

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 323**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 451/02** (2006.01)  
**C07D 491/048** (2006.01)  
**C07D 207/48** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2014 PCT/EP2014/071593**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15052264**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2014 E 14789194 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3055302**

54 Título: **Compuestos de sulfonamida heterocíclicos sustituidos útiles como moduladores de TRPA1**

30 Prioridad:

**11.10.2013 US 201361890127 P**  
**12.09.2014 WO PCT/CN2014/086380**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.05.2019**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacher Strasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHEN, HUIFEN;**  
**CHU, YANYAN;**  
**DO, STEVEN;**  
**ESTRADA, ANTHONY;**  
**HU, BAIHUA;**  
**KOLESNIKOV, ALEKSANDR;**  
**LIN, XINGYU;**  
**LYSSIKATOS, JOSEPH P.;**  
**SHORE, DANIEL;**  
**VERMA, VISHAL;**  
**WANG, LAN;**  
**WU, GUOSHENG y**  
**YUEN, PO-WAI**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 713 323 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de sulfonamida heterocíclicos sustituidos útiles como moduladores de TRPA1.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de sulfonamida sustituidos, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como antagonistas de los canales receptores de potencial transitorio (TRP).

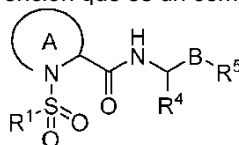
10 **Antecedentes de la invención**

Los canales TRP son una clase de canales iónicos que se encuentran en la membrana plasmática de distintos tipos de células humanas (y de otros animales). Hay al menos 28 canales TRP humanos conocidos que se dividen en varias familias o grupos de acuerdo con su función y homología de secuencia. El TRPA1 es un canal no selectivo de conducción de cationes que modula el potencial de la membrana por medio del flujo de sodio, potasio y calcio. Se ha demostrado una alta expresión de TRPA1 en las neuronas del ganglio de la raíz posterior humana y los nervios sensitivos periféricos. En los seres humanos, el TRPA1 es activado por varios compuestos reactivos tales como la acroleína, el alilisotiocianato, el ozono así como compuestos no reactivos tales como la nicotina y el mentol, y, por tanto, se cree que actúa como un "quimiosensor".

Muchos de los agonistas conocidos de TRPA1 son irritantes que causan dolor, irritación e inflamación neurógena en humanos y otros animales. Por lo tanto, sería de esperar que los antagonistas de TRPA1 o los agentes que bloquean el efecto biológico de los activadores del canal TRPA1 sean útiles en el tratamiento de enfermedades tales como el asma y sus reagudizaciones, la tos crónica y enfermedades relacionadas, además de ser útiles para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Recientemente también se ha demostrado que los productos del daño tisular y el estrés oxidativo, por ejemplo, 4-hidroxinonal y compuestos relacionados, activan el canal TRPA1. Este hallazgo proporciona una justificación adicional sobre la utilidad de los antagonistas de TRPA1 de molécula pequeña en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el daño tisular, el estrés oxidativo y la contracción del músculo liso bronquial, tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma laboral y la inflamación pulmonar inducida por virus. Además, los hallazgos recientes han correlacionado la activación de los canales TRPA1 con una mayor percepción del dolor (Kosugi *et al. J.Neurosci* **27**, (2007) 4443-4451; Kremayer *et al. Neuron* **66** (2010) 671-680; Wei *et al. Pain* **152** (2011) 582-591); Wei *et al. Neurosci Lett* **479** (2010) 253-256)) proporcionando una justificación adicional sobre la utilidad de los inhibidores de TRPA1 de molécula pequeña en el tratamiento de los trastornos del dolor. Se puede encontrar más información general en los documentos WO 2013/108857, WO 2012/152983 y WO 2010/141805.

35 **Sumario de la invención**

La invención proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de fórmula II:



II

40 como se define en las reivindicaciones

o una sal o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento médico.

50 La invención también proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno respiratorio.

55 La invención también proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para modular la actividad de TRPA1.

60 En otro modo de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por la actividad de TRPA1. En aspectos de este modo de realización, la enfermedad o afección es dolor, picor, un trastorno inflamatorio, un trastorno del oído interno, fiebre u otro trastorno de la termorregulación, disfunción traqueobronquial o diafragmática, un

trastorno gastrointestinal o de las vías urinarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incontinencia, o un trastorno asociado con la disminución del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC. En determinados aspectos de este modo de realización, la enfermedad o afección es dolor, artritis, picor, tos, asma, enfermedad inflamatoria intestinal o un trastorno del oído interno.

5

### **Descripción detallada de la invención**

#### Definiciones

10 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases específicos utilizados en la descripción y las reivindicaciones se definen de la siguiente manera:

15 El término "resto" se refiere a un átomo o grupo de átomos químicamente enlazados que está unido a otro átomo o molécula por uno o más enlaces químicos formando de este modo parte de una molécula. Por ejemplo, las variables R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> de la fórmula I o II se refieren a restos que están unidos a la estructura central de la fórmula I o II por un enlace covalente.

20 En referencia a un resto particular con uno o más átomos de hidrógeno, el término "sustituido" se refiere al hecho de que al menos uno de los átomos de hidrógeno de ese resto se reemplaza por otro sustituyente o resto. Por ejemplo, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" se refiere al hecho de que uno o más átomos de hidrógeno de un alquilo inferior (como se define a continuación) se reemplaza por uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, clorometilo, etc.).

25 El término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo saturado alifático de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

30 El término "alcoxi" denota un grupo de la fórmula -O-R', en el que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y *tert*-butoxi.

35 "Ariilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico que tiene un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 16 átomos de carbono en el anillo. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos ariilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno y similares. El término "ariilo" también incluye derivados parcialmente hidrogenados del resto hidrocarburo aromático cíclico siempre que al menos un anillo del resto hidrocarburo aromático cíclico sea aromático, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido. En un modo de realización, el ariilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo (es decir, ariilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)). En otro modo de realización, el ariilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, ariilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)).

40 El término "heteroarilo" denota un sistema de anillos monocíclico o bicíclico heterocíclico aromático de 5 a 12 átomos por anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo de carbono los átomos restantes del anillo. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo.

50 Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que se pueden usar indistintamente, se refieren a un sustituyente fluoro, cloro, bromo o yodo.

55 El término "haloalquilo" denota un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados por los mismos o diferentes átomos de halógeno, particularmente átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo o trifluorometilo.

60 "Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene anillos monocíclicos o bicíclicos (incluyendo bicíclicos con puentes) y de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. El resto cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En modos de realización específicos, el cicloalquilo contiene de 3 a 8 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)). En otros modos de realización específicos, el cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)). Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y derivados parcialmente insaturados (cicloalquenilo) de los mismos (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo). El resto

cicloalquilo puede unirse en forma de "espirocicloalquilo" tal como "espirociclopropilo":



"Heterociclo" se refiere a un resto heterocíclico monocíclico de 4, 5, 6 y 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 y 10 miembros (incluido el bicíclico con puentes) que está saturado o parcialmente insaturado, y tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo, siendo de carbono los átomos restantes del anillo. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, un nitrógeno o azufre también pueden estar en forma oxidada, y un nitrógeno puede estar sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o grupos. El heterociclo puede estar unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos heterociclos saturados o parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. El término "heterociclo" también incluye grupos en los que un heterociclo está fusionado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalquilo, tal como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, octahidroindolilo o tetrahydroquinolinilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "hidrógeno" o "hidro" se refiere al resto de un átomo de hidrógeno (-H) y no a H<sub>2</sub>.

A menos que se indique lo contrario, el término "un compuesto de la fórmula" o "un compuesto de fórmula" o "compuestos de la fórmula" o "compuestos de fórmula" se refiere a cualquier compuesto seleccionado del género de compuestos según se define por la fórmula (incluyendo cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos compuestos, si no se indica lo contrario).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o por otras causas. Las sales pueden formarse con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, *N*-acetilcisteína y similares. Además, las sales se pueden preparar mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, *N*-etilpiperidina, piperidina, poliamina y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Otro modo de realización proporciona sales no farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I o II, que pueden ser útiles como intermedio para aislar o purificar un compuesto de fórmula I o II. Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables (es decir, los ésteres metílicos y etílicos de los ácidos de fórmula I o II para su uso como profármacos). Los compuestos de la presente invención también pueden estar solvatados, es decir, hidratados. La solvatación puede efectuarse en el transcurso del procedimiento de fabricación o puede producirse, es decir, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I o II.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición espacial de sus átomos se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición espacial de sus átomos se denominan "estereoisómeros". Los diastereómeros son estereoisómeros con configuración opuesta en uno o más centros quirales que no son enantiómeros. Los estereoisómeros que portan uno o más centros asimétricos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro o centros asimétricos y se describe mediante las reglas de secuenciación *R*- y *S*- de Cahn, Ingold y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica". En determinados modos de realización, el compuesto está enriquecido en al menos aproximadamente un 90 % en peso con un solo diastereómero o enantiómero. En otros modos de realización, el compuesto está enriquecido en al menos aproximadamente un 95 %, 98 % o 99 % en peso con un solo diastereómero o enantiómero.

Algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende englobar todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) dentro del alcance de la presente invención.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está

tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la experiencia en la técnica. La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida en la técnica. Dicha dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el o los compuestos específicos que se administran, la vía de administración, la afección que está tratando así como el paciente que se está tratando. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a humanos adultos que pesen aproximadamente 70 kg, puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg, 1 mg a aproximadamente 1000 mg o 1 mg a 100 mg, aunque los límites inferior y superior pueden sobrepasarse cuando esté indicado. La dosis diaria se puede administrar como una dosis única o en dosis fraccionadas, o para administración parenteral, se puede administrar como una infusión continua.

Se pretende que el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluya todos y cada uno de los materiales compatibles con la administración farmacéutica, incluyendo disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y otros materiales y compuestos compatibles con la administración farmacéutica. Salvo en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de los mismos en las composiciones de la invención. También pueden incorporarse en las composiciones compuestos activos complementarios.

Los vehículos farmacéuticos útiles para la preparación de las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos, líquidos o gases; por tanto, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones con recubrimiento entérico u otra protección (por ejemplo, unidas sobre resinas de intercambio iónico o incluidas en vesículas lipoprotéicas), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El vehículo se puede seleccionar entre los diversos aceites, incluyendo los derivados de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Son vehículos líquidos preferentes agua, solución salina, solución acuosa glucosada y glicoles, particularmente (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para administración intravenosa comprenden soluciones acuosas estériles del (de los) principio(s) activo(s) que se preparan disolviendo el (los) principio(s) activo(s) sólido(s) en agua para producir una solución acuosa y volver estéril la solución. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, talco, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones pueden someterse a aditivos farmacéuticos convencionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y su formulación se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences de E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad eficaz del compuesto activo junto con un vehículo adecuado para preparar la forma farmacéutica adecuada para una administración adecuada al receptor.

En la práctica del procedimiento descrito en el presente documento, una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos de la presente invención o una combinación de cualquiera de los compuestos de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos se administra por medio de cualquiera de los procedimientos habituales y aceptables conocidos en la técnica, individualmente o en combinación. Por tanto, los compuestos o composiciones pueden administrarse por vía oral (por ejemplo, cavidad bucal), sublingual, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea), rectal (por ejemplo, en supositorios o enemas), transdérmica (por ejemplo, por electroporación cutánea) o por inhalación (por ejemplo, por aerosol), y en formas de administración sólidas, líquidas o gaseosas, incluyendo comprimidos y suspensiones. La administración se puede realizar en una forma de administración monodosis con tratamiento continuo o en tratamiento de dosis única a demanda. La composición terapéutica también puede estar en forma de una emulsión o dispersión en aceite junto con una sal lipofílica tal como ácido pamoico, o en forma de una composición de liberación sostenida biodegradable para administración subcutánea o intramuscular.

