
190	A	A	A	A
191	A.	A	A	A
192		A	A	A
193	A	A	A	A
194		A	A	A
195		A	A	A
196		A	A	A

Comp. núm.	IDH R132C CI50 (uM)	IDH R132H CI50 (uM)	HT1080 CI50 (uM)	U87MG CI50 (uM)
197	A	A	A	A
198	A	A	A	A
199	A	A	A	A
200	A	A	A	A
201	A	A	A	A
202		A	A	A
203		A	A	A
204	A	A	A	A
205	A	A	A	A
206		A	A	A
207	A	A	A	A
208	A	A	A	A
209	A	A	A	A
210	A	A	A	A
211	A	A	A	A
212	A	A	A	A

Ejemplo B: Ensayos celulares para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C).

5 Se desarrollan células (HT1080 o U87MG) en matraces T125 en DMEM que contiene 10% FBS, 1x penicilina/estreptomycin y 500 ug/ml G418 (presente en células U87MG solamente). Se cosechan por tripsina y se siembran en placas con fondo blanco de 96 pocillos a una densidad de 5000 célula/pocillo en 100 ul/pocillo en DMEM con 10% FBS. No se dispone ninguna célula en las columnas 1 y 12. Las células se incuban durante la noche a 37°C en 5% CO₂. Al día siguiente, los compuestos de ensayo se componen a una concentración final 2x y se añaden 100 µl a cada pocillo. La concentración final de DMSO es 0,2% y los pocillos control de DMSO se disponen en las placas de la hilera G. Las placas luego se colocan en el incubador durante 48 horas. A las 48 horas, se extraen 100 µl de medio de cada pocillo y se analizan por LC-MS para concentraciones 2-HG. La placa celular se vuelve a colocar en el incubador por otras 24 horas. A las 72 horas de la adición del compuesto, se descongelan y mezclan 10 ml/placa de reactivo Promega Cell Titer Glo. La placa de células se extrae del incubador y se deja equilibrar hasta temperatura ambiente. Luego se añaden 100 µl de reactivo Promega Cell Titer Glo a cada pocillo de medio.

15 La placa celular se dispone luego en un agitador orbital durante 10 minutos y después se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La placa luego se lee para luminiscencia con un tiempo de integración de 500ms.

20 El valor CI₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG (concentración del compuesto de ensayo para reducir la producción de 2HG en 50% en comparación con el control) en estas dos líneas celulares para diversos compuestos de fórmula I se expone en la Tabla 2 anterior. Como se emplea en la Tabla 2, "A" se refiere a una CI₅₀ para inhibición de la producción de 2-HG ≤ 0,1 µM; "B" se refiere a una CI₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG entre 0,1 µM y 0,5 µM; "C" se refiere a una CI₅₀ para inhibición de la producción de 2-HG entre 0,5 µM y 1 µM; "D" se refiere a una CI₅₀ para inhibición de la producción de 2-HG entre 1 µM y 2 µM.

Ejemplo C: Estabilidades metabólicas de los compuestos de Fórmula I

25 Las estabilidades metabólicas de los compuestos de fórmula I se pueden ensayar con el siguiente ensayo y microsomas hepáticos específicos de especies (LM), y se puede calcular la relación de extracción (Eh):

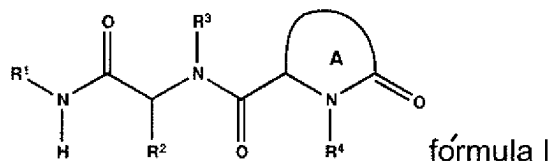
1. Tampón A: 1,0 l de tampón de fosfato de potasio monobásico 0,1 M que contiene EDTA 1,0 mM; Tampón B: 1,0 l de tampón de fosfato de potasio dibásico 0,1 M que contiene EDTA 1,0 mM; Tampón C: tampón de fosfato de potasio 0,1 M, EDTA 1,0 mM, pH 7,4 titulando 700 ml de tampón B con tampón A mientras se monitorea con el medidor de pH.

ES 2 685 746 T3

2. Disolución de adición de compuestos de referencia (Ketanserina) y compuestos de ensayo:
500 µm disolución de adición: se añaden 10 µl de disolución madre de DMSO 10 mM a 190 µl CAN;
Disolución de adición 1,5 µm en microsomas (0,75 mg/ml): se añaden 1,5 µl de 500 µm de disolución de adición y 18,75 µl de 20 mg/ml de microsomas hepáticos a 479,75 µl de tampón C.
- 5 3. Se prepara disolución madre de NADPH (6 mM) disolviendo NADPH en tampón C.
4. Se dispensan 30 µl de 1,5X disolución del compuesto/microsomas hepáticos en una placa de 96 pocillos y se añaden inmediatamente 135 µl ACN que contiene IS antes de añadir 15 µl de tampón C para preparar muestras reales en 0 minutos.
- 10 5. Se añaden 15 µl de disolución madre de NADPH (6 mM) a los pocillos designados como Tiempo 30, y se empieza a cronometrar.
6. Al final de la incubación (0 min), se añaden 135 µl de ACN que contiene el estándar interno (Osalmid) a todos los pocillos (30 min y 0 min). Luego se añaden 15 µl de disolución madre de NADPH (6 mM) a los pocillos designados como Tiempo 0.
7. Después de inactivar, se centrifugan las mezclas de reacción a 3220 g durante 10 min.
- 15 8. Se transfieren 50 µl del sobrenadante de cada pocillo a una placa de muestras de 96 pocillos que contiene 50 µl de agua ultrapura (Millipore) para análisis LC/MS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo o hidrato farmacéuticamente aceptable, en donde:



5 R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido;

cada R² y R³ se selecciona en forma independiente entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

10 el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁵; en donde cada R⁵ es independientemente halo; CF₃; CN; OR⁶; N(R⁶)₂; C(O)-alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OR⁶ o N(R⁶)₂; -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, OR⁶ o N(R⁶)₂; -SO₂N(R⁶)₂; -SO₂(alquilo C₁-C₄); NR⁶SO₂R⁶; carbociclilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; -O- (carbociclilo C₃-C₆) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; heteroarilo de 5-6 miembros; -alquil C₁-C₄ -C(O)O-alquilo C₁-C₄ o -C(O)O-alquilo C₁-C₄; o cada R⁶ es independientemente H o alquilo C₁-C₃.

2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde:

20 R¹ es carbociclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷; en donde cada R² y R³ se selecciona en forma independiente entre arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está en forma independiente opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷;

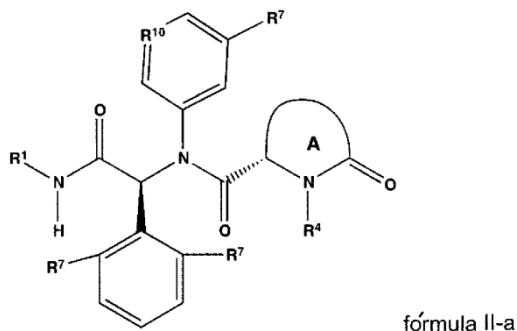
R⁴ es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en donde dichos arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo están cada uno en forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R⁷;

25 cada R⁵ y R⁷ es independientemente halo; CF₃; CN; OR⁶; N(R⁶)₂; C(O)-alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OR⁶ o N(R⁶)₂; -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, OR⁶ o N(R⁶)₂; SO₂N(R⁶)₂; -S(O)-alquilo C₁-C₄; SO₂(alquilo C₁-C₄); NR⁶SO₂R⁶; carbociclilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; -O-(carbociclilo C₃-C₆) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁶; heteroarilo de 5-6 miembros; alquil C₁-C₄ -C(O)O-alquilo C₁-C₄ o -O(O)O-alquilo C₁-C₄; o

cada R⁶ es independientemente H o alquilo C₁-C₄.

30 3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, en donde cada R² y R³ es en forma independiente arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁷.

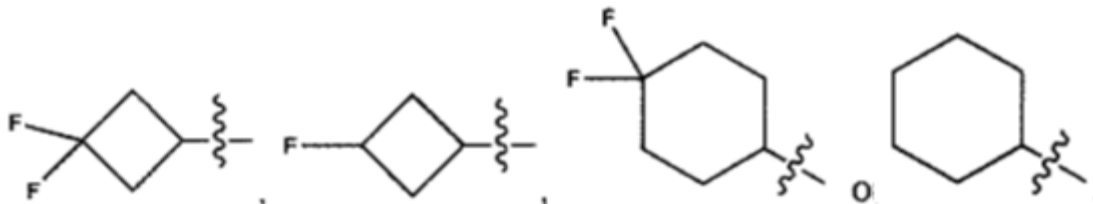
4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 que tiene la fórmula II-a,



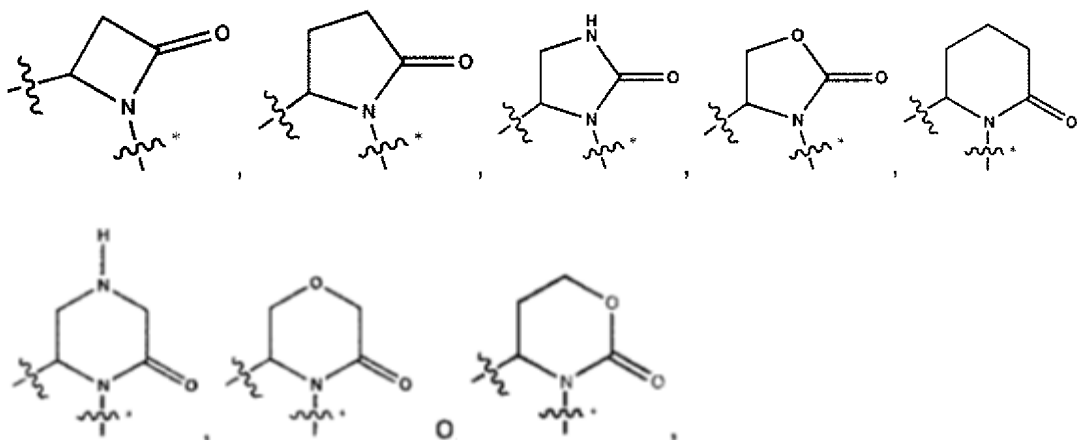
35 en donde R¹⁰ es OR¹¹ o N; y R¹¹ es -F, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -S(O)CH₃, -CN, metoxi, -OCH₂OH, -CH₂OH, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NHCH₃, -NHSO₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -N(CH₃)₂, t-butilo, ciclopropilo, -C(OH)(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -O- ciclopropilo, -1-metil-ciclopropilo o pirazolilo.

5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1- 4, en donde R^1 es cicloalquilo C_4 o C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^7 y R^7 asociado con R^1 es halo.

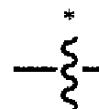
6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 5, en donde R^1 es



5 7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 5, en donde el anillo A es:

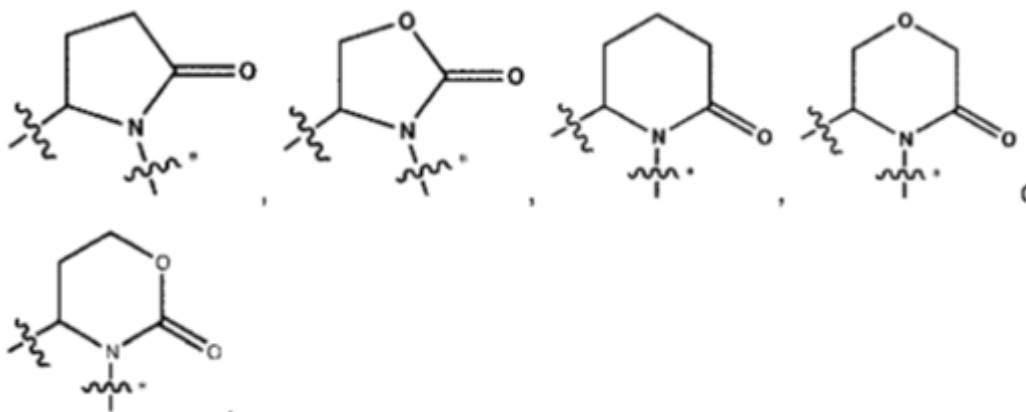


en donde indica la sujeción del anillo A al resto amida de fórmula e



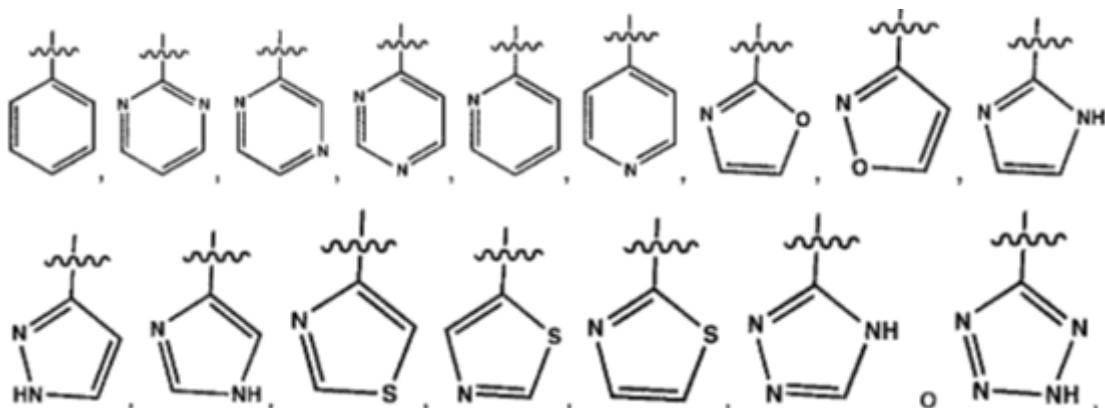
indica la sujeción del anillo A a R^4 ; y en donde cada miembro del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5 .