**COMPUESTOS**

Se describen compuestos seleccionados de la tabla 1 a continuación o una sal o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tabla 1

Número de ejemplo	Nombre químico de ChemDraw	Estructura
1	(S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	

2	(S)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-metil-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)azetidina-2-carboxamida	
4	(2S,4S)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
3	(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
5	(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
6	(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
14	(S)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-metil-N-((6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
7	(R)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-(hidroximetil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
9	(2S,4R)-4-fluoro-N-((5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida	
8	(2S,4R)-4-fluoro-N-((5-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida	
17	(2S,4R)-N-((3-ciclopropil-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida	
15	(2S,4R)-N-((3-cloro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida	
16	(2S,4R)-N-((3-cloro-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida	

18	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -((3-cloro-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1-(4-cianofenilsulfonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	
19	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-metil- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
10	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -((6-(4-ciclopropilfenil)pirimidin-4-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida	
11	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
20	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-metil- <i>N</i> -((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
21	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
22	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((2-metil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
23	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -((6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida	
24	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)-4-fluoro- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
25	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(3,4-difluorofenilsulfonil)-4-fluoro- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	

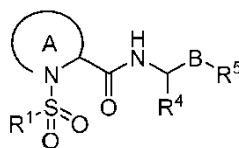
26	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(3,4-difluorofenilsulfonil)-4-fluoro- <i>N</i> -((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
27	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(5-fluoropiridin-3-ilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
28	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(5-fluoropiridin-3-ilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
29	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(4-(trifluorometiltio)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
12	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-enil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
13	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-((1 <i>s</i> ,4 <i>R</i> )-4-(trifluorometil)ciclohexil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
13	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-(trifluorometil)ciclohexil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
30	( <i>R</i> )-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-(metoximetil)- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
31	( <i>S</i> )-2-(difluorometil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
32	( <i>R</i> )-2-ciano-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
35	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	



33	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(4-fluorofenilsulfonyl)- <i>N</i> -((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida	
34	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(4-fluorofenilsulfonyl)- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida	
36	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)- <i>N</i> -((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	
37	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro- <i>N</i> -((5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida	

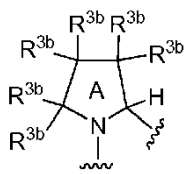
La presente invención proporciona compuestos de fórmula II como se describe a continuación en el presente documento (modo de realización "EE1"):

5 EE1. Un compuesto de fórmula II:



II

en la que:



10 (2) A es , B es B<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> es R<sup>5b</sup>; o

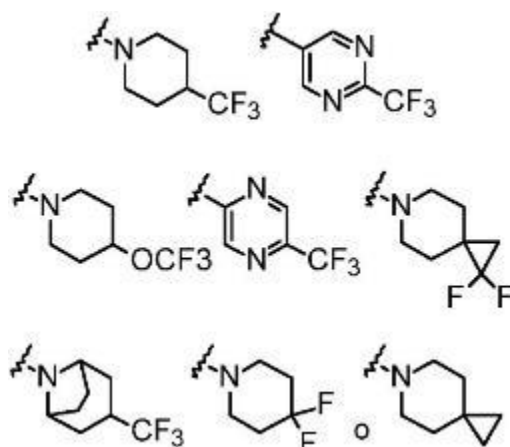
15 B<sup>2</sup> es piridinilo, en el que cualquier piridinilo de B<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN y heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>1</sup> es un fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

un grupo R<sup>3b</sup> es halógeno, -CN, o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el resto de los grupos R<sup>3b</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5b</sup> es



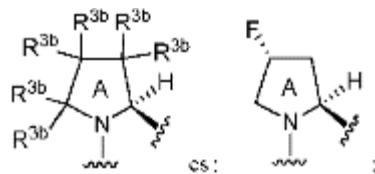
o una sal del mismo.

5 Los modos de realización adicionales de la invención se exponen a continuación.

EE16. El compuesto de la invención, en el que un grupo  $R^{3b}$  es F y los grupos  $R^{3b}$  restantes son H.

EE17. El compuesto de la invención, en el que

10



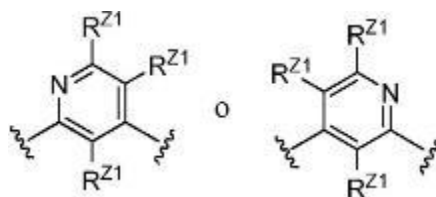
(1) el grupo A

EE18. El compuesto de la invención, en el que  $B^2$  es piridinilo, en el que cualquier piridinilo de  $B^2$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -CN y heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo ( $C_1-C_6$ ) o haloalquilo ( $C_1-C_6$ );

15

EE19. El compuesto de la invención, en el que  $B^2$  es:

20



en el que cada  $R^{Z1}$  se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -CN y heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo ( $C_1-C_6$ ) o haloalquilo ( $C_1-C_6$ ).

25

EE37. El compuesto de la invención, en el que  $R^4$  es H.

EE38. El compuesto de la invención, en el que  $R^1$  es un fenilo o tiofenilo, en el que cualquier fenilo o tiofenilo de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_6$ ).

30

EE39. El compuesto de la invención, en el que  $R^1$  es un fenilo o tiofenilo, en el que cualquier fenilo o tiofenilo de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno y -CN.

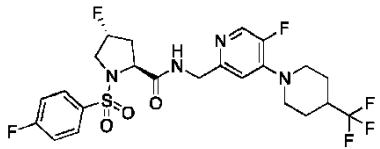
35

EE40. El compuesto de uno cualquiera de la invención, en el que  $R^1$  es un fenilo o tiofenilo, en el que cualquier fenilo o tiofenilo de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de flúor, cloro y -CN.

EE41. El compuesto de la invención, en el que R<sup>1</sup> es 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 2-clorotiofen-5-ilo, 3,4,-difluorofenilo o 3-fluoropiridin-5-ilo.

EE51. El compuesto de acuerdo con la invención, que es:

5



o una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 EE52. Se describen el compuesto de la tabla 2 a continuación o una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos con un \* no forman parte de la invención.

Tabla 2

Número de ejemplo	Nombre químico de ChemDraw	Estructura
38*	(2R,3S)-N-[[2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida	
39*	(2S,5R)-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-5-metil-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
40*	(2S,4S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
41*	(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-5-metil-N-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
42*	(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
43	(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-metil-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

44*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
45*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]-4-metil-pirrolidina-2-carboxamida	
46*	(2 <i>S</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-4-metil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
47*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]-4-metil-pirrolidina-2-carboxamida	
48	(6 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
49*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
50*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
51*	5-fluoro-2-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-2-azabicciclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida	
52*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-metil-pirrolidina-2-carboxamida	
53	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
54*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

55*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <i>N</i> -[[6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
56*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
57*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
58*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
59*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[6-[4-(difluorometil)-3-fluoro-fenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
60*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-cloro-6-[6-(difluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
61	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2,6-bis[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
62	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-cloro-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	

63*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
64*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[6-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
65*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[5-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
66	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[4-(trifluorometoxi)-1-piperidil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
67	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
68*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
69	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[4-(2,2-difluoro-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
70*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[5-ciano-4-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
71*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[5-ciano-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	

72	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
73	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(2-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
74*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-2-piperidil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
75*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-[5-(difluorometil)-2-piridil]-5-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
76*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-[6-(difluorometoxi)-3-piridil]-5-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
77*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
78*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[5-ciano-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
79*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
80*	(6 <i>S</i> )-5-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida	
81*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

82*	(4 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
83*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2,6-bis[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
84*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-cloro-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
85*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-oxo-4-(trifluorometil)-1-piridil]fenil]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
86*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
87*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(3-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
88*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
89*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

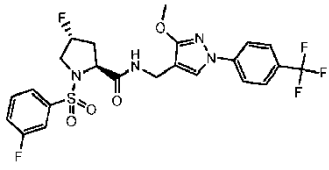
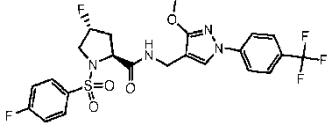
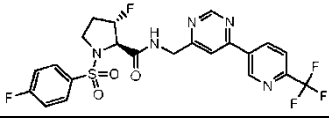
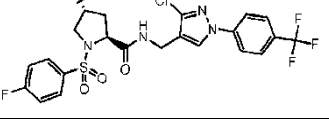
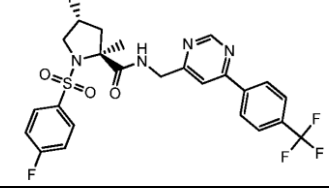
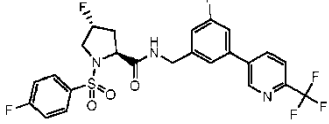
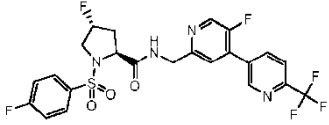
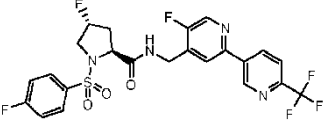
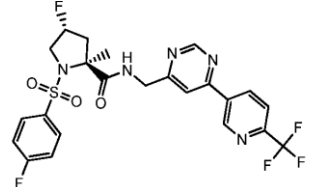
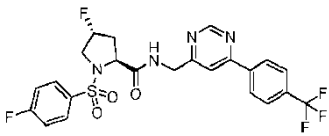
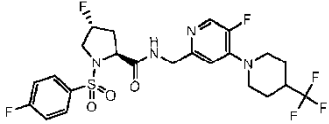


90*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-[5-(difluorometil)pirazin-2-il]-5-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
91*	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
92*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[6-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
93*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
94*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-[6-(difluorometil)-3-piridil]-5-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
95*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
96*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-metil-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
97*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
98*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
99*	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i> )-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-2,3,3 <i>a</i> ,4,6,6 <i>a</i> -hexahidrofuro[3,4- <i>b</i> ]pirrol-2-carboxamida	

100*	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> )-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-2,3,3 <i>a</i> ,4,6,6 <i>a</i> -hexahidrofuro[3,4- <i>b</i> ]pirrol-2-carboxamida	
101*	(5 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-cloro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
102	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
103*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
104*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
105*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
106*	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-3-metil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
107*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-4-metil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
108*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
109*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-2-metil-pirrolidina-2-carboxamida	
110*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-ciano-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
111*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

112*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-ciano-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
113*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
114*	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
115*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
116*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
117*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3,5-difluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
118*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-metoxi-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
119*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
120*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
121	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
122*	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

123*	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	
124*	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,2-difluoro-5-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida	
125*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazol-4-il]metil]-2-metil-pirrolidina-2-carboxamida	
126*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-2-metil-pirrolidina-2-carboxamida	
127*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-metoxi-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
128	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
129	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
130	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
131*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
132*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
133*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[6-[4-(difluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	

134*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(3-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
135*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
136*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
137*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
138*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-2-metil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
139*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
140*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
141*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
142*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-2-metil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
143*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
144	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

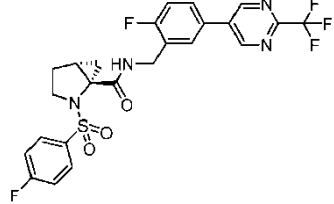
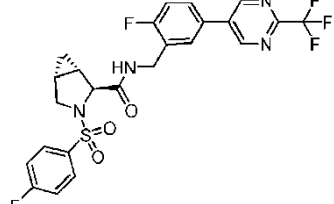
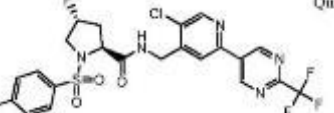
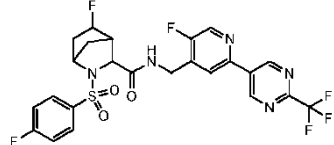
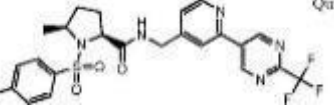
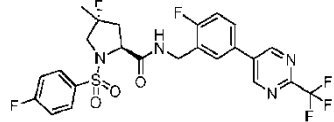
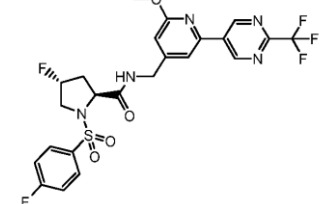
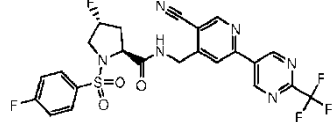
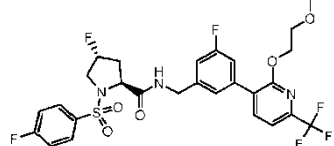
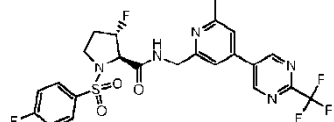
145*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
146*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-cloro-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazol-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
147*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometilsulfanil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
148*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
149*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
150*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(3,4-difluorofenil)sulfonil-4-fluoro- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
151*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazol-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
152*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-metil-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
153*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
154*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
155*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[6-(4-ciclopropilfenil)pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
156*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(3,4-difluorofenil)sulfonil-4-fluoro- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