10 8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 7, en donde el anillo A es:



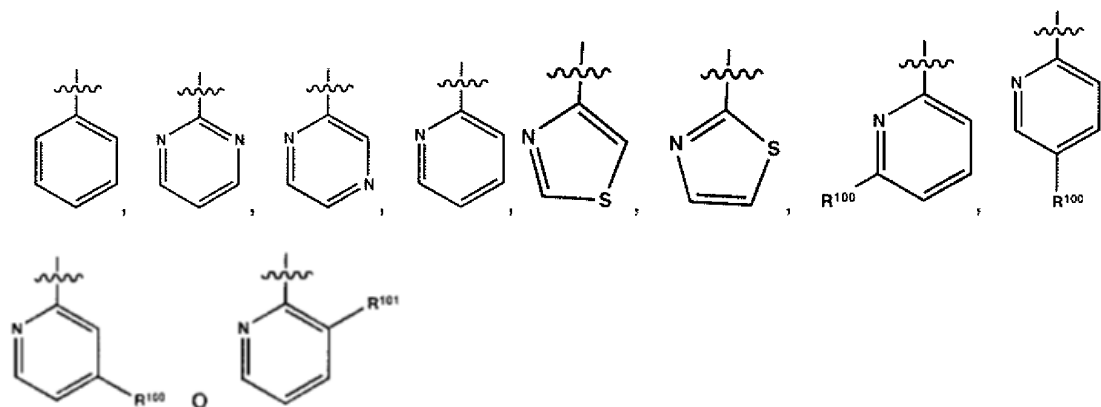
9. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 7, en donde R^4 es arilo o heteroarilo, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^7 .

10. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 9, en donde R^4 es



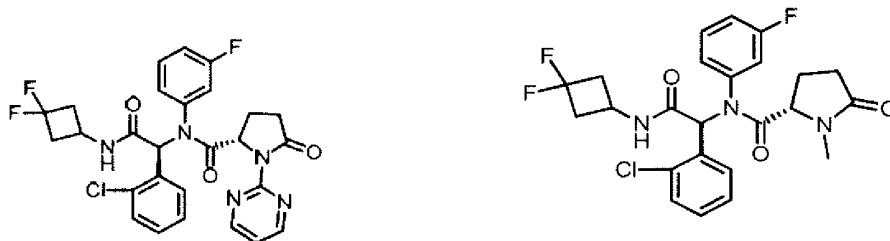
en donde cada miembro de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^7 y cada R^7 es independientemente F, Cl, metilo, CF_3 , CN, OMe o $N(R^6)_2$.

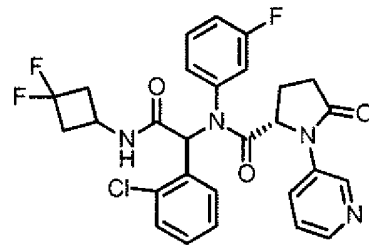
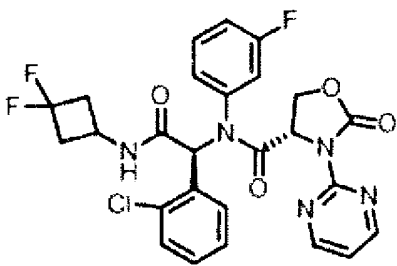
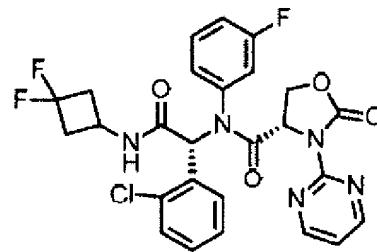
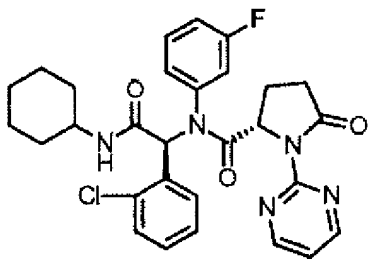
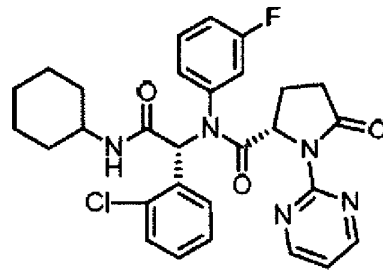
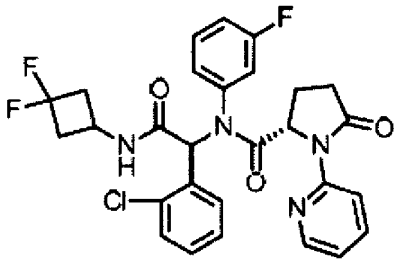
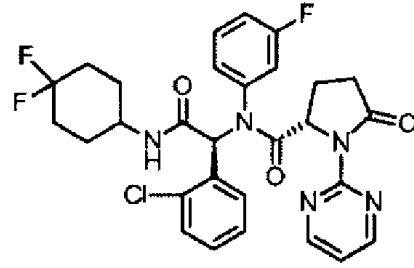
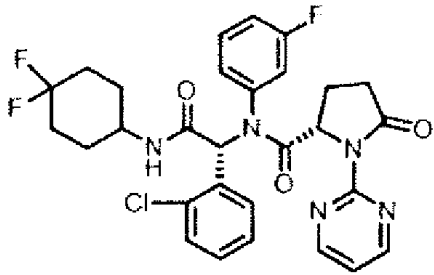
5 11. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 10, en donde R^4 es:

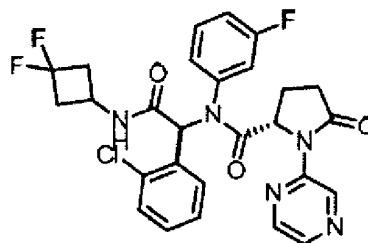
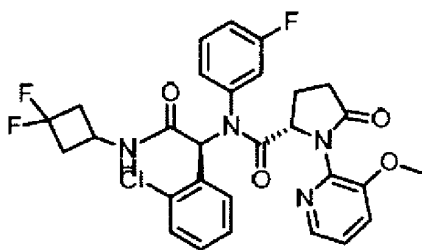
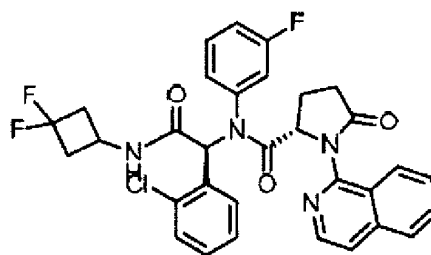
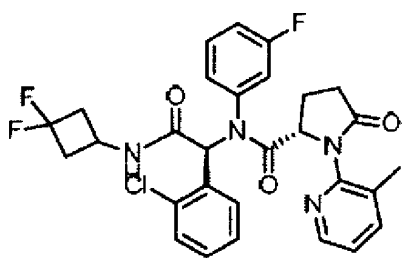
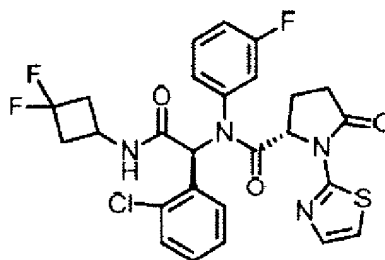
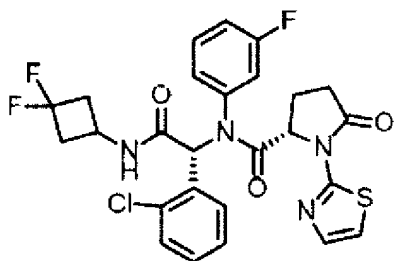
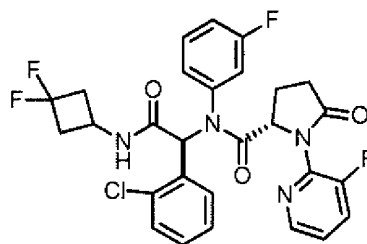
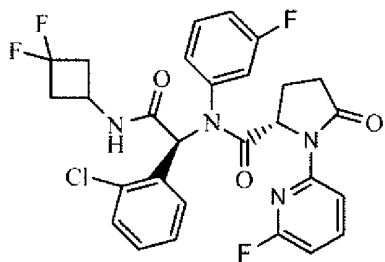


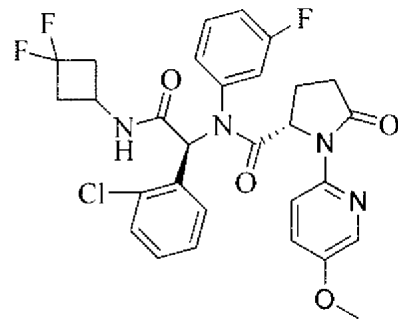
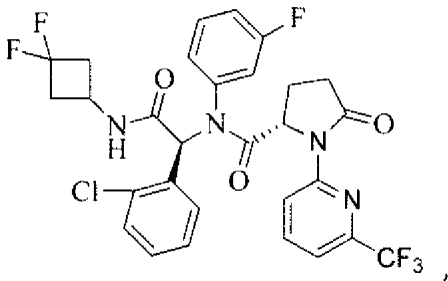
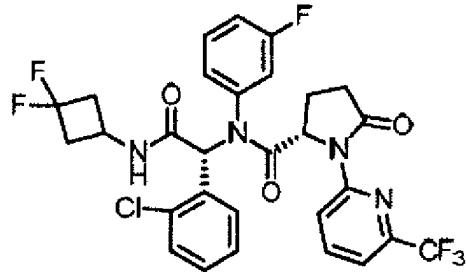
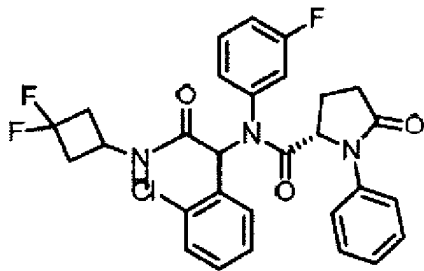
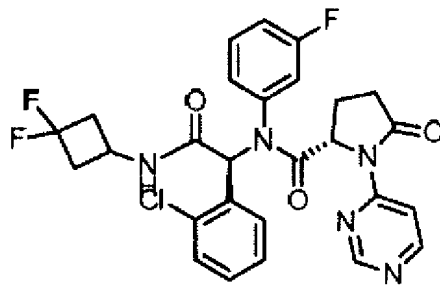
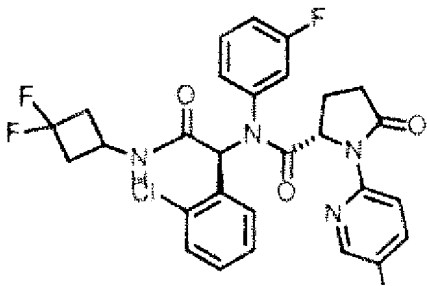
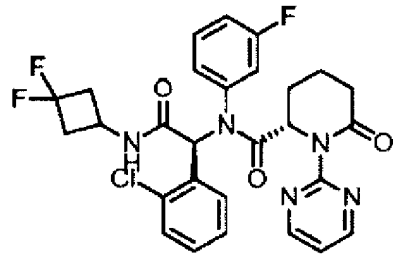
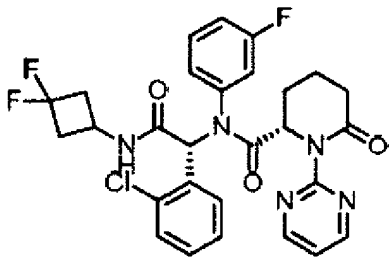
en donde R^{100} es H, metilo, Cl, CF_3 , CN, OCH_3 o $N(R^6)_2$; y R^{101} es H, F o metilo.

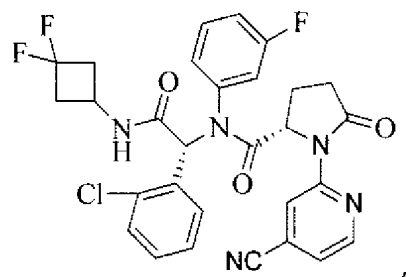
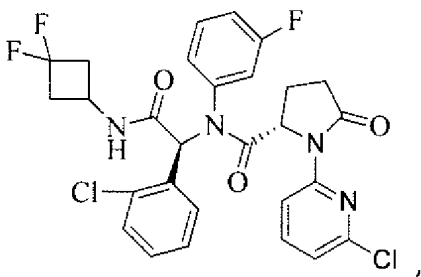
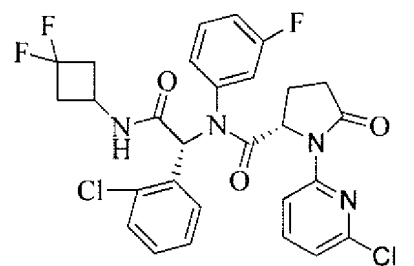
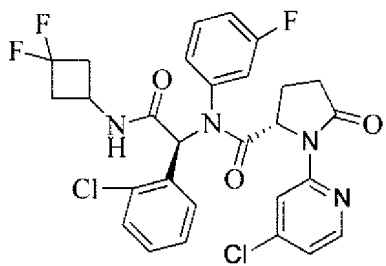
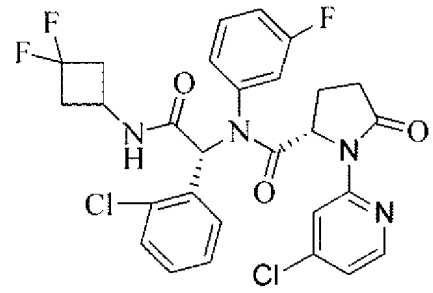
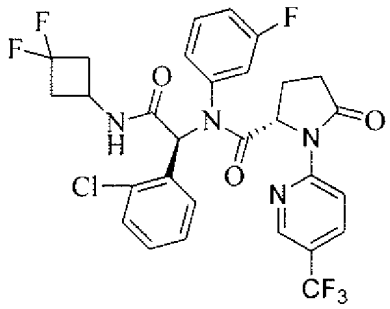
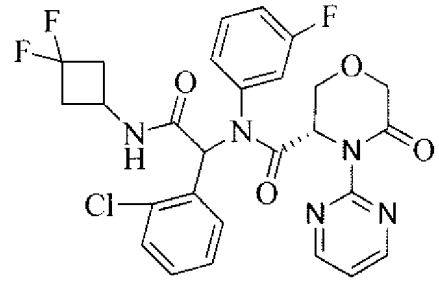
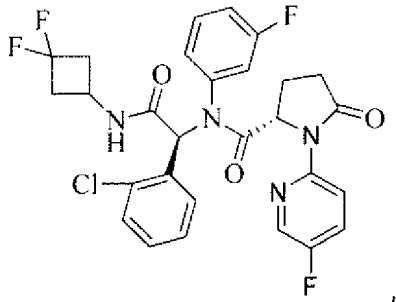
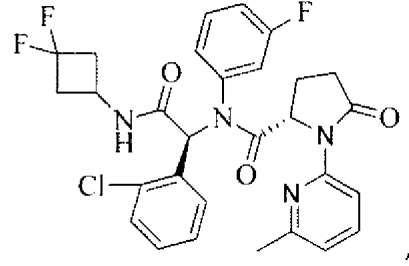
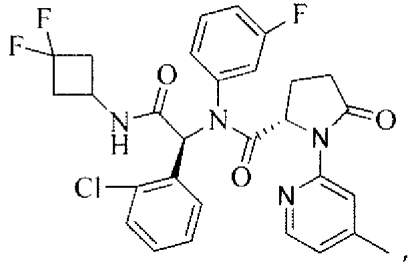
10 12. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 seleccionado entre:

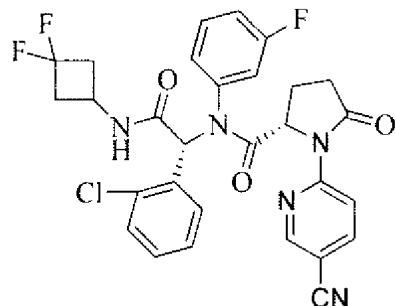
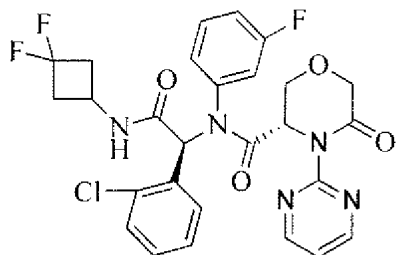
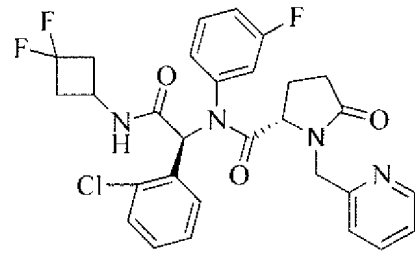
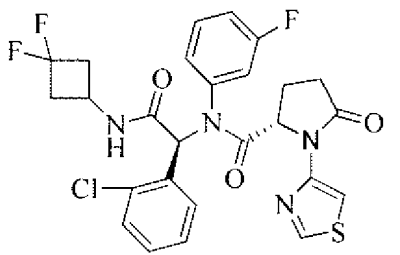
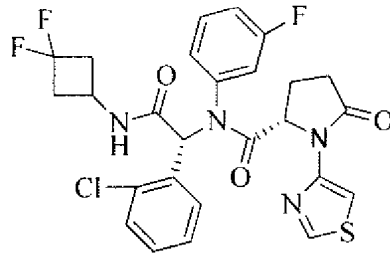
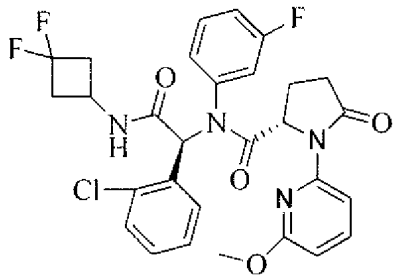
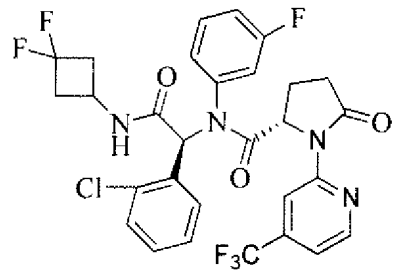
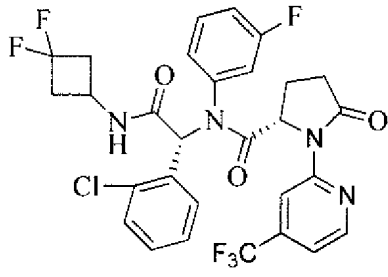
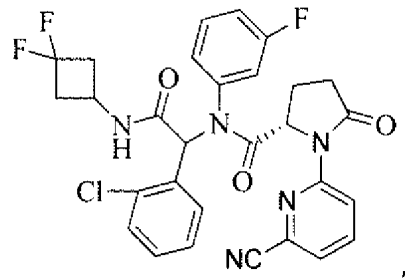
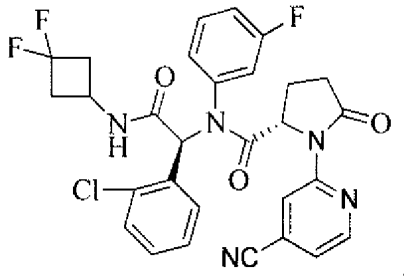


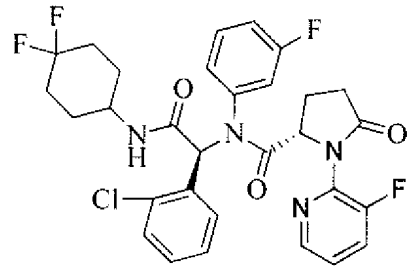
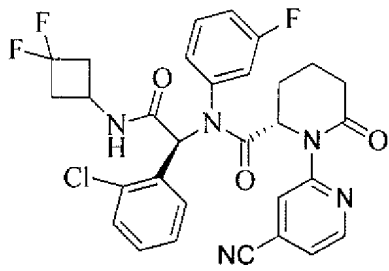
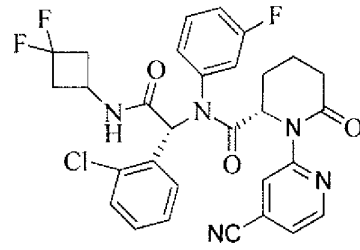
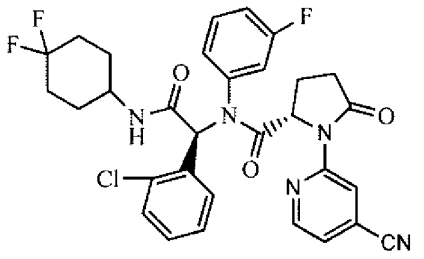
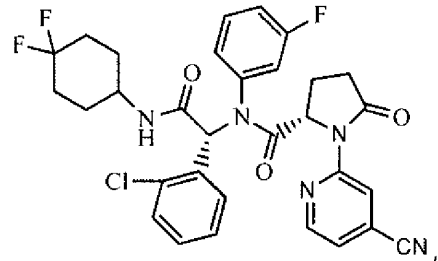
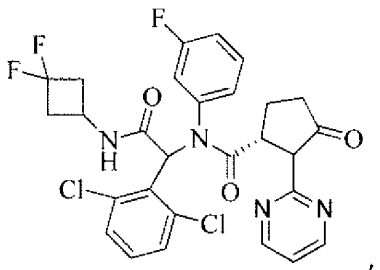
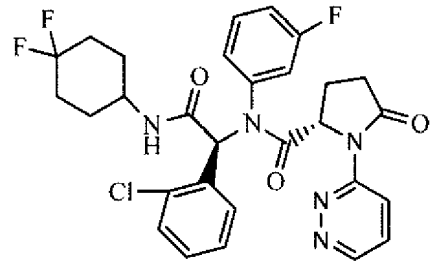
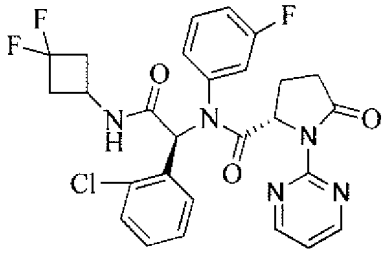
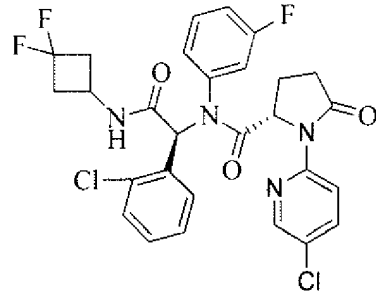
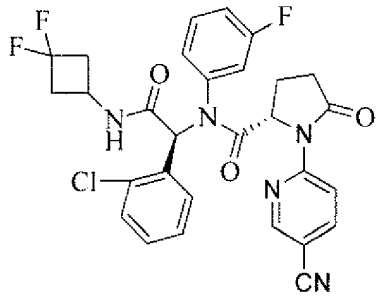


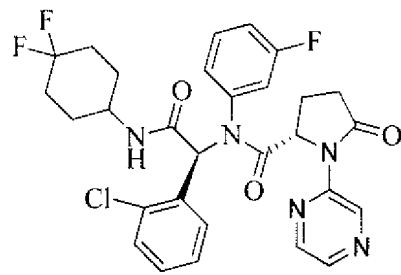
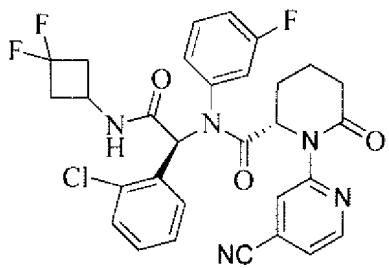
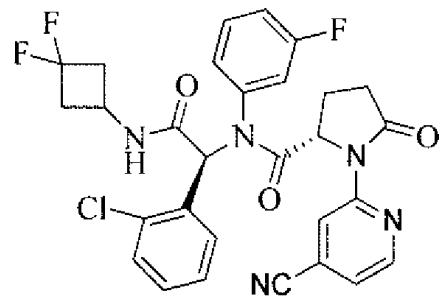
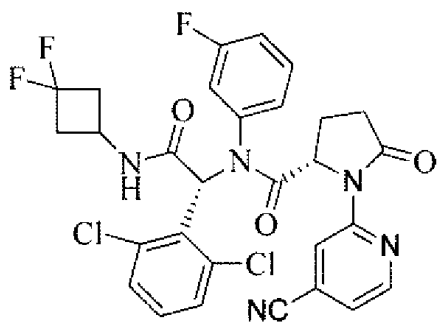
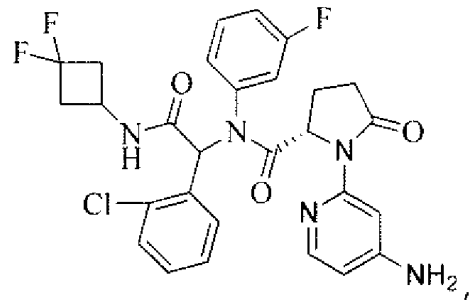
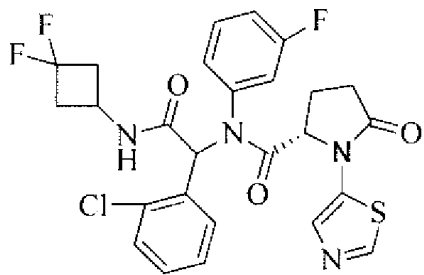
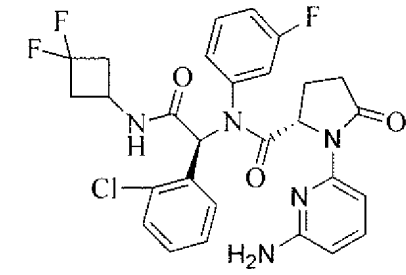
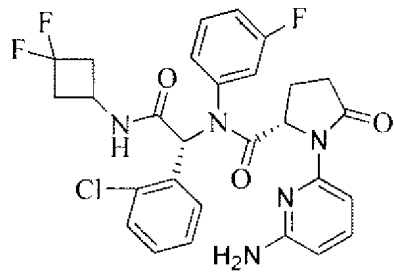
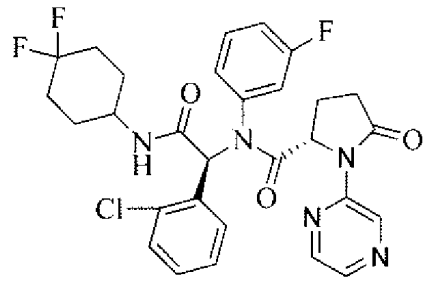
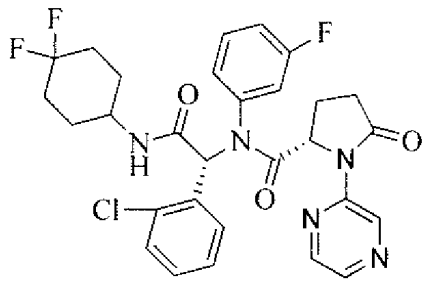


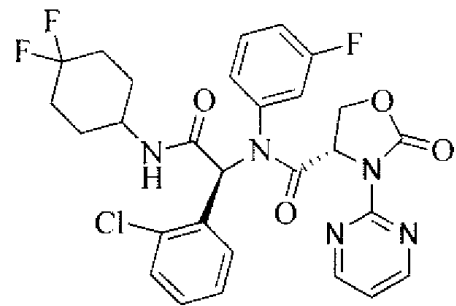
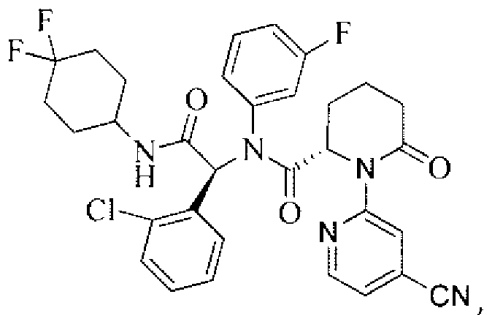
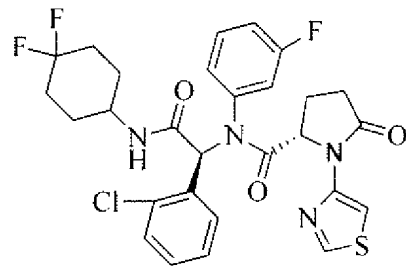
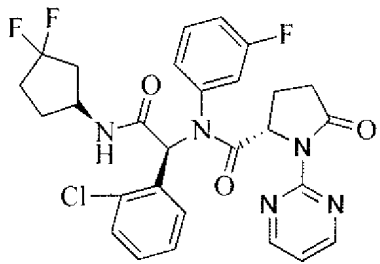
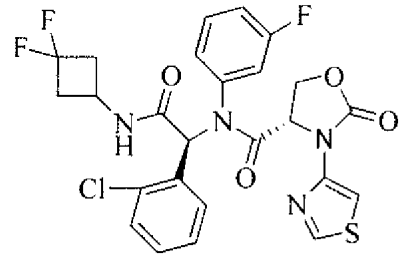
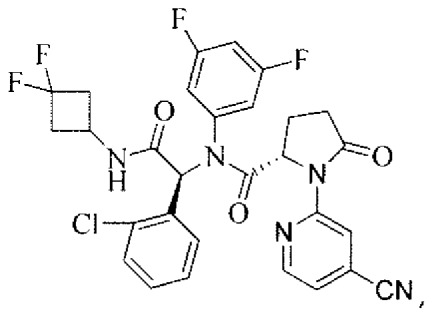
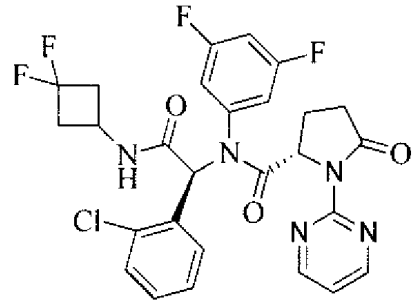
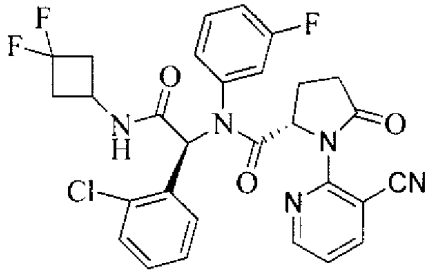
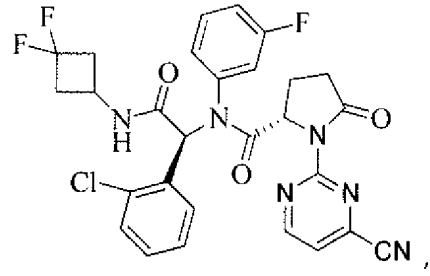
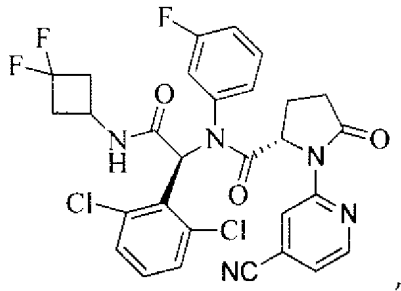


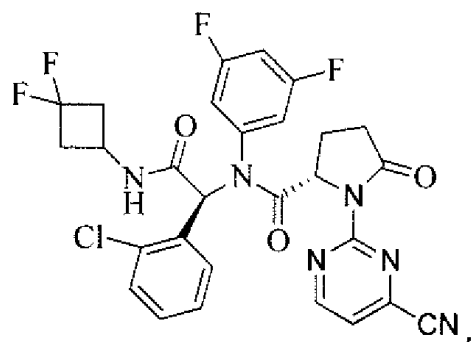
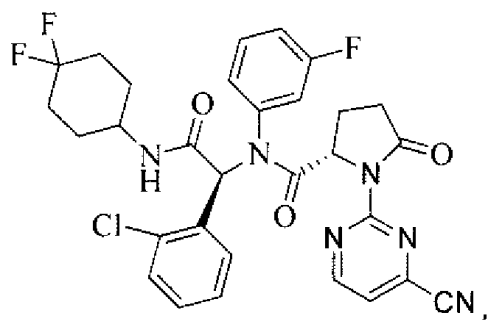
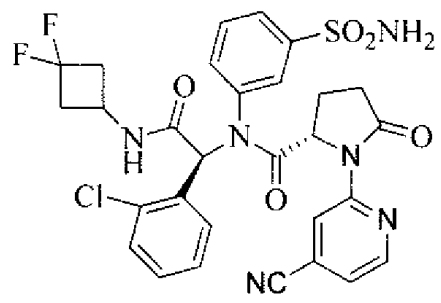
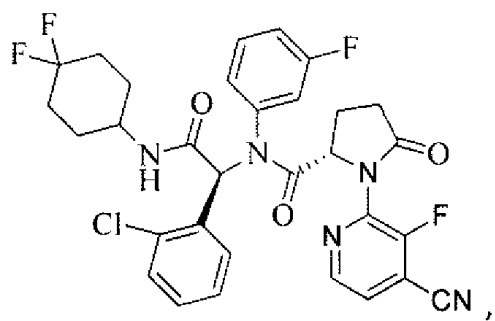
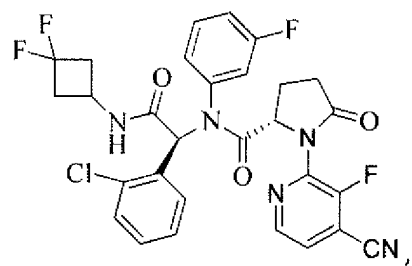
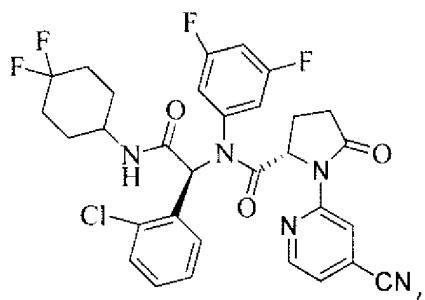
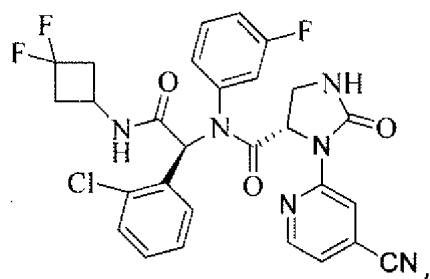
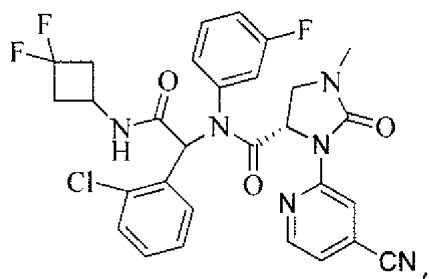
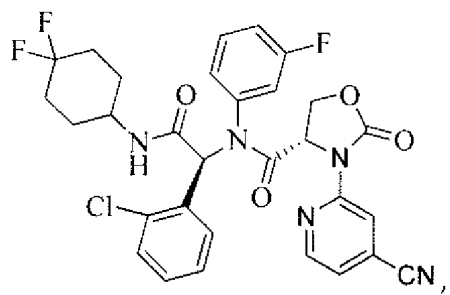
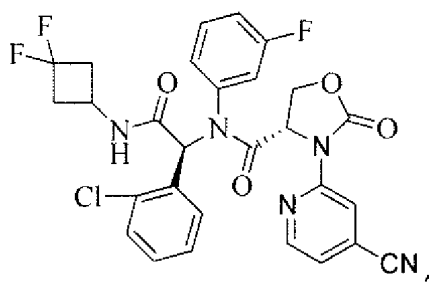


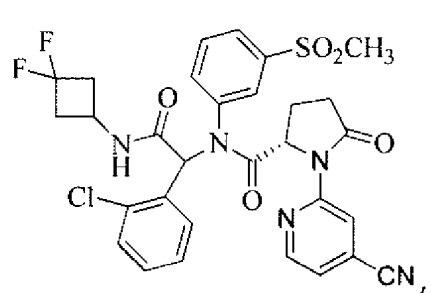
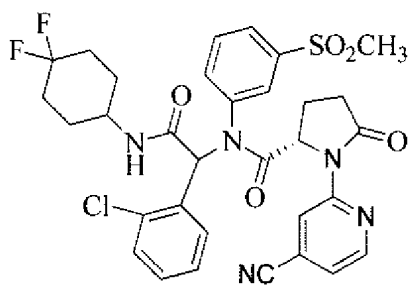
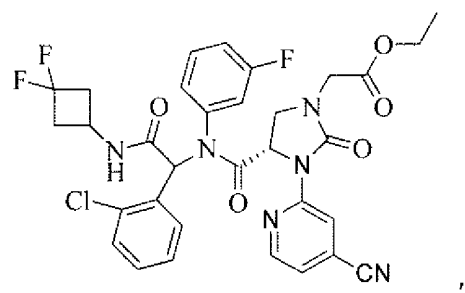
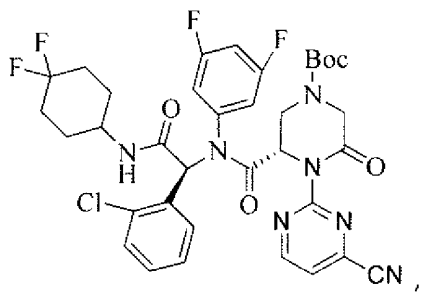
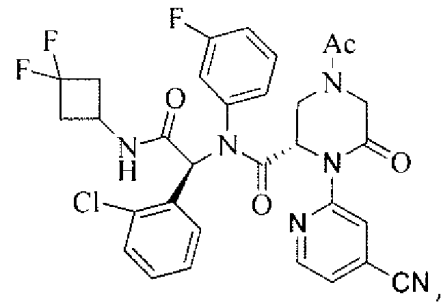
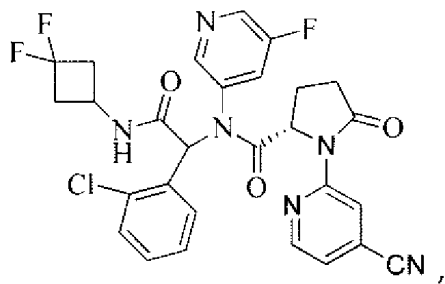
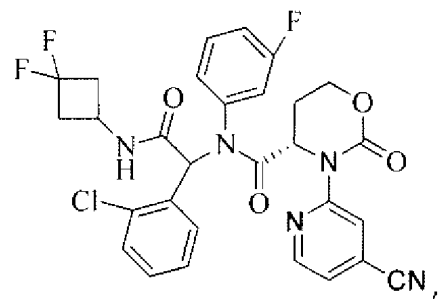
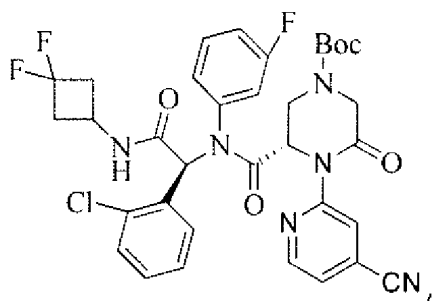
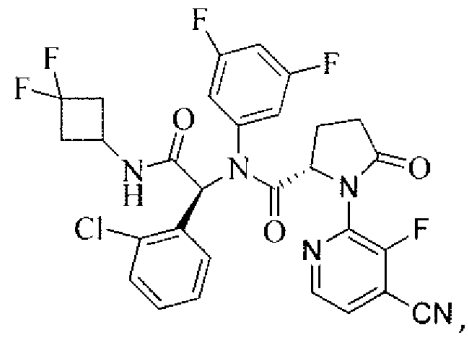
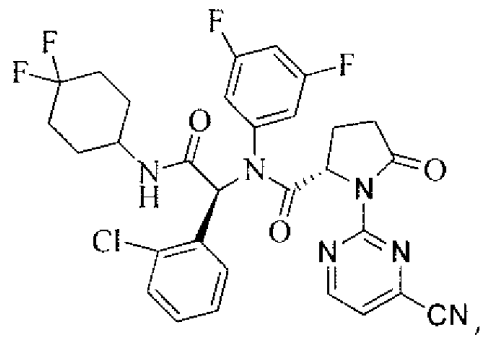