157	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
158*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-cloro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
159*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
160*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
161*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
162*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
163*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
164*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
165*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-cloro-6-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	

166*	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <i>N</i> -[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
167	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
168	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
169	(5 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
170*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
171	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
172	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-3-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida	
173*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)tiazol-4-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	



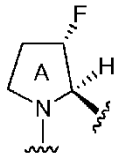
174*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
175*	(4 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)tiazol-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
176*	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-(4-fluorofenil)sulfonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida	
177*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
178*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-[2-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
179*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-[2-(metilamino)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
180	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
181*	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-azabicciclo[3.1.0]hexano-5-carboxamida	

182*	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-azabicciclo[3.1.0]hexano-5-carboxamida	
183*	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida	
184	(5 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
185*	5-fluoro-2-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[5-fluoro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-2-azabicciclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida	
186	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-1-(4-fluorofenil)sulfonil-5-metil- <i>N</i> -[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
187*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-metil-pirrolidina-2-carboxamida	
188	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[2-metoxi-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
189	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[5-ciano-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
190*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro- <i>N</i> -[[3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida	
191	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	

192	(5 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida	
193	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-5-metil- <i>N</i> -[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
194*	(2 <i>S</i> )-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-5,5-dimetil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
195	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(5-fluorofenil)sulfonyl- <i>N</i> -[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
196	(5 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl- <i>N</i> -[[2-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	
197*	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[[3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-il]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-azetidina-2-carboxamida	
198*	(2 <i>S</i> )-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-2-metil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida	
199*	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[[3-cloro-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazol-4-il]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-azetidina-2-carboxamida	
200*	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-4-metil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida	
201*	(2 <i>S</i> )-1-(4-fluorofenil)sulfonyl- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]azetidina-2-carboxamida	

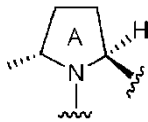
EE53. Un compuesto de la invención

en el que:



(1) el grupo A es: ;

EE54. Un compuesto de la invención en el que:



5 (1) el grupo A es: ;

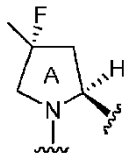
EE55. Un compuesto de la invención en el que:

(1) el grupo A es:

10

EE56. Un compuesto de la invención

en el que:

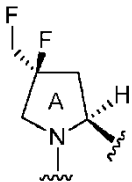


15 (1) el grupo A es: .

EE57. Un compuesto de la invención

en el que:

20

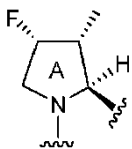


(1) el grupo A es: .

EE58. Un compuesto de la invención

en el que:

25

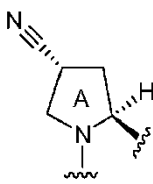


(1) el grupo A es: .

EE59. Un compuesto de la invención

en el que:

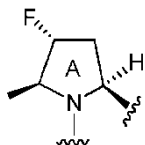
30



(1) el grupo A es: .

35 EE60. Un compuesto de la invención

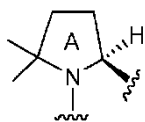
en el que:



(1) el grupo A es:

5 EE61. Un compuesto de la invención

en el que:



(1) el grupo A es:

10

Los compuestos de fórmula II pueden marcarse isotópicamente reemplazando uno o más átomos en los mismos por un átomo que tenga una masa atómica o número másico diferentes. Dichos compuestos marcados con isótopos (es decir, radiomarcados) de fórmula II se consideran dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula II incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como, pero sin limitación,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Estos compuestos marcados con isótopos serían útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción en los canales iónicos, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante en los canales iónicos, particularmente TRPA1. Determinados compuestos marcados con isótopos de fórmula I o II, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y la disponibilidad de medios de detección. Por ejemplo, un compuesto de fórmula II puede enriquecerse con un 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 o 99 por ciento de un isótopo dado.

15

20

25

La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas debidas a la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de las necesidades de dosificación.

30

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula II se pueden preparar, en general, mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos que se exponen a continuación, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

35

En otro modo de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula II y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40

Además de las formas salinas, se divulgan compuestos que están en forma de profármaco. Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados.

45

Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de un compuesto de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y *tert*-butilglicina.

50

55

También se divulgan tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la invención se puede derivatizar para dar una amida o un éster de alquilo. En otro ejemplo, los compuestos de la presente

invención que comprenden grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar para dar profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo tal como, pero sin limitación, un grupo de éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxicarbonilo, como se describe en Fleisher, D. *et al.*, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19: 115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, como son profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se engloba la derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, en los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, las funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Se describen profármacos de este tipo en *J. Med. Chem.*, (1996), 39:10. Los ejemplos más específicos incluyen el remplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcaniloxi (C<sub>1-6</sub>)metilo, 1-(alcaniloxi (C<sub>1-6</sub>))etilo, 1-metil-1-(alcaniloxi (C<sub>1-6</sub>))etilo, alcoxi (C<sub>1-6</sub>)carboniloximetilo, N-alcoxi (C<sub>1-6</sub>)carbonilaminometilo, succinilo, alcanilo (C<sub>1-6</sub>), alfa-aminoalcanilo (C<sub>1-4</sub>), arilalco y alfa-aminoalco o alfa-aminoalco-alfa-aminoalco, donde cada grupo alfa-aminoalco se selecciona independientemente de los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O-alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub> o glicosilo (el radical que resulta de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, véase, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs," de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora específicamente al presente documento por referencia.

Adicionalmente, se describen metabolitos de los compuestos de la invención. Como se usa en el presente documento, un "metabolito" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto específico o una sal del mismo. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado.

Los productos de metabolitos típicamente se identifican mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo, <sup>14</sup>C o <sup>3</sup>H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, más de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono o al hombre, dejando un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis por EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de metabolitos, siempre que no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la administración terapéutica de los compuestos de la invención.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén englobadas dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

### **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN**

Además de uno o más de los compuestos proporcionados anteriormente (incluyendo estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), la invención también proporciona composiciones y medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula II o un modo de realización del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención se pueden usar para inhibir selectivamente TRPA1 en pacientes (por ejemplo, humanos).

Se pretende que el término "composición", como se usa en el presente documento, englobe un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

En un modo de realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula II o un modo de realización del mismo, y sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro modo de realización, la invención proporciona la preparación de

composiciones (o medicamentos) que comprenden compuestos de la invención. Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran de manera compatible con la buena práctica médica. Los factores que se deben considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, el estado clínico del paciente concreto, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de la administración y otros factores conocidos por los médicos. La cantidad eficaz del compuesto que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de TRPA1 según se requiera para prevenir o tratar la enfermedad o trastorno no deseado, como por ejemplo, dolor. Por ejemplo, dicha cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales o el mamífero en conjunto.

En un ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, de forma alternativa, aproximadamente, por ejemplo, de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto utilizado de 0,3 a 15 mg/kg/día. La dosis diaria, en determinados modos de realización, se administra como una dosis diaria única o en dosis fraccionadas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. En el caso de un humano de 70 kg, la dosis diaria total será, en general, de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 1400 mg. Este régimen de administración se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparados farmacéuticos, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluyendo oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intracerebral, intraocular, intralesional o subcutánea.

Las composiciones que comprenden compuestos de fórmula II o un modo de realización de los mismos se formulan normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un diluyente, vehículo o excipiente. Los diluyentes, vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes de fabricación, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento). Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol fenólico, butílico o bencílico; alquilparabenos como metilparabeno o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Un principio farmacéutico activo de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I o II o un modo de realización del mismo) también puede estar atrapado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21.ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el propósito para los cuales se está aplicando un compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan, en general, en base a los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG

300), etc. y mezclas de los mismos. Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen

5 Se pueden preparar preparados de liberación sostenida de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula II o un modo de realización del mismo). Los ejemplos adecuados de preparados de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula II o un modo de realización del mismo, estando dichas matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de Estados Unidos n.º 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato (Sidman *et al.*, *Biopolymers* 22: 547, 1983), etileno-acetato de vinilo no degradable (Langer *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.* 15: 167, 1981), copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico (documento EP 133.988A). Las composiciones de liberación sostenida también incluyen compuestos atrapados en liposomas, que pueden prepararse por procedimientos conocidos *per se* (Epstein *et al.*, *Proc. Natl Acad Sci. U.S.A.* 82:3688, 1985; Hwang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77: 4030, 1980; patentes de Estados Unidos n.º 4.485.045 y 4.544.545; y el documento EP 102,324A). Generalmente, los liposomas son del tipo unilamelar pequeño (aproximadamente 200-800 Angstroms) en los que el contenido de lípidos es mayor de aproximadamente un 30 % en moles de colesterol, ajustándose la proporción seleccionada para el tratamiento óptimo.

20 En un ejemplo, se pueden formular compuestos de fórmula II o un modo de realización de los mismos mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero preferentemente varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula II (o un modo de realización del mismo) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, los compuestos de fórmula I o II o un modo de realización de los mismos son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

30 Se pueden preparar formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I o II o un modo de realización del mismo) adecuadas para la administración oral como unidades separadas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención.

35 Se pueden preparar comprimidos prensados comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir o ranurar y se formulan opcionalmente para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo desde los mismos.

45 Se pueden preparar comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires para uso oral. Se pueden preparar formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I o II o un modo de realización del mismo) destinadas para uso oral de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar un preparado de sabor agradable. Son aceptables comprimidos que contienen el principio activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y la adsorción en el tubo digestivo y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

60 Un ejemplo de una forma de administración oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 300 mg y 500 mg del compuesto de la invención combinado con aproximadamente 90-30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5-40 mg de croscarmelosa de sodio, aproximadamente 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y aproximadamente 1-10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo se mezclan primero entre sí y luego se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir en forma de comprimido utilizando un equipo convencional. Se puede preparar un ejemplo de una formulación de aerosol disolviendo el compuesto, por ejemplo, 5-400 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo, un tampón fosfato,



añadiendo un tonificador, por ejemplo una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, utilizando un filtro de 0,2 micrones, para eliminar las impurezas y los contaminantes.

5 Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el (los) principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, un 0,075 a un 20 % p/p. Cuando se formula en una pomada, el principio activo se puede emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. De forma alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

15 Para formulaciones tópicas, se desea administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención a la zona objetivo, por ejemplo, superficies de la piel, membranas mucosas y similares, que son adyacentes a las neuronas periféricas que se van a tratar. Esta cantidad variará, en general, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, dependiendo de la zona que se vaya a tratar, si el uso es diagnóstico, profiláctico o terapéutico, la intensidad de los síntomas y la naturaleza del vehículo tópico empleado. Un preparado tópico preferente es una pomada, en la que se usan de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg de principio activo por cm<sup>3</sup> de base de pomada. La composición farmacéutica se puede formular como composiciones transdérmicas o dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, un refuerzo, un reservorio de compuesto activo, una membrana de control, un recubrimiento y un adhesivo de contacto. Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar un suministro pulsátil continuo o a demanda de los compuestos de la presente invención, según se desee.

30 Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones en dosis unitarias preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria de la dosis unitaria, como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

35 Cuando la diana de unión está ubicada en el cerebro, determinados modos de realización de la invención proporcionan un compuesto de fórmula I o II (o un modo de realización del mismo) para atravesar la barrera hematoencefálica. Algunas enfermedades neurodegenerativas están asociadas con un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de modo que un compuesto de fórmula I o II (o un modo de realización del mismo) se puede introducir fácilmente en el cerebro. Cuando la barrera hematoencefálica permanece intacta, existen varios métodos conocidos en la técnica para transportar moléculas a través de ella, incluyendo, pero sin limitación, procedimientos físicos, procedimientos basados en lípidos y procedimientos basados en receptores y canales.

40 Los procedimientos físicos para transportar un compuesto de fórmula I o II (o un modo de realización del mismo) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, evitar la barrera hematoencefálica por completo o crear aberturas en la barrera hematoencefálica.

45 Los procedimientos para evitarla incluyen, pero sin limitación, inyección directa en el cerebro (véase, por ejemplo, Papanastassiou *et al.*, Gene Therapy 9: 398-406, 2002), infusión intersticial/administración mejorada por convección (véase, por ejemplo, Bobo *et al.*, Proc. Natl Acad Sci. U.S.A. 91: 2076-2080, 1994) e implante de un dispositivo de administración en el cerebro (véase, por ejemplo, Gill *et al.*, Nature Med. 9: 589-595, 2003; y Gliadel Wafers™, Guildford.