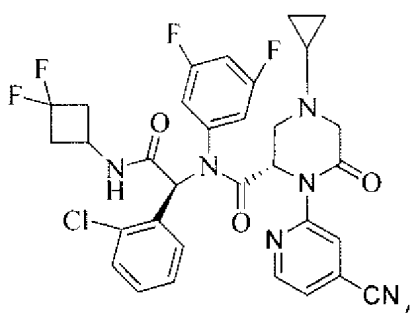
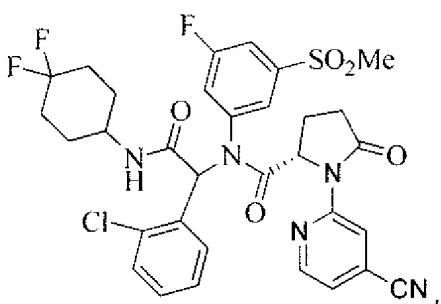
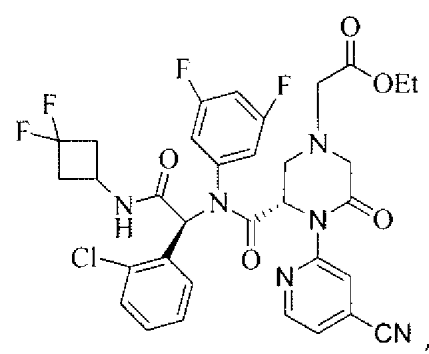
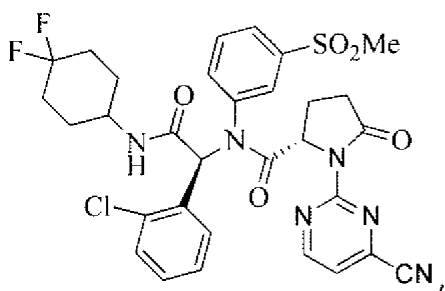
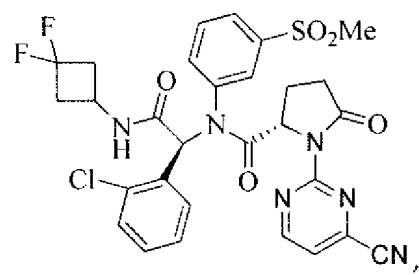
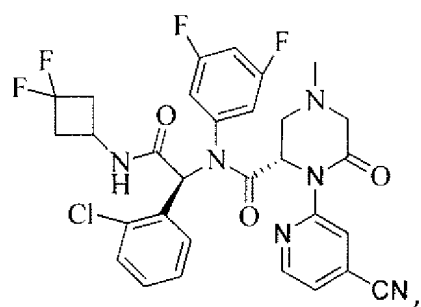
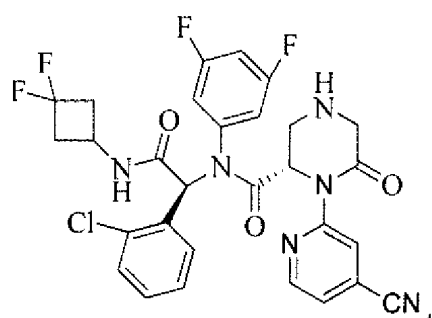
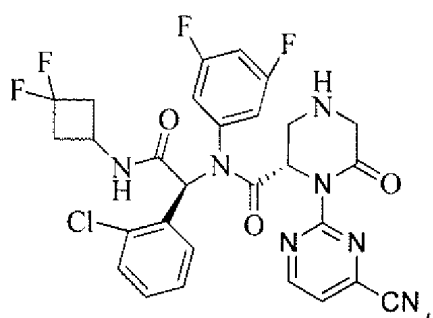
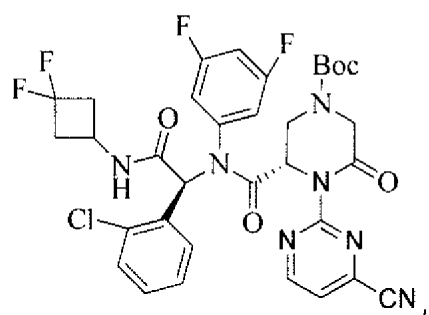
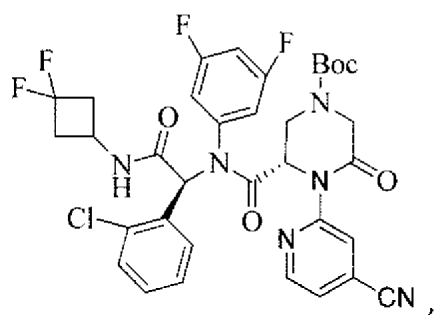


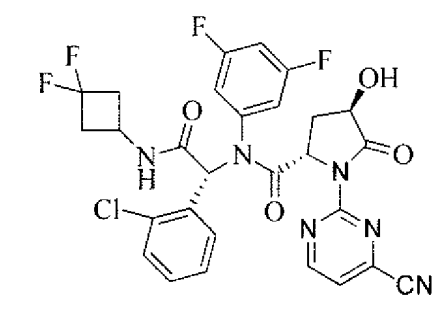
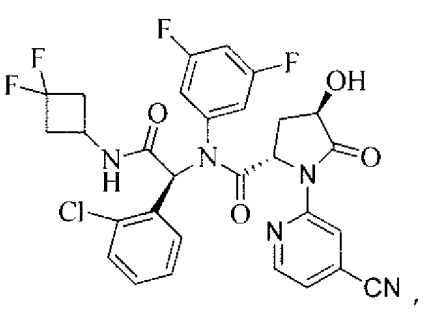
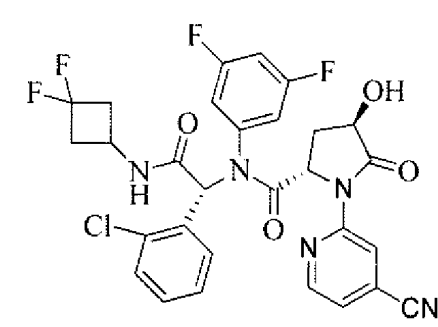
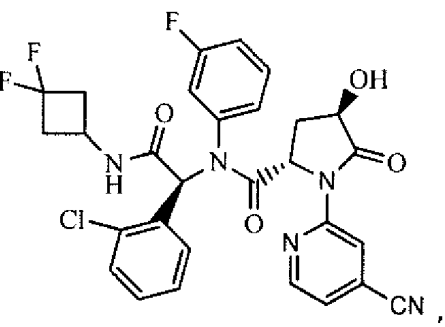
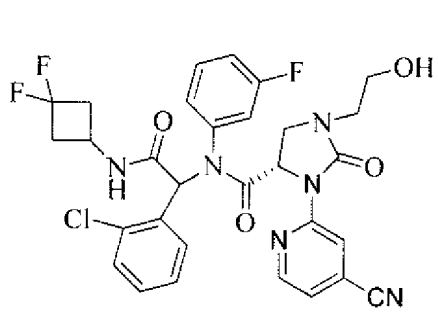
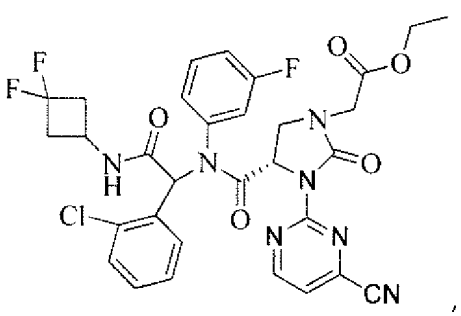
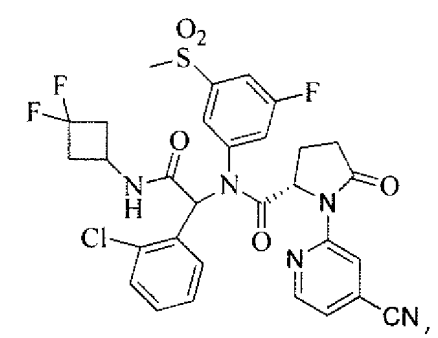
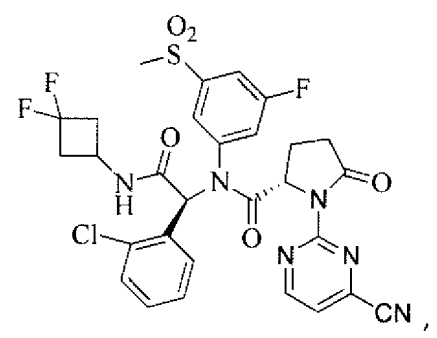
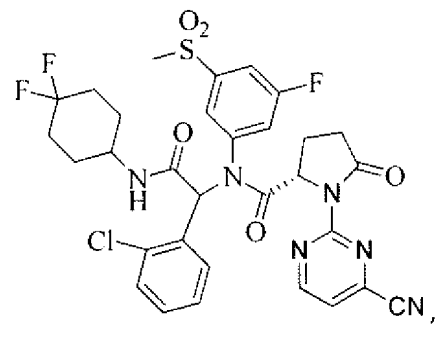
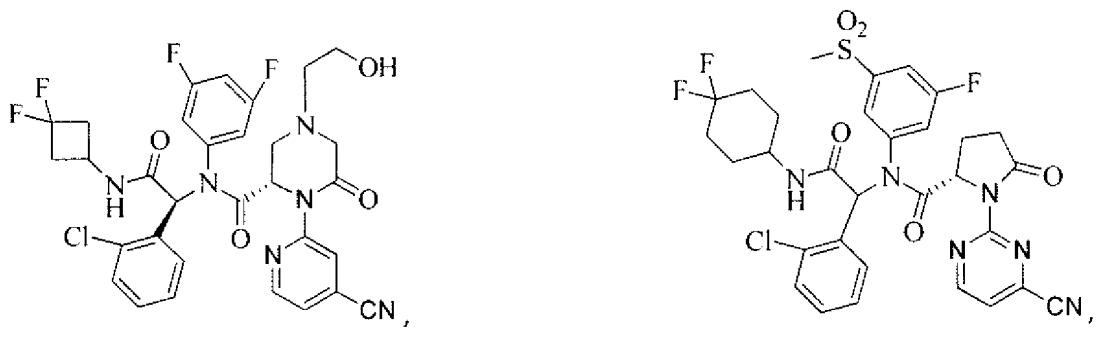


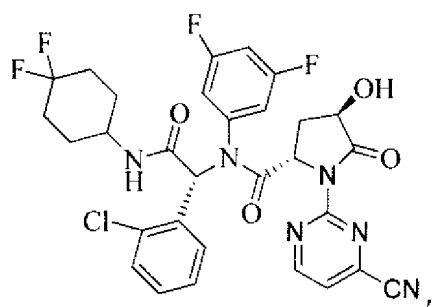
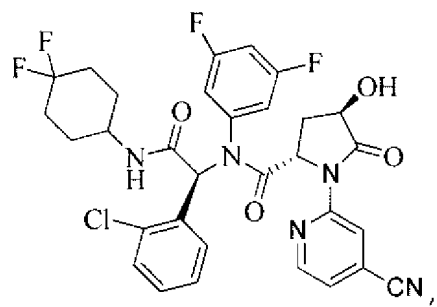
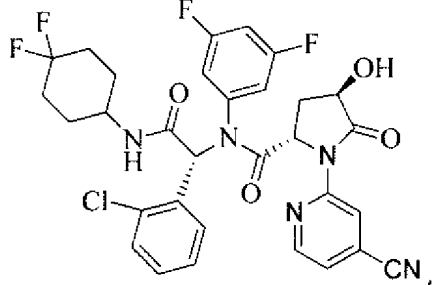
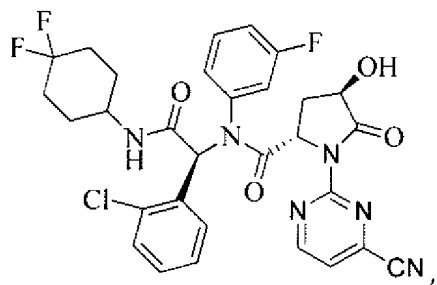
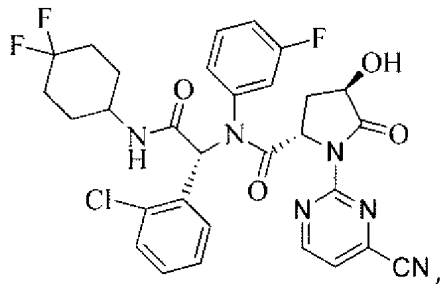
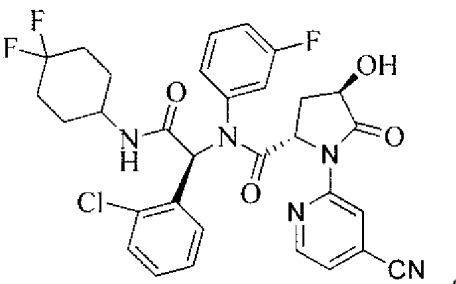
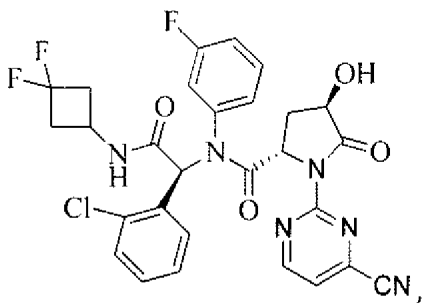
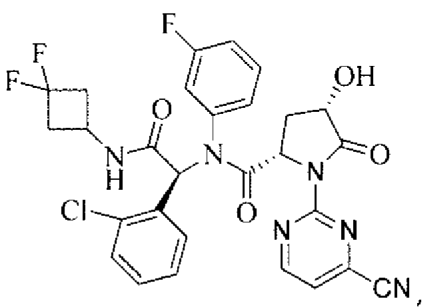
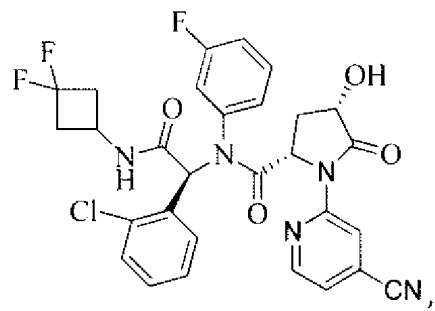
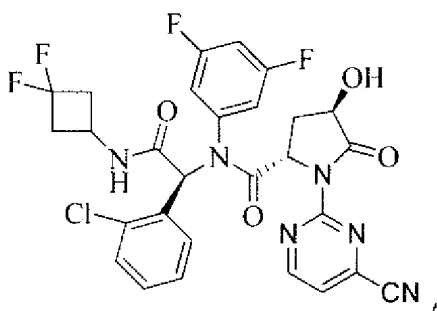


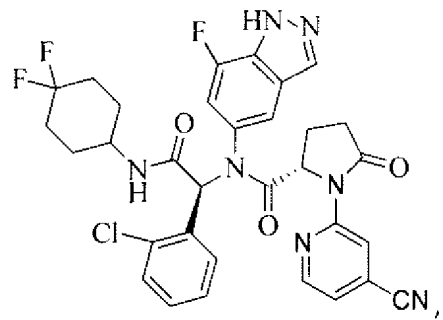
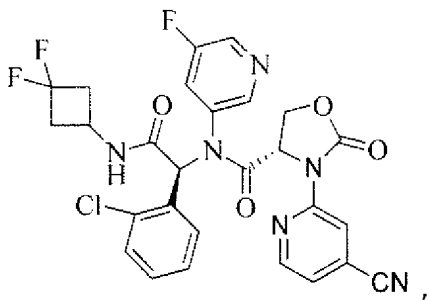
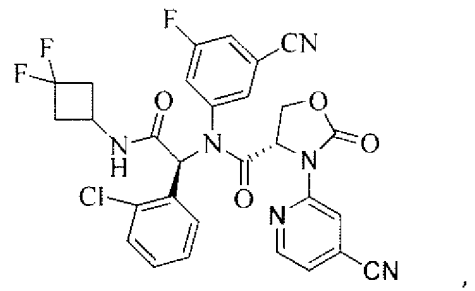
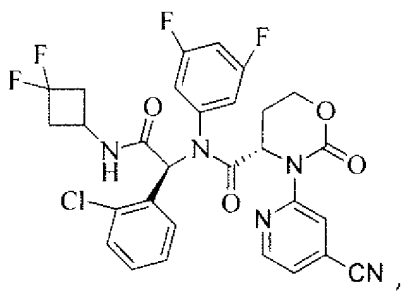
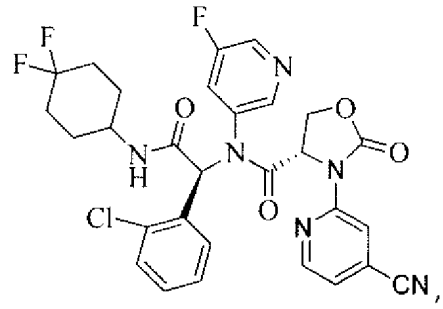
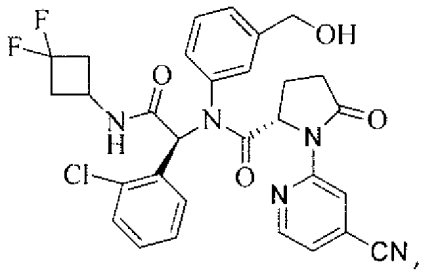
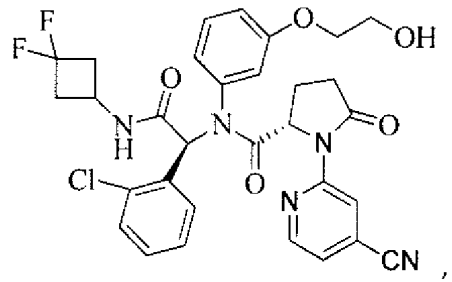
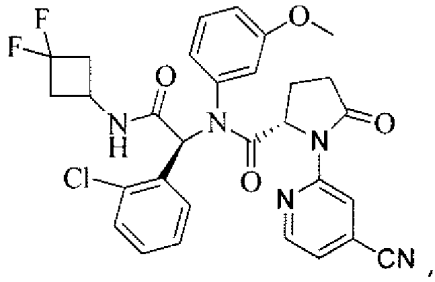
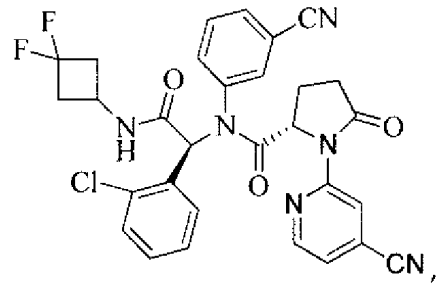
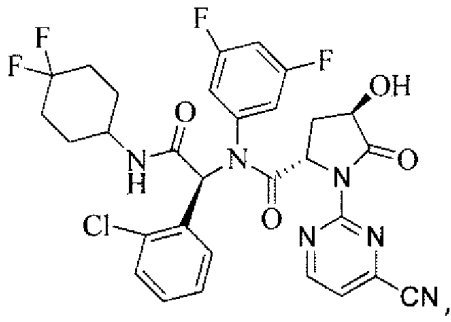


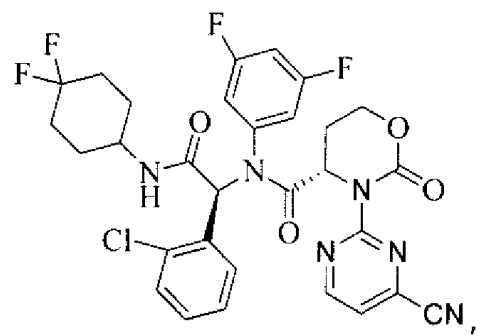
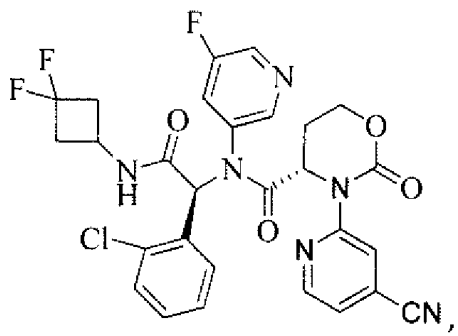
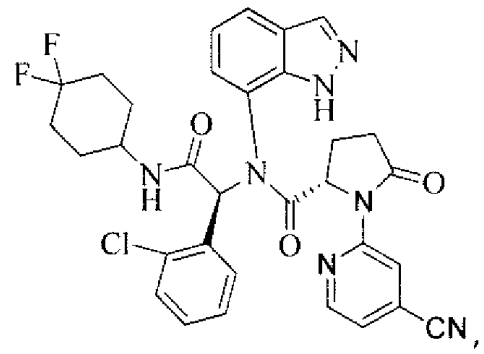
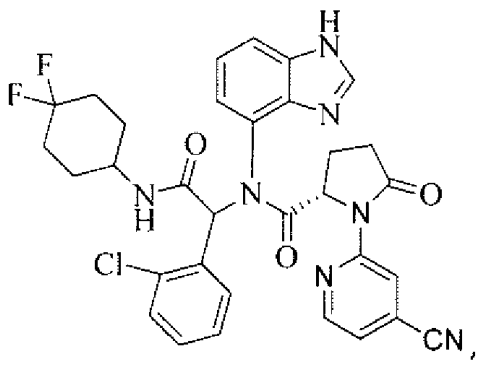
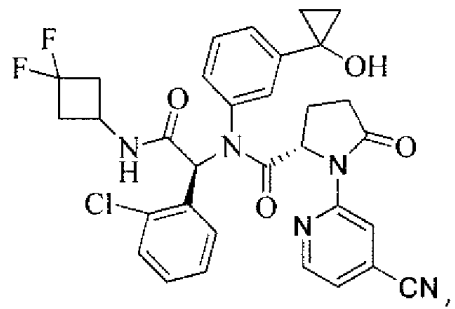
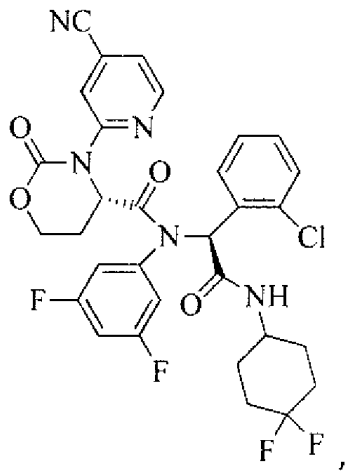
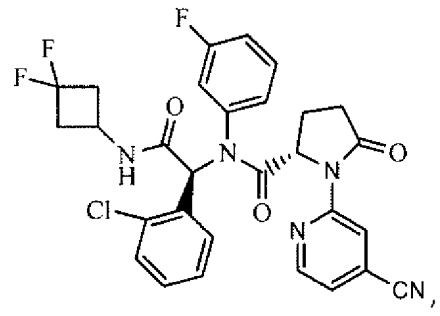
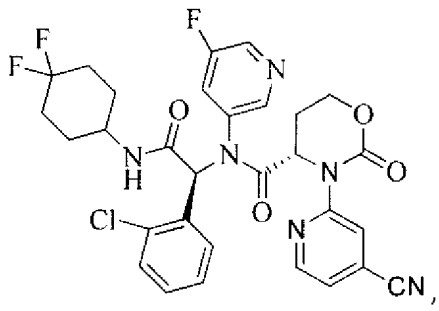


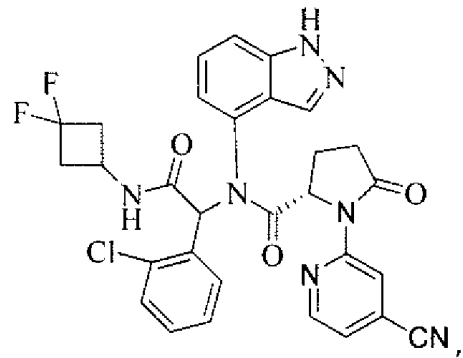
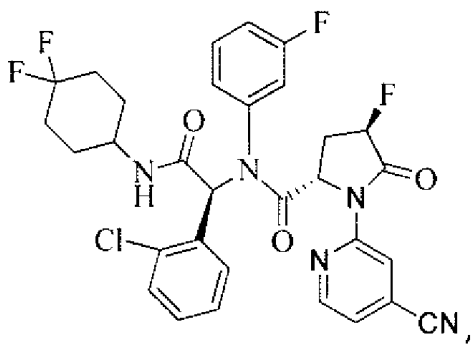
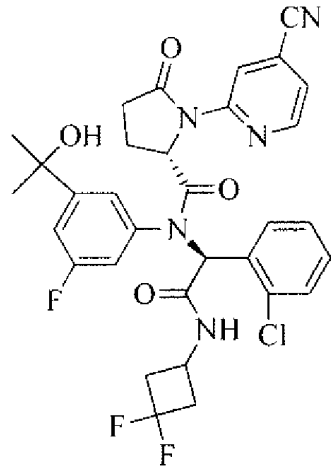
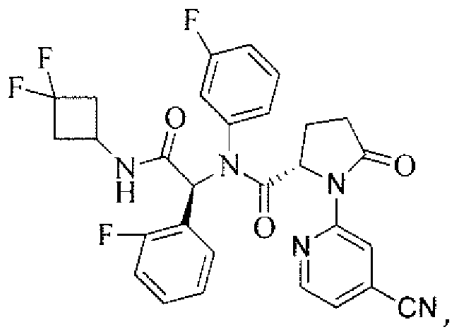
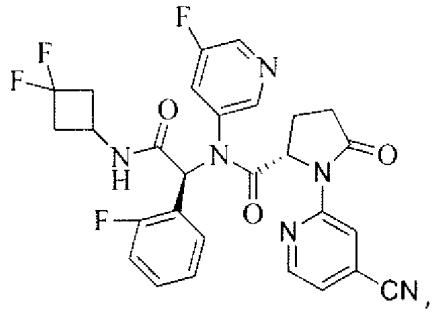
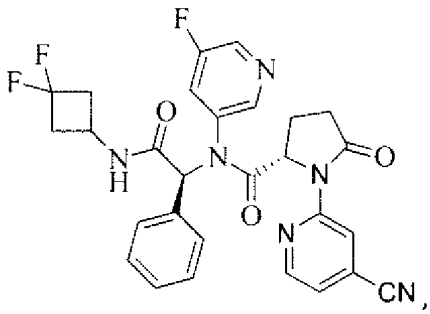
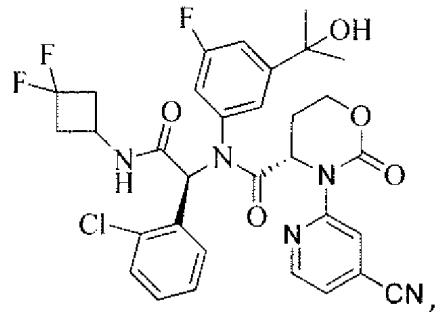
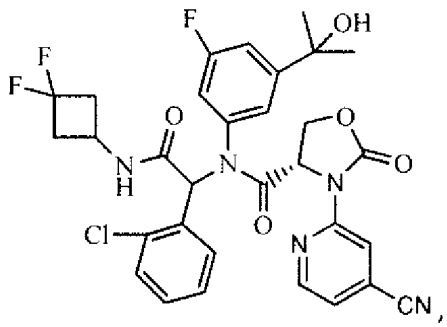


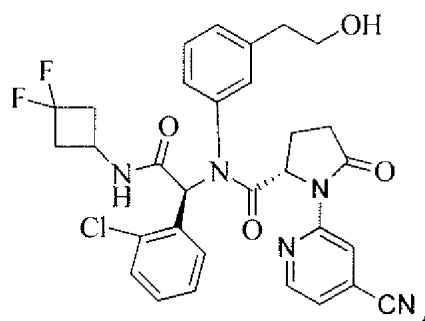
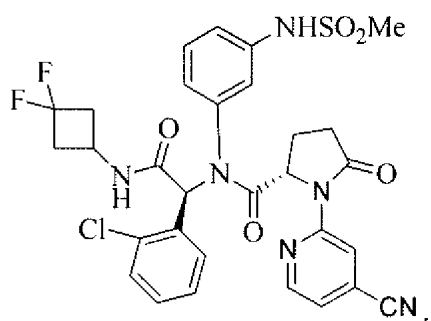
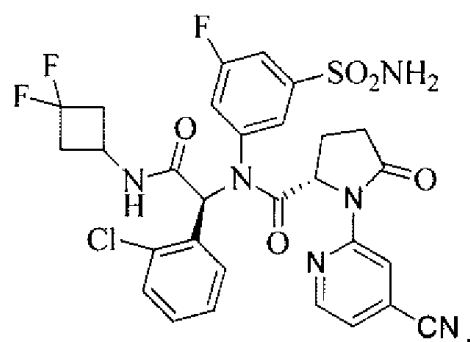
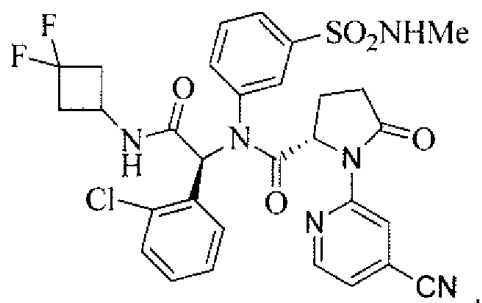
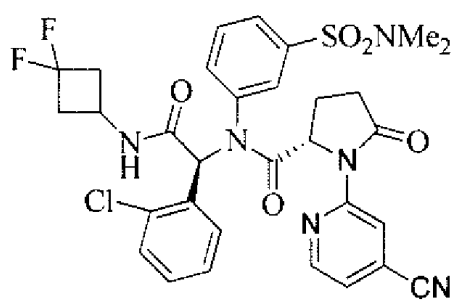
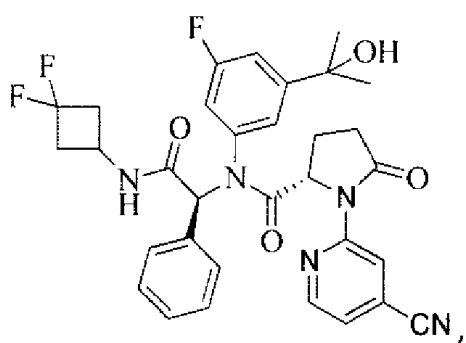
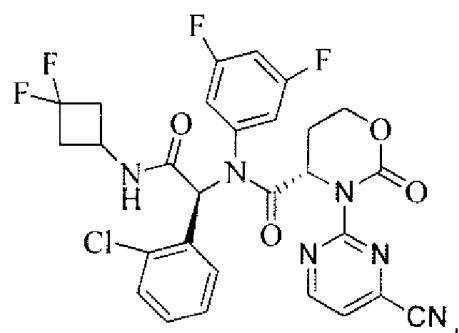
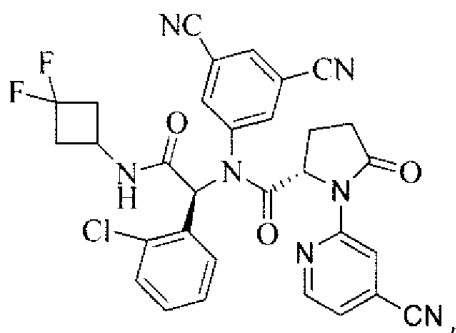