50 Pharmaceutical). Los procedimientos para crear aberturas en la barrera incluyen, pero sin limitación, ultrasonido (véase, por ejemplo, publicación de patente de EE. UU. n.º 2002/0038086), presión osmótica (por ejemplo, mediante la administración de manitol hipertónico (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, volúmenes 1 y 2, Plenum Press, NY, 1989)), y permeabilización mediante, por ejemplo, bradiquinina o permeabilizador A-7 (véase, por ejemplo, patentes de EE. UU. n.º 5.112.596, 5.268.164, 5.506.206 y 5.686.416).

55 Los procedimientos basados en lípidos para transportar un compuesto de fórmula II (o un modo de realización del mismo) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, encapsular un compuesto de fórmula II (o un modo de realización del mismo) en liposomas que se acoplan a fragmentos de unión a anticuerpos que se unen a receptores del endotelio vascular de la barrera hematoencefálica (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2002/0025313) y recubrir un compuesto de fórmula I o II (o un modo de realización del mismo) con partículas de lipoproteínas de baja densidad (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2004/0204354) o apolipoproteína E (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2004/0131692).

Los procedimientos basados en receptores y canales para transportar un compuesto de fórmula I o II (o un modo de realización del mismo) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, usar antagonistas de glucocorticoides para aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2002/0065259, 2003/0162695 y 2005/0124533); activar los canales de potasio (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2005/0089473), inhibir los transportadores de fármacos ABC (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2003/0073713); recubrir un compuesto de fórmula I o II (o un modo de realización del mismo) con una transferrina y modular la actividad de uno o más receptores de transferrina (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2003/0129186), y cationizar los anticuerpos (véase, por ejemplo, patente de EE. UU. n.º 5.004.697).

Para uso intracerebral, en determinados modos de realización, los compuestos se pueden administrar de forma continua por infusión al interior de los depósitos de líquido del SNC, aunque la inyección en bolo puede ser aceptable. Los inhibidores se pueden administrar en los ventrículos del cerebro o introducir de otra manera en el SNC o en el líquido cefalorraquídeo. La administración se puede realizar mediante el uso de un catéter permanente y un medio de administración continua, tal como una bomba, o se puede administrar por implante, por ejemplo, implante intracerebral de un vehículo de liberación sostenida. Más específicamente, los inhibidores se pueden inyectar a través de cánulas de implante crónico o por infusión crónica con la ayuda de minibombas osmóticas. Están disponibles bombas subcutáneas que suministran proteínas a través de un pequeño tubo a los ventrículos cerebrales. Las bombas altamente sofisticadas se pueden rellenar a través de la piel y se puede configurar su tasa de suministro sin intervención quirúrgica. Ejemplos de protocolos de administración y sistemas de administración adecuados que comprenden un dispositivo de bombeo subcutáneo o infusión intracerebroventricular continua a través de un sistema de administración de fármacos totalmente implantado son los utilizados para la administración de dopamina, agonistas dopaminérgicos y agonistas colinérgicos a pacientes con enfermedad de Alzheimer y en modelos animales de la enfermedad de Parkinson, como se describe en Harbaugh, J. *Neural Transm. Supl.* 24: 271, 1987; y DeYebenes *et al.*, *Mov. Disord.* 2: 143, 1987.

#### **INDICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO**

Se ha demostrado que los compuestos representativos de la invención modulan la actividad de TRPA1. En consecuencia, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades y afecciones mediadas por la actividad de TRPA1. Dichas enfermedades y afecciones incluyen, pero sin limitación, dolor (dolor agudo, crónico, inflamatorio o neuropático); picor o diversos trastornos inflamatorios; trastornos del oído interno; fiebre u otros trastornos de la termorregulación; disfunción traqueobronquial o diafragmática; trastornos gastrointestinales o de las vías urinarias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia; y trastornos asociados con la disminución del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC.

Se pueden administrar compuestos de la invención para tratar el dolor, incluyendo, pero sin limitación, el dolor neuropático e inflamatorio, entre otros. Determinados tipos de dolor se pueden considerar una enfermedad o trastorno, mientras que otros tipos se pueden considerar síntomas de diversas enfermedades o trastornos, y el dolor puede incluir diversas etiologías. Los tipos de ejemplos de dolor tratables con un agente modulador de TRPA1 de acuerdo con la invención incluyen el dolor asociado, originado o causado por: artrosis, trastornos del manguito de los rotadores, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide o artritis inflamatoria; véase, Barton *et al. Exp. Mol. Pathol.* 2006, 81(2), 166-170), fibromialgia, migraña y cefalea (por ejemplo, cefalea en racimos, cefalea sinusal o cefalea tensional; véase Goads de *Curr. Pain Headache Reports* 2004, 8, 393), sinusitis, mucositis oral, dolor de muelas, traumatismo dental, extracciones dentales, infecciones dentales, quemadura (Bolcskei *et al. Pain* 2005, 117 (3), 368-376), quemadura solar, dermatitis, psoriasis, eczema, picadura o mordedura de insectos, trastornos musculoesqueléticos, fracturas óseas, esguinces de ligamentos, fascitis plantar, costocondritis, tendinitis, bursitis, codo de tenista, codo de lanzador, tendinitis rotuliana, lesión por tensión repetitiva, síndrome miofascial, distensión muscular, miositis, trastorno de la articulación temporomandibular, amputación, dolor lumbar, lesión de la médula espinal, dolor de cuello, latigazo cervical, espasmos de la vejiga, trastornos del tubo digestivo, cistitis, cistitis intersticial, colecistitis, infección de las vías urinarias, cólico uretral, cólico renal, faringitis, herpes labial, estomatitis, otitis externa, otitis media (Chan *et al. Lancet*, 2003, 361, 385), síndrome de ardor bucal, mucositis, dolor esofágico, espasmos esofágicos, trastornos abdominales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pancreatitis, enteritis, trastorno del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, distensión del colon, constricción abdominal, diverticulosis, diverticulitis, gases intestinales, hemorroides, fisuras anales, trastornos anorrectales, prostatitis, epididimitis, dolor testicular, proctitis, dolor rectal, dilatación durante el parto, expulsivo, endometriosis, dismenorrea, dolor pélvico, vulvodinia, vaginitis, infecciones orolabiales y genitales (por ejemplo, herpes simple), pleuresía, pericarditis, dolor torácico no cardíaco, contusiones, abrasiones, incisión en la piel (Honore, P. *et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, 314, 410-21), dolor posoperatorio, neuropatía periférica, neuropatía central, neuropatía diabética, neuralgia herpética aguda, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, dolor facial atípico, radiculopatía, neuropatía asociada al VIH, lesiones nerviosas físicas, causalgia, distrofia simpática refleja, ciática, radiculopatía cervical, torácica o lumbar, plexopatía braquial, plexopatía lumbar, trastornos neurodegenerativos, neuralgia occipital, neuralgia intercostal, neuralgia supraorbital, neuralgia inguinal, meralgia parestésica, neuralgia genitofemoral, síndrome del túnel carpiano, neuroma de Morton, síndrome posmastectomía, síndrome postoracotomía, síndrome pospolio, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Raynaud, espasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal o variante), hiperalgesia visceral (Pomonis, J.D. *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 387; Walker, K.M. *et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304(1), 56-62), dolor

5 talámico, cáncer (por ejemplo, dolor causado por cáncer, incluyendo el sarcoma osteolítico, por el tratamiento del cáncer por radioterapia o quimioterapia, o por lesiones nerviosas u óseas asociadas con el cáncer). Menéndez, L. *et al.*, *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, H. *et al.* *Pain* 2005, 117, 19-29), o dolor por osteolisis (véase, Ghilardi, J.R. *et al.*, *J. Neurosci.* 2005, 25, 3126-31.), infección o enfermedad metabólica. Además, los compuestos se pueden usar para tratar indicaciones de dolor tales como dolor visceral, dolor ocular, dolor térmico, dolor dental, dolor inducido por capsaicina (así como otras afecciones sintomáticas inducidas por capsaicina tales como tos, lagrimeo y broncoespasmo).

10 Se pueden administrar compuestos de la invención para tratar el picor, que puede deberse a diversas causas, tales como trastornos dermatológicos o inflamatorios.

15 Se pueden administrar compuestos de la invención para tratar trastornos inflamatorios, incluyendo trastornos seleccionados del grupo que consiste en: trastornos renales o hepatobiliares, trastornos inmunitarios, reacciones a la medicación y afecciones desconocidas/idiopáticas. Los trastornos inflamatorios tratables con un agente de la invención incluyen, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Geppetti, P. *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y. *et al.*, *Lancet* 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S. *et al.*, *Neurogastroenterol. Motif.*, 2004, 16, 811), artrosis (Szabo, A. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 111-119), psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, miastenia gravis, esclerosis múltiple, esclerodermia, glomerulonefritis, pancreatitis, hepatitis inflamatoria, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, uveítis y manifestaciones cardiovasculares de inflamación, incluyendo aterosclerosis, miocarditis, pericarditis y vasculitis.

20 Se pueden administrar compuestos de la invención para tratar trastornos del oído interno. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, hiperacusia, acúfenos, hipersensibilidad vestibular y vértigo episódico.

25 Por ejemplo, se pueden administrar compuestos de la invención para tratar disfunciones traqueobronquiales y diafragmáticas, incluyendo, por ejemplo, respuestas inmunitarias relacionadas con el asma y la alergia (Agopian, N. *et al.*, *A.m. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 286, L563-72; Agopyan, N. *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 192, 21-35), tos (por ejemplo, tos aguda o crónica, o tos causada por irritación por enfermedad por reflujo gastroesofágico; véase Lalloo, U.G. *et al.*, *J. Appl. Physiol.* 1995, 79(4), 1082-7), broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema e hipo (hipo, singulto).

35 Se pueden administrar compuestos de la invención para tratar trastornos gastrointestinales y de las vías urinarias, tales como hiperactividad de la vejiga, hiperalgesia inflamatoria, hiperreflexia visceral de la vejiga urinaria, cistitis hemorrágica (Dinis, P. *et al.*, *J. Neurosci.*, 2004, 24, 11253-11263), cistitis intersticial (Sculptoreanu, A. *et al.*, *Neurosci Lett.*, 2005, 381, 42-46), enfermedad inflamatoria de la próstata, prostatitis (Sánchez, M. *et al.*, *Eur J Pharmacol.*, 2005, 515, 20-27), náuseas, vómitos, cólicos intestinales, distensión intestinal, espasmos de vejiga, tenesmo urinario, tenesmo rectal e incontinencia con tenesmo.

40 Se pueden administrar compuestos de la invención para tratar trastornos asociados con la disminución del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, traumatismo craneoencefálico, lesión medular, ictus tromboembólico o hemorrágico, accidentes isquémicos transitorios, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, paro cardíaco, estado epiléptico, asfixia perinatal, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

45 Se pueden administrar compuestos de la invención para tratar otras enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por la actividad de TRPA1, tales como: ansiedad; trastornos del aprendizaje o de la memoria; trastornos relacionados con los ojos (tales como glaucoma, pérdida de visión, aumento de la presión intraocular y conjuntivitis); calvicie (por ejemplo, estimulando el crecimiento del cabello); diabetes (incluyendo diabetes resistente a la insulina o afecciones diabéticas mediadas por sensibilidad o secreción de insulina); obesidad (por ejemplo, a través de la supresión del apetito); dispepsia; cólico biliar; cólico renal; síndrome de vejiga dolorosa; esófago inflamado; enfermedad de las vías respiratorias altas; incontinencia urinaria; cistitis aguda e intoxicaciones (tales como picaduras o mordeduras marinas, de serpientes o insectos, incluyendo las intoxicaciones por medusas, arañas o rayas).

50 Se administran compuestos de la invención para tratar el dolor (incluyendo, pero sin limitación, dolor agudo, crónico, neuropático e inflamatorio), artritis, picor, tos, asma o enfermedad inflamatoria intestinal.

55 Se describe un procedimiento para tratar el dolor neuropático o el dolor inflamatorio, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula II a un sujeto que lo necesite.

60 En otro modo de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para modular la actividad de TRPA1.

65 En otro modo de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento médico.

Se describe un procedimiento para tratar un trastorno respiratorio seleccionado de trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma, rinitis alérgica y broncoespasmo, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula II a un sujeto que lo necesite.