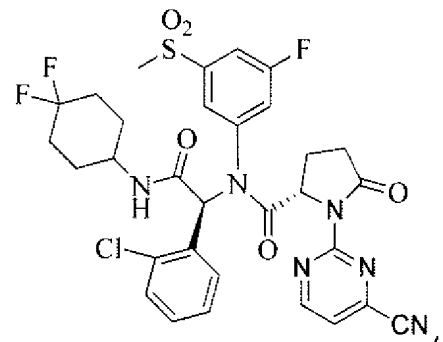
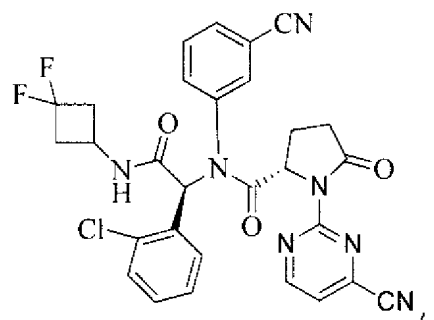
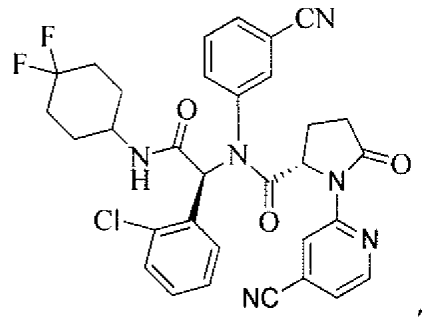
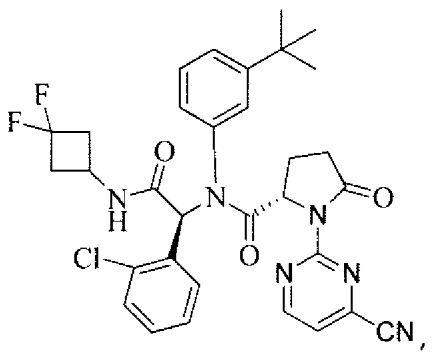
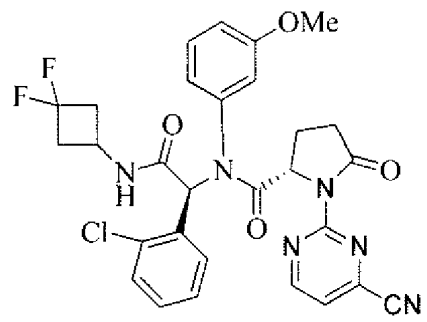
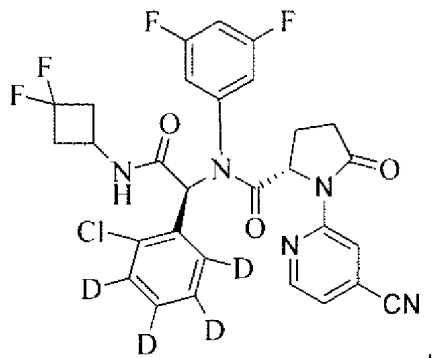
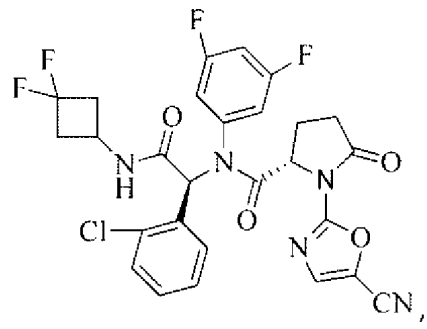
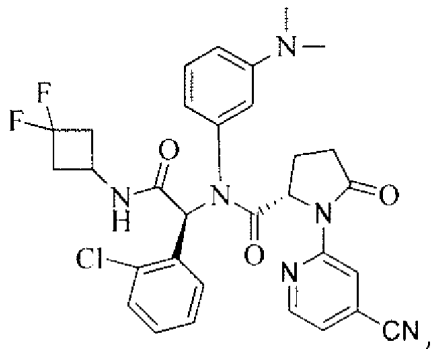


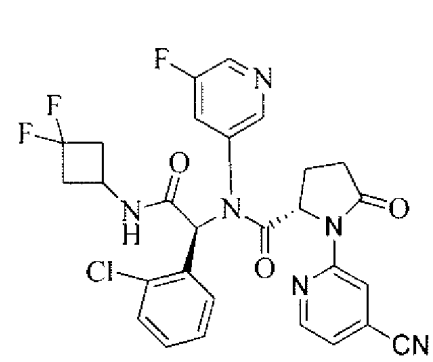
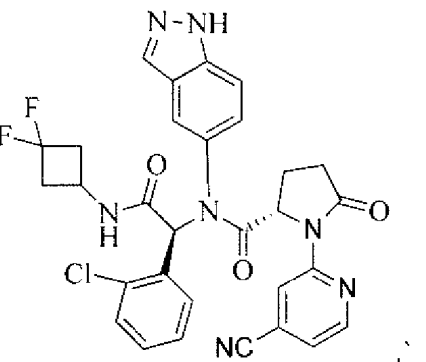
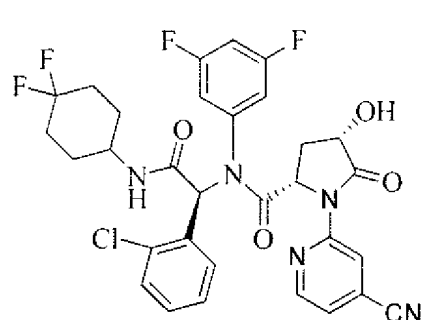
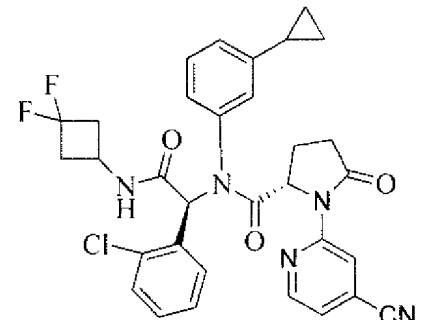
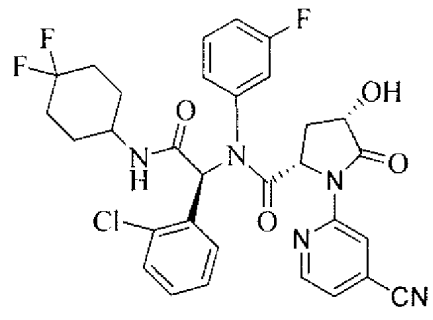
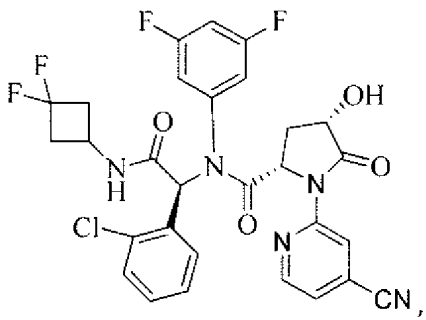
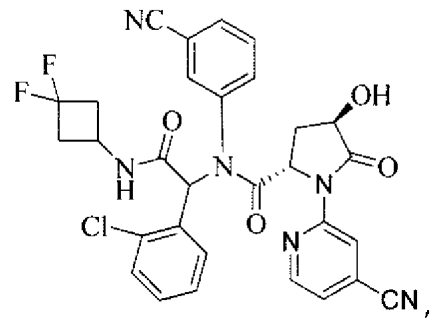
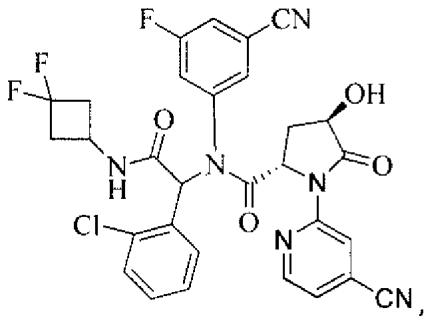


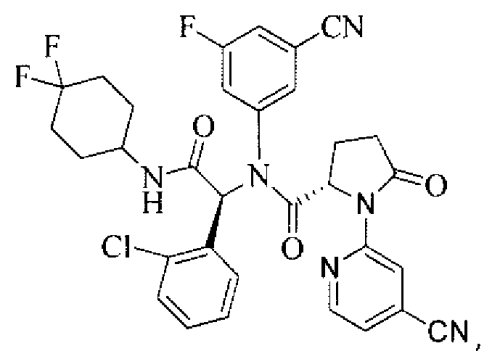
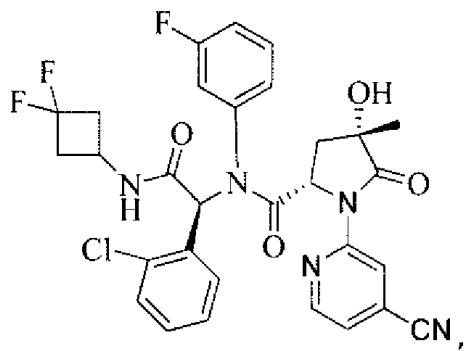
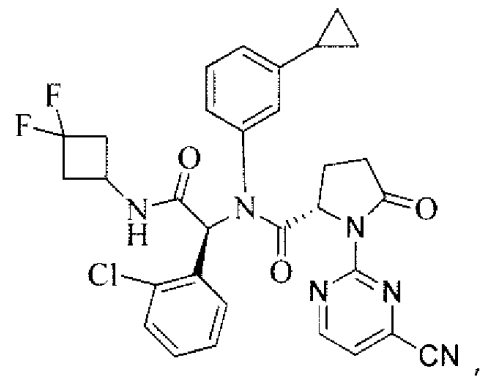
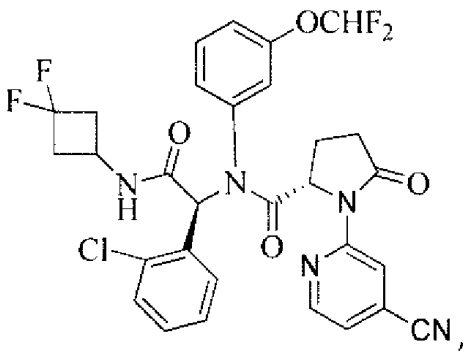
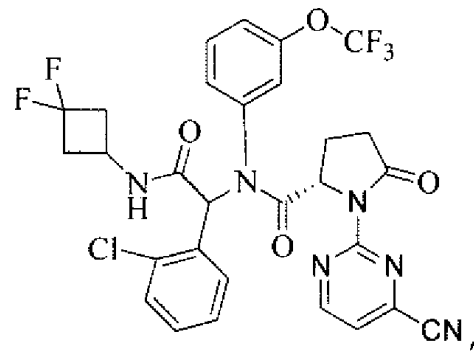
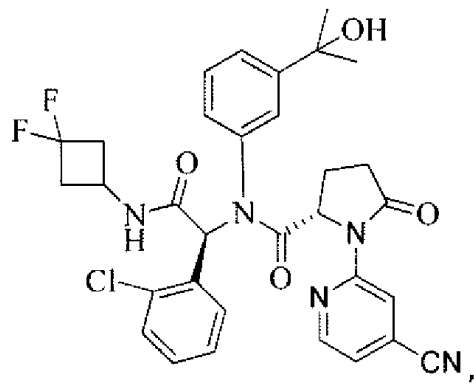
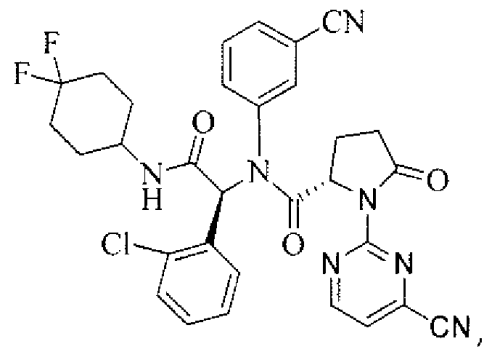
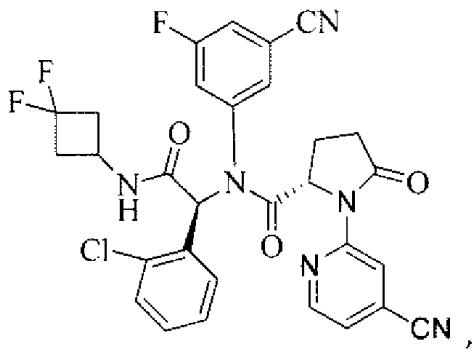


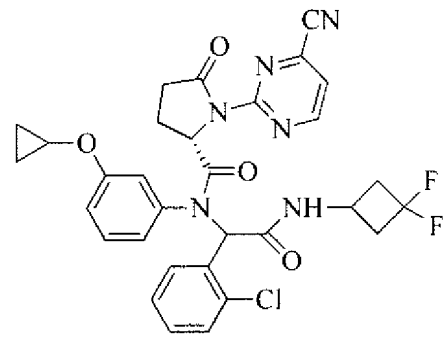
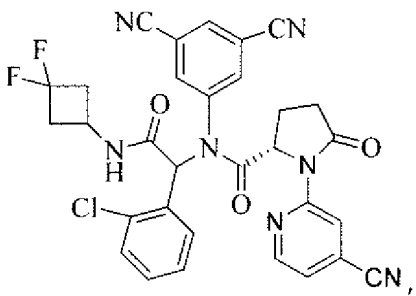
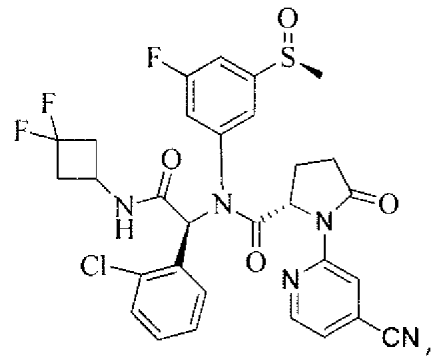
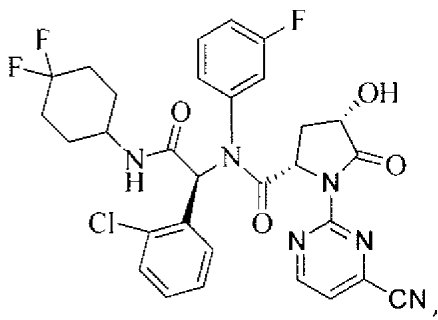
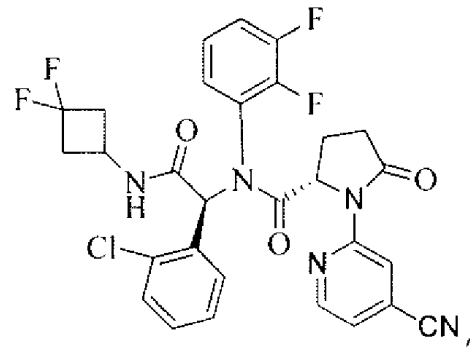
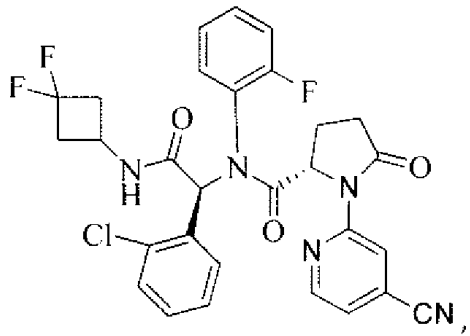
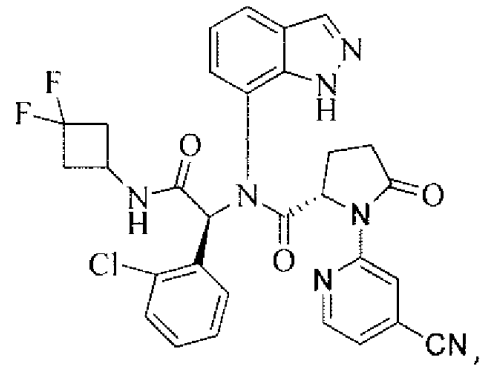
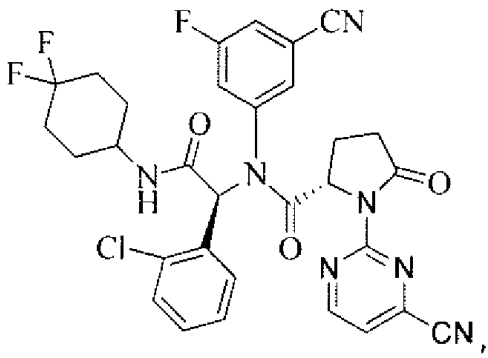


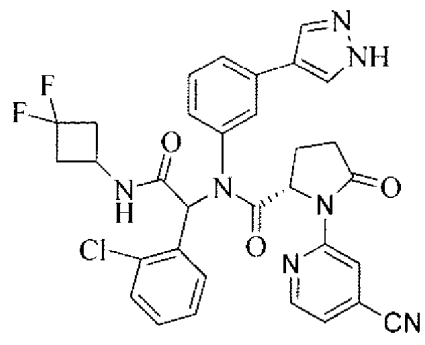
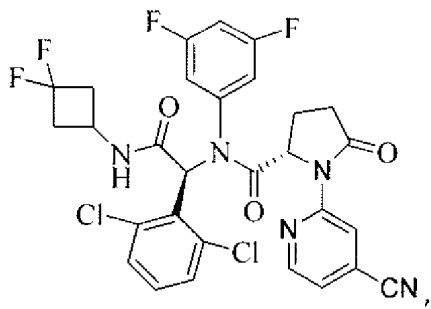
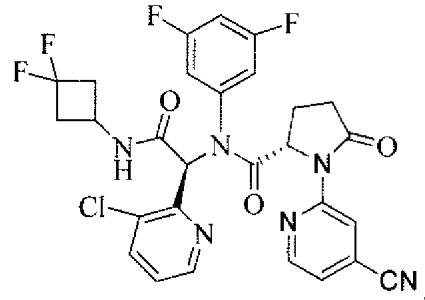
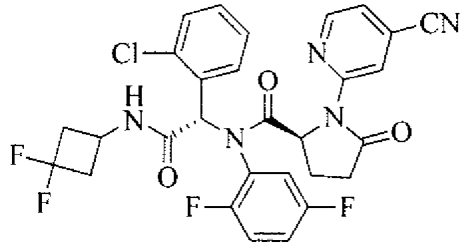
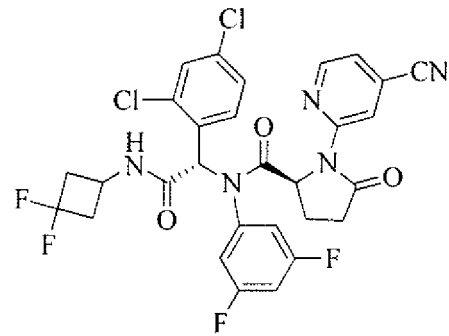
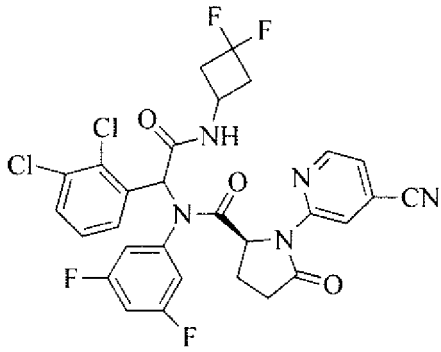
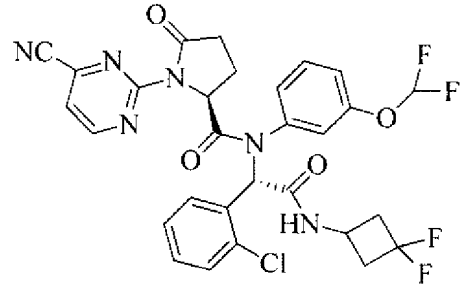
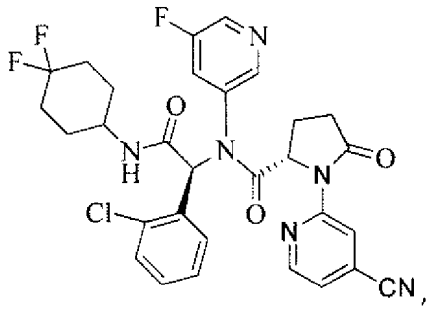


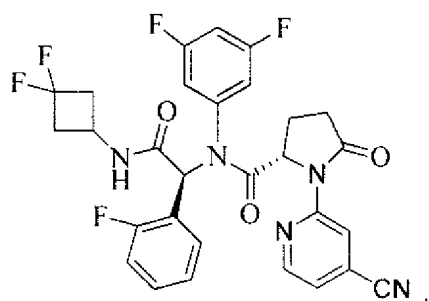
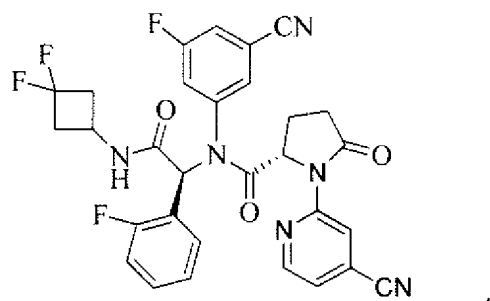
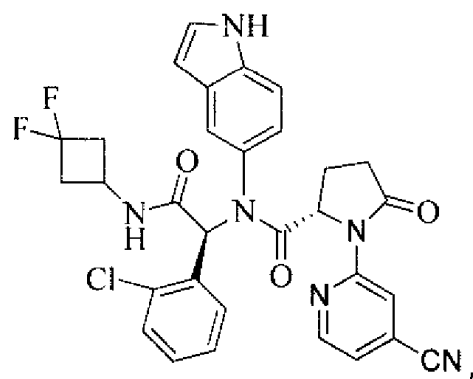
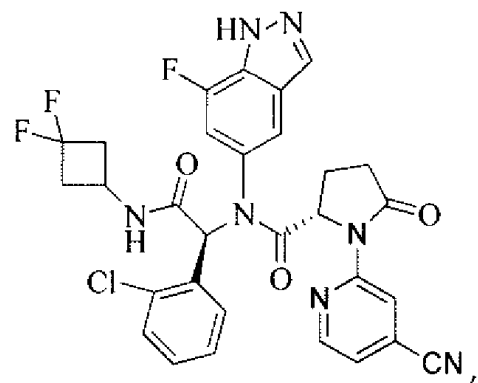
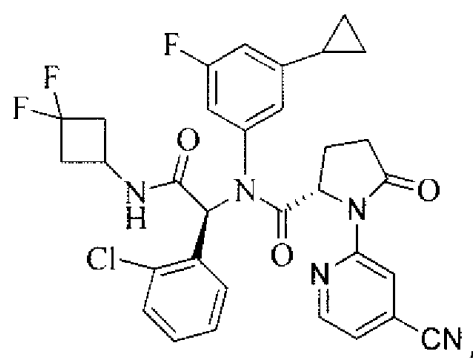
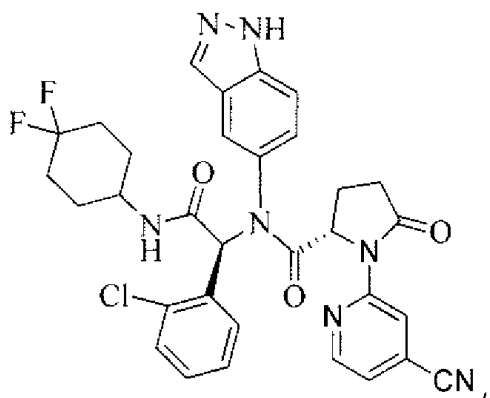
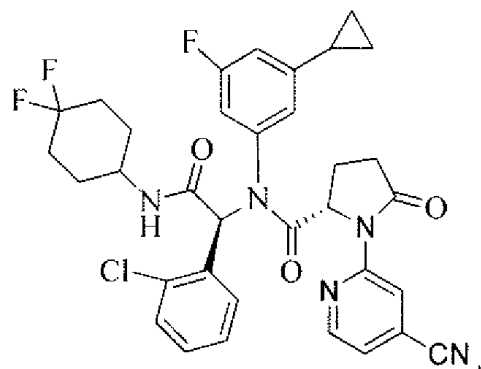
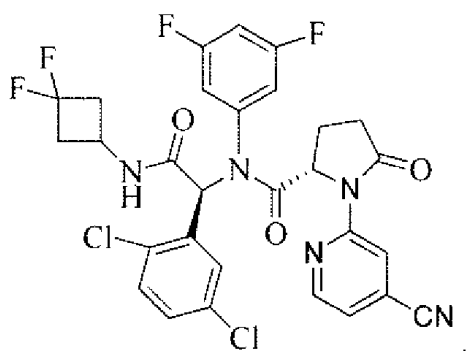




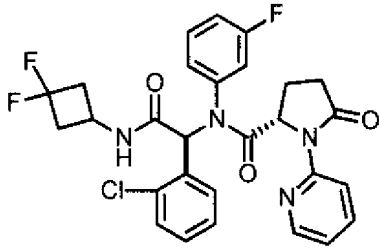




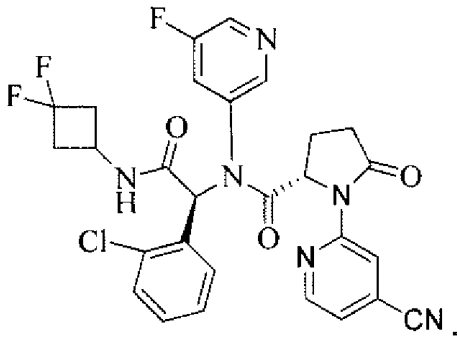




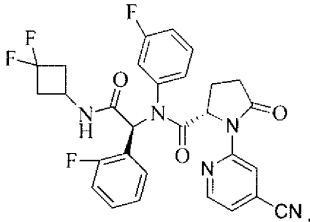
17. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 12, que es



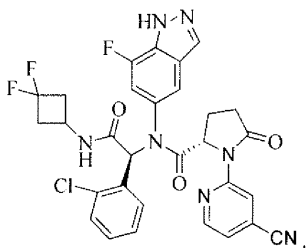
18. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 12, que es



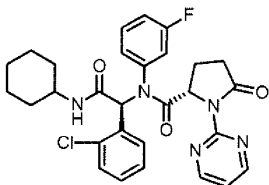
5 19. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 12, que es



20. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 12, que es



21. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 12, que es



22. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 12, que es