5 En otro modo de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno respiratorio.

Se describe un procedimiento para tratar un trastorno respiratorio en un mamífero (por ejemplo, un humano) que comprende administrar un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero.

10

Se describe un procedimiento para modular la actividad de TRPA1, que comprende poner en contacto TRPA1 con un compuesto de fórmula II o una sal del mismo.

15

En otro modo de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula II (por ejemplo, un compuesto como se describe en uno cualquiera de E1-E50, E1A-E33A, E1B-E24B, E1C-E29C, E1D-E26D, E1E-E33E, tabla 1, tabla 2, o EE1-EE67 anterior) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por la actividad de TRPA1. En aspectos de este modo de realización, la enfermedad o afección es dolor (incluyendo, pero sin limitación, dolor agudo, crónico, neuropático e inflamatorio), picor, un trastorno inflamatorio, un trastorno del oído interno, fiebre u otro trastorno de la termorregulación, disfunción traqueobronquial o diafragmática, un trastorno gastrointestinal o de las vías urinarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incontinencia o un trastorno asociado con una disminución del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC. En determinados aspectos de este modo de realización, en los que la enfermedad o afección es dolor (incluyendo, pero sin limitación, dolor agudo, crónico, neuropático e inflamatorio), artritis, picor, tos, asma, enfermedad inflamatoria intestinal o un trastorno del oído interno.

20

25

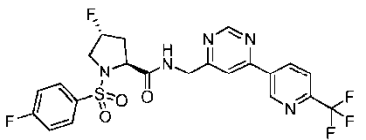
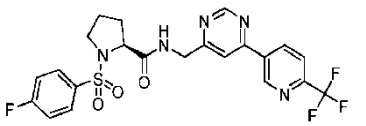
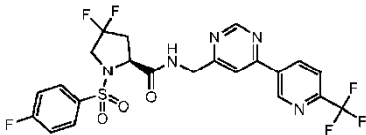
Se describe un procedimiento para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad de TRPA1 en un mamífero (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero. En determinados aspectos, la enfermedad o afección es dolor (incluyendo, pero sin limitación, dolor agudo, crónico, neuropático e inflamatorio), picor, un trastorno inflamatorio, un trastorno del oído interno, fiebre u otro trastorno de la termorregulación, disfunción traqueobronquial o diafragmática, trastorno gastrointestinal o de las vías urinarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incontinencia o un trastorno asociado con la disminución del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC. En determinados aspectos de este modo de realización, la enfermedad o afección es dolor (incluyendo, pero sin limitación, dolor agudo, crónico, neuropático e inflamatorio), artritis, picor, tos, asma, enfermedad inflamatoria intestinal o un trastorno del oído interno.

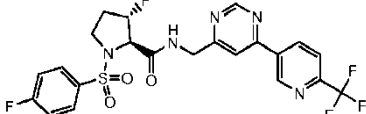
30

35

En un aspecto, los compuestos de la invención demuestran una estabilidad sorprendentemente superior en estudios farmacocinéticos (FC) *in vivo* en ratas respecto a compuestos relacionados. La monofluoración, específicamente en la posición 4 del anillo de prolina, mejora la estabilidad de los compuestos, de manera que los compuestos no se eliminan tan rápidamente de la sangre como otros compuestos relacionados. Por ejemplo, un compuesto monofluorado en la posición 3 de prolina, (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil) sulfonil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida, posee la estabilidad más alta (eliminación más lenta) con respecto a los compuestos difluorados, no fluorados y 3-fluorados relacionados como se muestra a continuación:

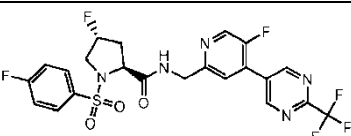
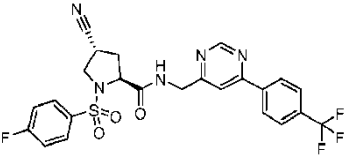
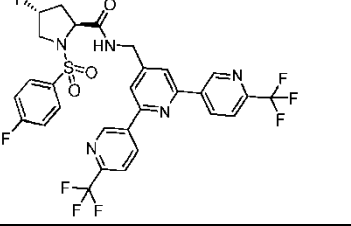
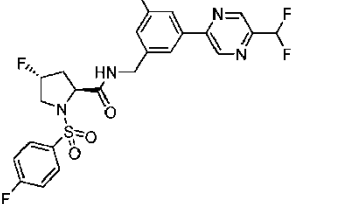
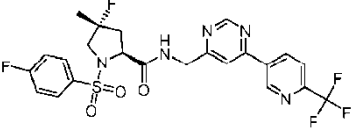
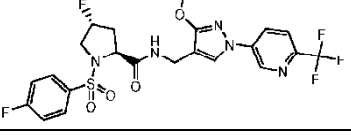
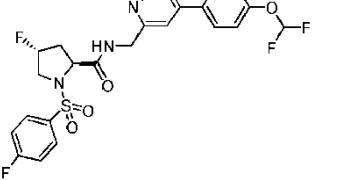
40

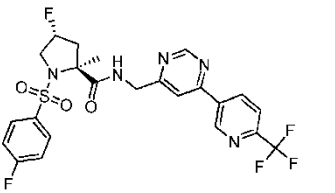
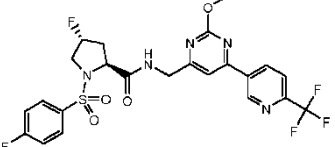
Estructura	Nombre	FC de Clp en ratas (ml/min/kg)
	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	15
	(2 <i>S</i> )-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	98
	(2 <i>S</i> )-4,4-difluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	30

	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	101
---	--	-----

Otros compuestos representativos, acordes al alcance de la presente invención, demuestran una estabilidad FC mejorada sorprendentemente similar a la de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida, que se muestra a continuación:

5

Estructura	Nombre	FC de Clp en ratas (ml/min/kg)
	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl- <i>N</i> -[[5-fluoro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	5,9
	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-ciano-1-(4-fluorofenil)sulfonyl- <i>N</i> -[[6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	7,6
	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[2,6-bis[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida	9,1
	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[3-[5-(difluorometil)pirazin-2-il]-5-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida	9,9
	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-4-metil- <i>N</i> -[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	11,3
	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl- <i>N</i> -[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida	13
	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )- <i>N</i> -[[6-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida	13,2

	<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-2-metil-<i>N</i>-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida</p>	<p>15</p>
	<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-<i>N</i>-[[2-metoxi-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida</p>	<p>16,5</p>

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

- 5 Los compuestos de la invención pueden combinarse de manera útil con uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más de otros agentes terapéuticos o en cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por canales de iones. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar de manera simultánea, secuencial o por separado en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo, pero sin limitación:
- 10
- analgésicos opiáceos, por ejemplo, morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfanol, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmefeno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, petidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- 15
- analgésicos no opiáceos, por ejemplo, paracetamol, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico);
- 20
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina y zomepiraco;
- 25
- anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentina y pregabalina;
- 30
- antidepresivos tales como antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;
  - inhibidores selectivos de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib y lumiracoxib;
- 35
- alfa-adrenérgicos, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
  - sedantes barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal y tiopental;
- 40
- antagonista de la taquicinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, ( $\square R$ , 9*R*)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7*H*-[1,4]diazocino[2,1-*g*][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2*R*, 3*S*]-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilfenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2*S*, 3*S*);
  - analgésicos de anilina, en particular paracetamol;
- 45
- inhibidores de la recaptación de serotonina, por ejemplo, paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabolito desmetilfluoxetina), metabolito desmetilsertralina, 3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito del citalopram, desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;

## ES 2 713 323 T3

- inhibidores de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), por ejemplo, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina, y neurolépticos sedantes/ansiolíticos venlafaxina duloxetina ;
- 5
- inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, tales como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- 10
- inhibidores de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
  - antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> tal como ondansetrón;
  - antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR);
- 15
- anestésico local tal como mexiletina y lidocaína;
  - corticosteroides tal como dexametasona;
- 20
- antiarrítmicos, por ejemplo, mexiletina y fenitoína;
  - antagonistas muscarínicos, por ejemplo, tolterodina, propiverina, cloruro de tropisio t, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- 25
- canabinoides;
  - agonistas del receptor vanilloide (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonistas (por ejemplo, capsazepina);
  - sedantes, por ejemplo, glutetimida, meprobamato, metacualona y dicloralfenazona;
- 30
- ansiolíticos tales como benzodiazepinas,
  - antidepresivos tal como mirtazapina,
- 35
- agentes tópicos (por ejemplo, lidocaína, capsacina y resiniferatoxina);
  - relajantes musculares tales como benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfenadina;
- 40
- antihistamínicos o antagonistas de H<sub>1</sub>;
  - antagonistas del receptor de NMDA;
  - agonistas/antagonistas del receptor 5-HT;
- 45
- inhibidores de PDEV;
  - Tramadol®;
- 50
- analgésicos colinérgicos (nicotínicos);
  - ligandos de alfa-2-delta;
  - antagonistas de la prostaglandina subtipo E<sub>2</sub>;
- 55
- antagonistas de leucotrieno B<sub>4</sub>;
  - inhibidores de la 5-lipoxigenasa; y
- 60
- antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>.

Como se usa en el presente documento, "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto deje claro lo contrario, "combinación" puede incluir el suministro simultáneo o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto deje claro lo contrario, "combinación" puede incluir formas farmacéuticas de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto deje claro lo contrario, "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto deje claro lo contrario, "combinación" puede incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas farmacéuticas, las vías de administración y las composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, las descritas en el presente documento.

En otro modo de realización, se proporciona una invención como se describe anteriormente en el presente documento.

#### Preparación general de compuestos de fórmula II

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles, en general, a través de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1-40.

Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos procedimientos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden hacer distintas modificaciones a estos esquemas de reacciones de síntesis y que se sugerirán a un experto en la técnica habiendo tenido que se haya referido a la divulgación contenida en esta solicitud.

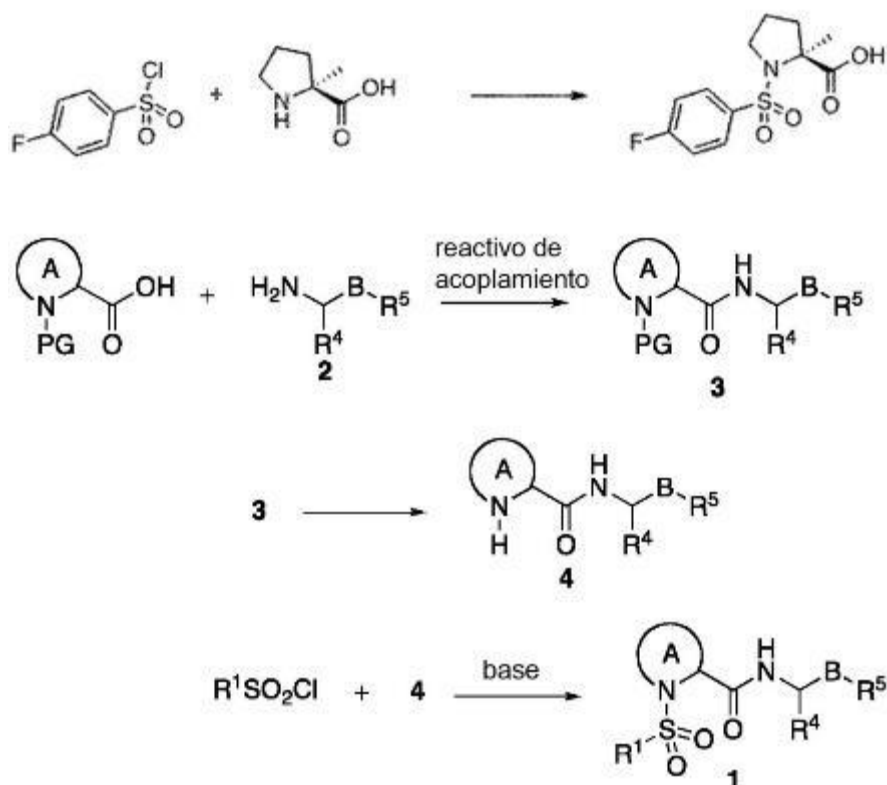
Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis se pueden aislar y purificar, si se desea, utilizando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan preferentemente en atmósfera inerte a presión atmosférica a un intervalo de temperatura de reacción de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, y lo más preferentemente y convenientemente a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

Se pueden preparar compuestos de la invención de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En un aspecto, se pueden preparar compuestos de la invención como se describe en los esquemas 1-4 del presente documento. En los esquemas 1-4, las variables A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>z1</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado según se define para fórmula I o II. R es un grupo no interferente y Hal representa halógeno.

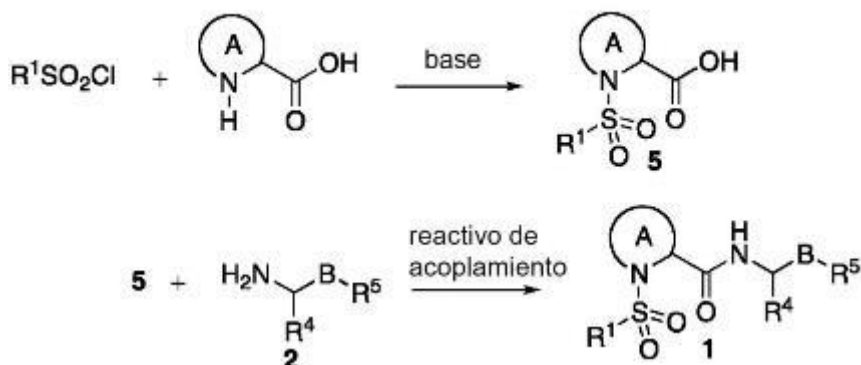


Esquema 1



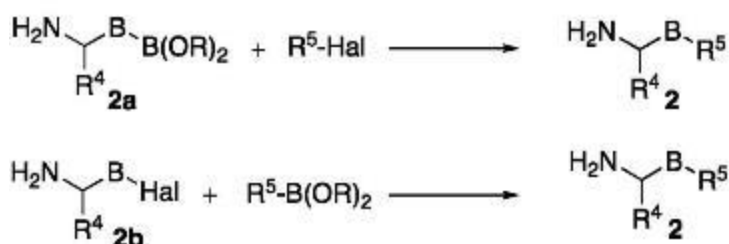
De acuerdo con el esquema 1, un ácido carboxílico sustituido con N-PG, donde la amina puede protegerse utilizando grupos protectores (PG) bien conocidos como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3.<sup>a</sup> edición, John Wiley and Sons, N.Y. 1999], se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula 2 para producir una amida de fórmula 3. Esta transformación está bien documentada en la bibliografía química y es conocida por los expertos en la técnica. Se produce en diversas condiciones de reacción, por ejemplo, el ácido carboxílico y la amina se pueden combinar en un disolvente aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida y se pueden tratar con cualquier número de reactivos de acoplamiento peptídico tales como hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. Se pueden comprar una gran variedad y número de ácidos carboxílicos sustituidos con N-PG de fuentes comerciales. Los ejemplos incluyen ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilazetidina-2-carboxílico y ácido (2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico. El compañero de acoplamiento de amina de fórmula 2 del esquema 1 se puede comprar o sintetizar a partir de los procedimientos descritos en el esquema 3. Después se puede sintetizar un intermedio de fórmula 4 por distintos procedimientos bien establecidos. Por ejemplo, un intermedio de fórmula 3 se puede tratar con ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético u otro reactivo para proporcionar un intermedio de fórmula 4. Después, un intermedio de fórmula 4 se puede acoplar con cloruro de sulfonylo sustituido en R<sup>1</sup> por distintos procedimientos bien establecidos para producir compuestos de fórmula 1. Por ejemplo, el cloruro de sulfonylo y la amina se pueden combinar en un disolvente aprótico tal como diclorometano y se pueden tratar con un exceso de base, tal como trietilamina o carbonato de potasio. Se pueden obtener numerosos cloruros de sulfonylo de fuentes comerciales que incluyen cloruro de bencenosulfonylo, cloruro de 4-fluorobencenosulfonylo, cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonylo, cloruro de piridina-3-sulfonylo, cloruro de 2-cloropiridina-5-sulfonylo, cloruro de 3-cianobencenosulfonylo y cloruro de 2-tiazolsulfonylo.

Esquema 2



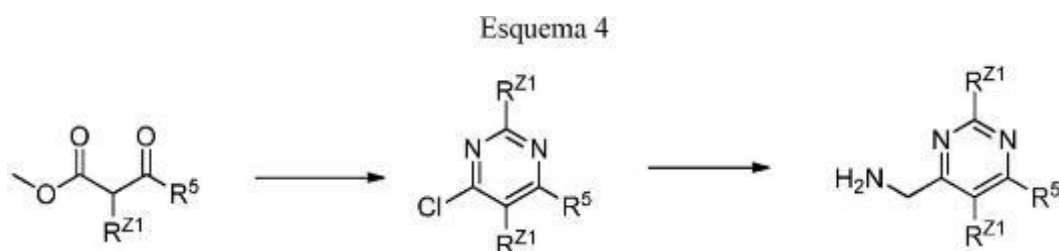
De forma alternativa, se pueden preparar compuestos de la invención de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema 2. De acuerdo con el esquema 2, se pueden preparar fácilmente sulfonamidas de fórmula **5** de acuerdo con procedimientos bien establecidos combinando cloruros de sulfonilo que contienen  $R^1$  con aminoácidos. Por ejemplo, se puede añadir cloruro de sulfonilo a una solución del aminoácido y una base orgánica tal como trietilamina en un disolvente aprótico polar, tal como THF. De forma alternativa, los reactivos pueden combinarse en un disolvente moderadamente básico tal como piridina. Se puede comprar una gran variedad y cantidad de aminoácidos de fuentes comerciales. Después, un intermedio de fórmula **5** se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula **2**. Esta transformación está bien documentada en la bibliografía química y es conocida por los expertos en la técnica. Se produce en diversas condiciones de reacción, por ejemplo, el ácido carboxílico y la amina se pueden combinar en un disolvente aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida y se pueden tratar con cualquier número de reactivos de acoplamiento peptídico tales como hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio.

Esquema 3



Como se muestra en el esquema 3, se pueden sintetizar intermedios de la estructura general **2** por procedimientos bien establecidos. Por ejemplo, el enlace entre el anillo aromático central y  $R^5$  se puede crear mediante una serie de procedimientos de acoplamiento catalizados por metal eficientes, tal como el procedimiento que se conoce como acoplamiento de Suzuki. Según este esquema, cualquiera de los dos grupos que se va a enlazar puede ser ácido borónico o éster o halógeno/pseudo-halógeno. El otro compañero de acoplamiento sería entonces halógeno/pseudo-halógeno o ácido/éster borónico respectivamente. Las condiciones para realizar este acoplamiento incluyen calentar el ácido borónico y el haluro de arilo en una mezcla de disolventes polares, tal como dioxano/agua, en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como trietilamina o carbonato de potasio, y usar un catalizador de paladio, tal como *tetrakis*[trifenilfosfina]paladio o acetato de paladio (II).

Numerosos materiales de partida de fórmula **2a** y **2b** se pueden comprar comercialmente. Por ejemplo, 2-cloro-6-(trifluorometoxi)-4-piridinametanamina, clorhidrato de 2-bromo-4-piridinametanamina, (3,6-dicloropiridazin-4-il)metanamina, 4-aminometil-6-cloropirimidina, clorhidrato de ácido (3-aminometilfenil)borónico, HCl de ácido 5-(aminometil)-2-fluorofenilborónico, ácido [5-(aminometil)-2-metilfenil]borónico, (5-bromopiridin-3-il)metanamina, 3-(aminometil)-5-bromopiridin-2-ol, clorhidrato de (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-metanamina, (4-bromopiridin-2-il)metanamina, (4-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina, 2-bromo-4-piridinetilamina, (2-bromo-5-cloropiridin-4-il)metanamina.



Como se muestra en el esquema 4, se pueden preparar compuestos de la invención en los que B es pirimidinilo mediante procedimientos conocidos para sintetizar pirimidinas. Por ejemplo, se pueden preparar mediante un procedimiento descrito en el esquema 4 en el que un arilcetoéster se hace reaccionar con una amidina o un equivalente apropiado para dar 4-arilpirimidinonas, en el que  $R^{Z1}$  y  $R^5$  tienen valores descritos en el presente documento para compuestos de fórmula I y II. Este intermedio se podría luego clorar en condiciones establecidas, tal como calentamiento en oxiclورو de fósforo. El cloruro se podría luego convertir en el nitrilo por varios procedimientos bien conocidos y luego reducirse al grupo aminometilo. Por ejemplo, la cloropirimidina se podría calentar con cianuro de potasio en un disolvente polar tal como DMSO para producir cianopirimidina. De forma alternativa, la cloropirimidina se podría tratar con cianuro de zinc y una cantidad catalítica de un catalizador de metal de transición tal como *tetrakis*[trifenilfosfina]paladio en un disolvente polar tal como *N*-metilpirrolidina o THF. El nitrilo podría reducirse posteriormente disolviéndolo en un disolvente polar tal como etanol y tratarse con una cantidad catalítica de catalizador de metal tal como paladio sobre carbono y agitarse en atmósfera o presión de hidrógeno, por ejemplo, 60 psi.

### EJEMPLOS

Aunque en el presente documento se representan y describen algunos modos de realización ejemplares, los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando materiales de partida apropiados de acuerdo con los procedimientos descritos en general en el presente documento y/o mediante procedimientos disponibles para un experto en la técnica.

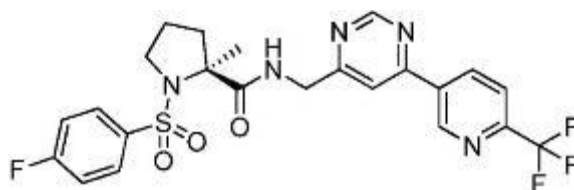
Los intermedios y los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida y/o mediante HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución) preparativa de fase inversa y/o mediante cromatografía de fluidos supercríticos. A menos que se indique lo contrario, la cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo utilizando cartuchos de gel de sílice preenvasados ISCO o SiliCycle en un instrumento de cromatografía CombiFlash ISCO<sup>®</sup> (de Teledyne Isco, Inc.). La HPLC preparativa de fase inversa se realizó utilizando una (1) columna Polaris C-18 5  $\mu$ M (50 x 21 mm), o (2) columna XBridge Prep C-18 OBD 5  $\mu$ M (19 x 150 mm). La cromatografía de fluidos supercríticos se llevó a cabo utilizando columnas empaquetadas de Chiral Technologies, Chiralpak AD, Chiralpak AS, Chiralpak IA, Chiralpak IB, Chiralpak IC, Chiralcel OD o Chiralcel OJ con dimensiones de columna tales como (1) 4,6 cm x 5 cm, 3  $\mu$ M, (2) 4,6 cm x 5 cm, 5  $\mu$ M, o (3) 15 cm x 21,2 mm, 5  $\mu$ M.

La espectrometría de masas (EM) se realizó utilizando un (1) espectrómetro de masas Sciex 15 en modo ES+, o (2) un espectrómetro de masas Shimadzu LCMS 2020 en modo IES+. En general, los datos de los espectros de masas solo indican los iones precursores a menos que se indique lo contrario. Los datos de EM o EMAR se proporcionan para un intermedio o compuesto particular donde se indique.

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó utilizando un (1) espectrómetro de RMN Bruker AV III 300, (2) espectrómetro de RMN Bruker AV III 400, o (3) espectrómetro de RMN Bruker AV III 500, y con referencia a tetrametilsilano. Los datos de RMN se proporcionan para un intermedio o compuesto particular donde se indique.

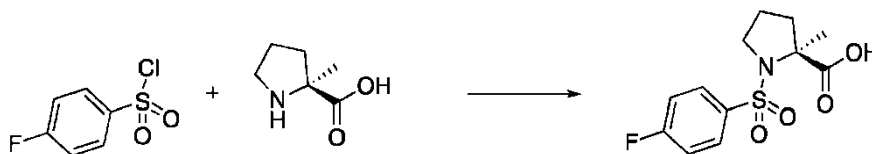
Todas las reacciones en las que participan reactivos sensibles al aire se realizaron en atmósfera inerte. Los reactivos se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales, a menos que se indique lo contrario.

**Ejemplo 1: Preparación de (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



(S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida

**Etapa 1:** Preparación de ácido (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico.



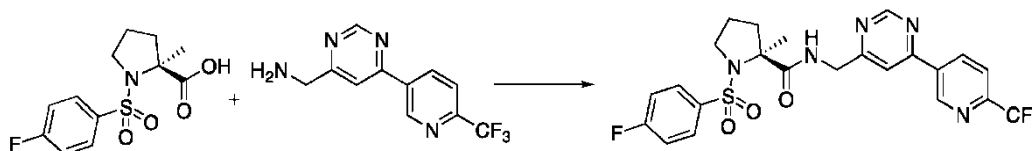
5

10

Una mezcla de ácido (S)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (0,1 g, 0,77 mmol), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (0,16 g, 0,81 mmol) y NaOH 10 N (1,5 ml, 15 mmol) en THF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se acidificó con HCl 3 N (pH 2-3) y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico en bruto en forma de un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Etapa 2:** Preparación de (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.

15



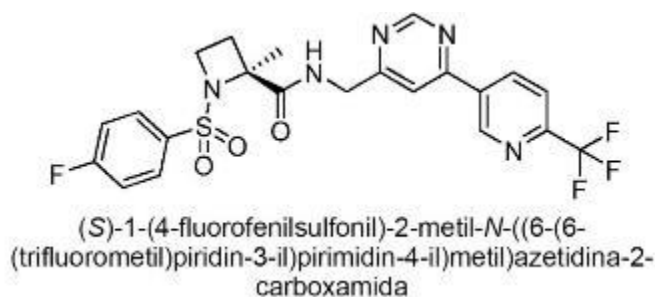
20

25

Una mezcla de ácido (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico en bruto (0,043 g, 0,15 mmol), (6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanamina (0,046 mg, 0,18 mmol), EDC (0,057 mg, 0,3 mmol), HOAt (0,042 mg, 0,3 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,063 ml, 0,45 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (37 mg, 9 %, dos etapas): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,47 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,29 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,78 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz, 1H), 8,62 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 4,61 (dd,  $J = 17,4, 6,3$  Hz, 1H), 4,41 (dd,  $J = 17,4, 5,4$  Hz, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).

**Ejemplo 2:** Preparación de (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)azetidina-2-carboxamida.

30



**Etapa 1:** Preparación de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.

35

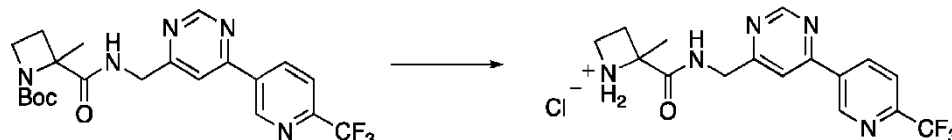


40

Una mezcla de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilazetidina-2-carboxílico (0,1 g, 0,51 mmol), (6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanamina (0,13 mg, 0,51 mmol),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,17 ml, 0,98 mmol), PyAOP (0,29 mg, 0,54 mmol) y 4-DMAP (0,006 mg, 0,05 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) se filtraron, se hicieron pasar a través de un tapón de gel de sílice lavando con EtOAc y se

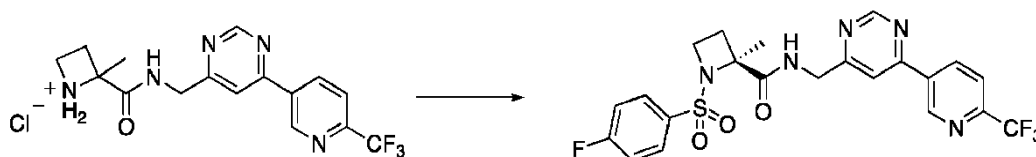
concentraron para proporcionar 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Etapa 2:** Preparación de cloruro de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidinio.



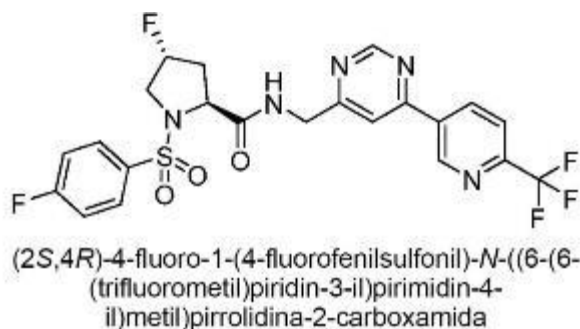
A una solución de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (0,22 g, 0,49 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidinio en forma de una sal en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Etapa 3:** Preparación de (*S*)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)azetidina-2-carboxamida.

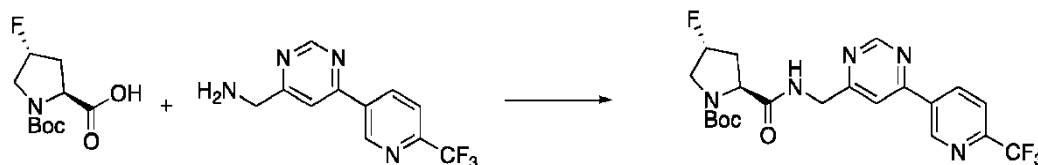


Una mezcla de cloruro de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidinio en bruto (0,085 g, 0,22 mmol), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (0,047 mg, 0,24 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,15 ml, 1,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante CFS quiral para dar el compuesto del título (22 mg) en forma del isómero de elución más lenta: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,48 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,32 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,79 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz, 1H), 8,74 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 2H), 4,66 (dd,  $J = 17,4, 6,4$  Hz, 1H), 4,49 (dd,  $J = 17,4, 5,4$  Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).

**Ejemplo 3:** Preparación de (*2S,4R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.

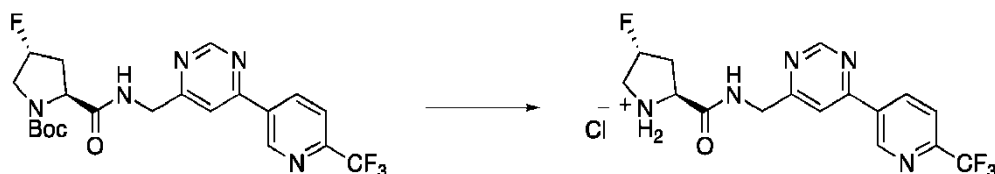


**Etapa 1:** Preparación de (*2S,4R*)-4-fluoro-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.



Se preparó (*2S,4R*)-4-fluoro-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (*2S,4R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico.

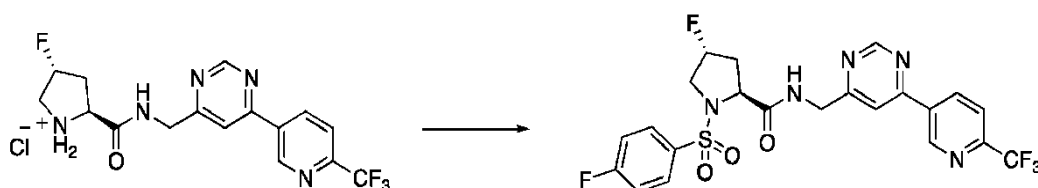
**Etapa 2:** Preparación de cloruro de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidinoil)pirrolidino.



5

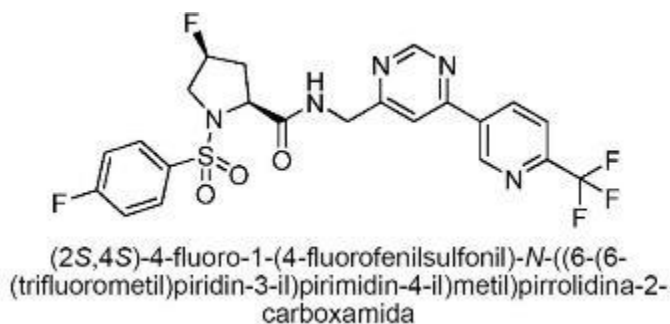
Se preparó (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2.

**Etapa 3:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 3 (29 mg): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,48 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,30 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 9,11 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,79 (dd,  $J = 8,3$ , 1,7 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,47 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,21 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 4,25 (dd,  $J = 9,8$ , 7,2 Hz, 1H), 3,79-3,60 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,25-2,04 (m, 1H).

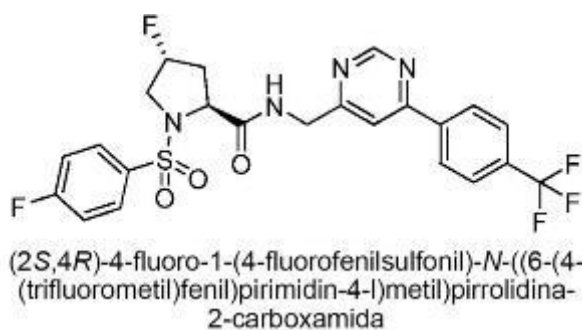
**Ejemplo 4:** Preparación de (2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1 usando ácido (2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y el ejemplo 2, etapas 2 y 3 (37 mg): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,43 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,28 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,89 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,75 (dd,  $J = 8,1$ , 1,8 Hz, 1H), 8,14-8,01 (m, 4H), 7,55-7,43 (m, 2H), 5,26 (dt,  $J = 53,3$ , 3,7 Hz, 1H), 4,61-4,44 (m, 2H), 4,39 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 3,81 (dd,  $J = 22,4$ , 12,2 Hz, 1H), 3,45 (ddd,  $J = 36,0$ , 12,3, 3,8 Hz, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,07-1,85 (m, 1H).

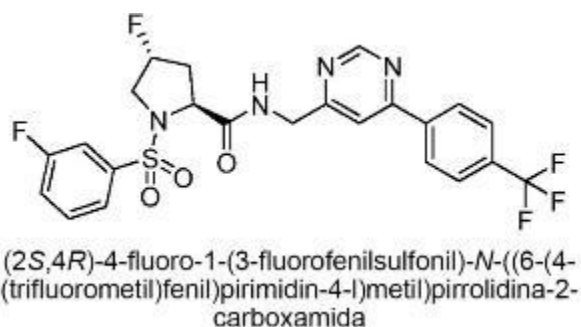
30

**Ejemplo 5:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



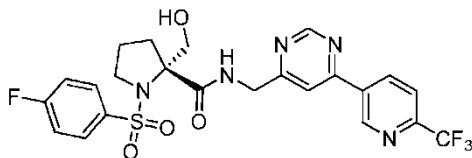
El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metanamina, y el ejemplo 2, etapas 2 y 3 (107 mg): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (s, 1H), 9,11 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,88 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,47 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 5,21 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,51 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,78-3,59 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 1H).

**Ejemplo 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(3-fluorofenilsulfonil)-*N*-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

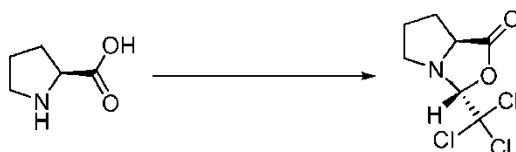


El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metanamina, el ejemplo 2, etapa 2 y el ejemplo 2, etapa 3, usando cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (108 mg): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 9,13 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 5,22 (d,  $J = 52,3$  Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,31 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,83-3,58 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 1H).

**Ejemplo 7: Preparación de (*R*)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-(hidroximetil)-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

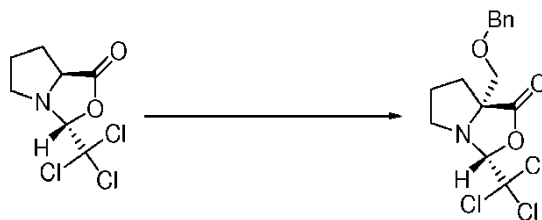


**Etapa 1:** Preparación de (3*R*,7*aS*)-3-(triclorometil)-tetrahidropirrol[1,2-*c*]oxazol-1(3*H*)-ona.



Una solución de ácido (2*S*)-pirrolidina-2-carboxílico (5,8 g, 50,38 mmol), 2,2,2-tricloroacetaldehído (12,4 g, 84,13 mmol) en cloroformo (100 ml) se agitó durante 18 h a 75 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se lavó con agua (2 veces) y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se recristalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (6,2 g, 50 %) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 2:** Preparación de (3*R*,7*aR*)-7*a*-(benciloximetil)-3-(triclorometil)-tetrahidropirrol[1,2-*c*]oxazol-1(3*H*)-ona.



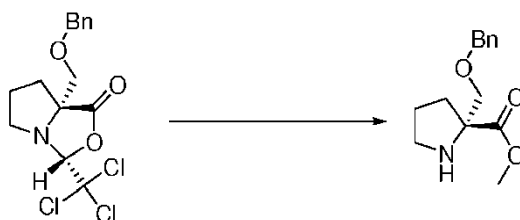
Se le añadió *n*-BuLi (36 ml, 90 mmol) gota a gota a una solución de diisopropilamina (9,1 g, 89,93 mmol) en THF (60 ml) con agitación a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min a 0 °C. La

solución resultante se añadió gota a gota a una solución de (3*R*,7*aS*)-3-(triclorometil)-hexahidropirrol[1,2-*c*][1,3]oxazol-1-ona (14,6 g, 59,71 mmol) en THF (100 ml) durante 30 min a -78 °C y se agitó durante otros 30 min a -78 °C. Después, se añadió gota a gota [(clorometoxi)metil]benceno (14,1 g, 90,03 mmol). La solución resultante se agitó durante otras 2 h a -40 °C y se inactivó añadiendo agua (150 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y se separó. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (10 g, 38 %) en forma de un aceite amarillo claro.

5

Etapa 3: Preparación de 2-(benciloximetil)pirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-metilo.

10



15

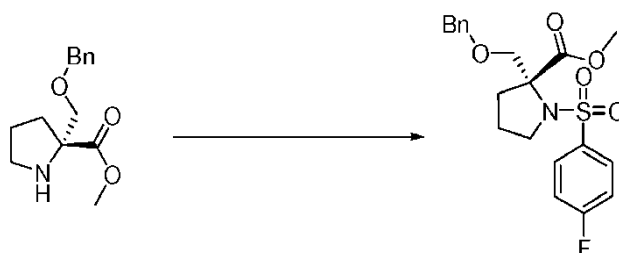
20

Se le añadió metóxido sódico (890 mg, 16,47 mmol) en porciones a una solución de (3*R*,7*aR*)-7*a*-[(benciloxi)metil]-3-(triclorometil)-hexahidropirrol[1,2-*c*][1,3]oxazol-1-ona (10 g, 27,42 mmol) en metanol (100 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se le añadió cloruro de acetilo (38 ml, 532,50 mmol) gota a gota con agitación durante 1 h a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar durante otras 24 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (5,85 g, 86 %) en forma de un aceite rojo claro.

Etapa 4: Preparación de 2-(benciloximetil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-metilo.

25

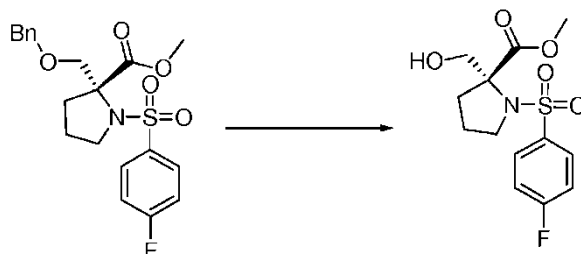
30



Se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (6,8 g, 34,94 mmol) gota a gota a una solución de (2*R*)-2-[(benciloxi)metil]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (5,8 g, 23,26 mmol), DIPEA (9 g, 69,64 mmol), 4-dimetilaminopiridina (280 mg, 2,29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml), se lavó con HCl 2 N (2 veces) y salmuera. La mezcla se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,3 g, 88 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 5: Preparación de 1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-(hidroximetil)pirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-metilo.

35



40

Una mezcla de (2*R*)-2-[(benciloxi)metil]-1-(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (510 mg, 1,3 mmol), 10 % de paladio sobre carbono (100 mg) en metanol (30 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de un aceite amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

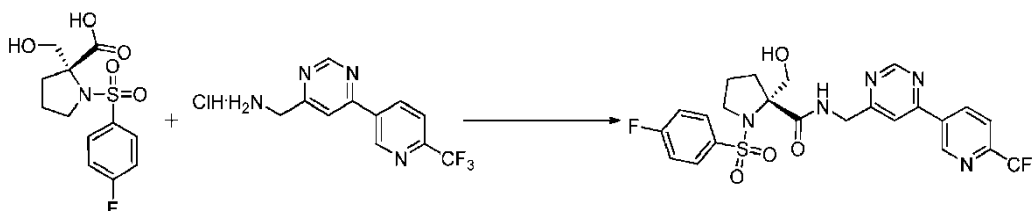
Etapa 6: Preparación de ácido (*R*)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-(hidroximetil)pirrolidina-2-carboxílico.





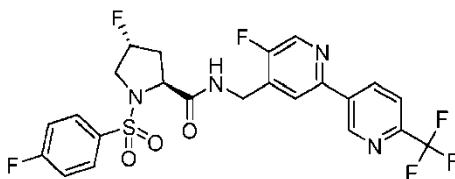
5 Una mezcla de (2R)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-(hidroximetil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,13 mmol), LiOH (30 mg, 1,25 mmol) en metanol (1 ml), agua (1 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La solución se acidificó (pH~5) con HCl 2 N y se concentró a presión reducida. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de jarabe amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 **Etapa 7:** Preparación de (2R)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-(hidroximetil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.

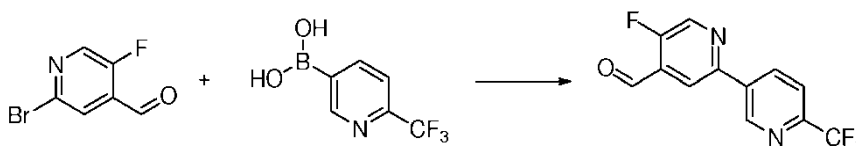


15 Una solución de ácido (2R)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-(hidroximetil)pirrolidina-2-carboxílico (40 mg, 0,13 mmol), HATU (62,7 mg, 0,16 mmol), DIPEA (57 mg, 0,44 mmol) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (32 mg, 0,11 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 veces), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (70 mg) se purificó mediante HPLC preparativa a pH alto para dar el compuesto del título (24,7 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,47 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,53-3,52 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 3H).

25 **Ejemplo 8: Preparación de (2S, 4R)-4-fluoro-N-((5-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**

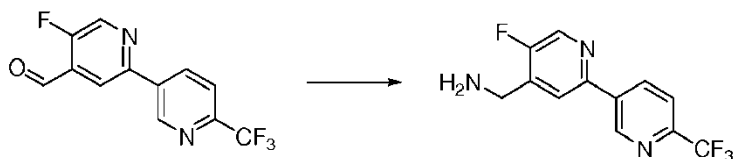


30 **Etapa 1:** Preparación de 5-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-4-carbaldehído.



35 Una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina-4-carbaldehído (300 mg, 1,47 mmol), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (420 mg, 2,20 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mg, 0,07 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,44 g, 0,09 mmol) en agua (2 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se agitó toda la noche a 90 °C en un baño de aceite en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces) y se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (12:88) para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

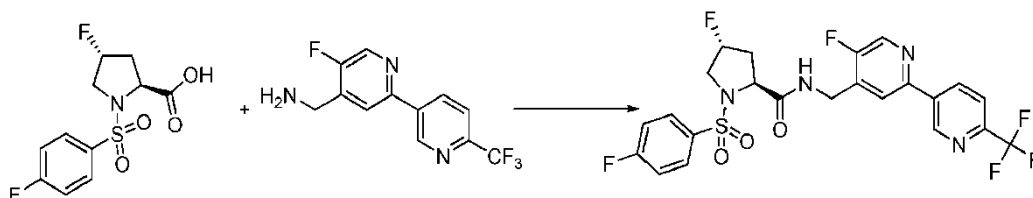
40 **Etapa 2:** Preparación de (5-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metanamina.



Una mezcla de 5-fluoro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-4-carbaldehído (363 mg, 1,34 mmol),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (187 mg, 2,69 mmol) en etanol (15 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. Después, se le añadió HCl concentrado (0,08 ml, 36 %), Pd/C (300 mg, 10 %) y la mezcla de reacción se agitó durante 50 min a 25 °C en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y se ajustó a pH ~7-8 con  $\text{NaHCO}_3$  5 N, se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (300 mg) en forma de un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Etapa 3:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.

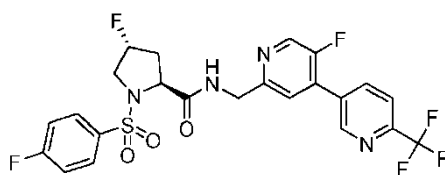
15



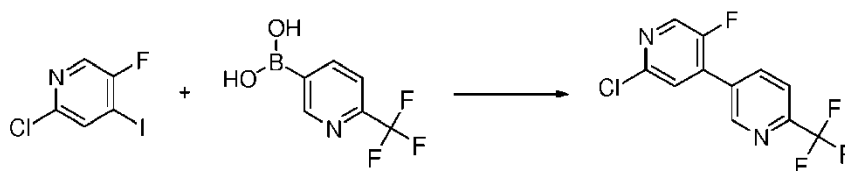
Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (129 mg, 0,44 mmol), HATU (169 mg, 0,44 mmol), DIPEA (143 mg, 1,11 mmol), [5-fluoro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metanamina (100 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (6:4). El producto en bruto se recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (67 mg) en forma de un sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,16 (d,  $J = 54$  Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,32-2,06 (m, 1H).

**Ejemplo 9:** Preparación de (2*S*, 4*R*)-4-fluoro-*N*-((5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.

30



**Etapa 1:** Preparación de 2'-cloro-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina

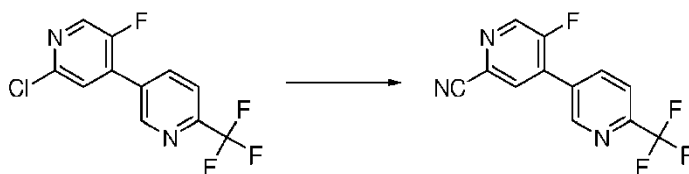


35

Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (2,57 g, 9,98 mmol), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (2,00 g, 10,48 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (407,63 mg, 0,50 mmol), carbonato de sodio (2,12 g, 20,00 mmol) en agua (10 ml) y tolueno (25 ml) se agitó durante toda la noche a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con diclorometano ( $2 \times 100$  ml) y se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (2,31 g) en forma de un aceite incoloro.

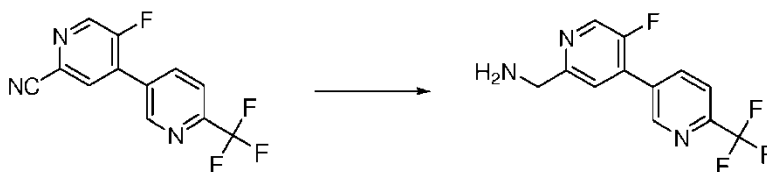
**Etapa 2:** Preparación de 5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carbonitrilo.

45



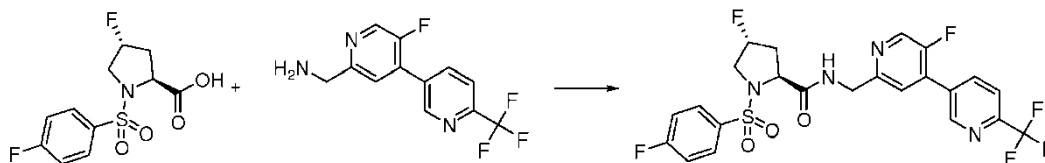
Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina (1 g, 3,62 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (187 mg, 0,18 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (254 mg, 2,16 mmol), DPPF (200 mg, 0,36 mmol) y Zn (24 mg, 0,37 mmol) en DMA (10 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (860 mg) en forma de un sólido amarillo.

10 **Etapas 3:** Preparación de (5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il)metanamina.



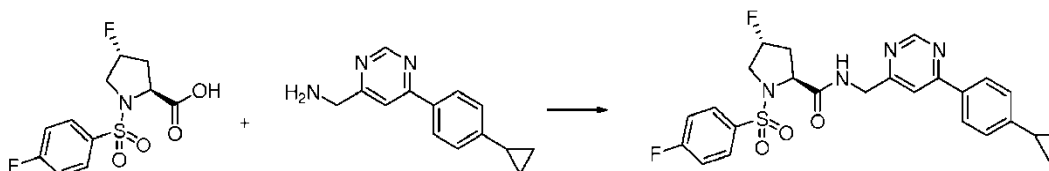
15 Una mezcla de 5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (250 mg, 0,94 mmol), Ni Raney (100 mg, 1,17 mmol) en metanol (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (250 mg) en forma de un aceite marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 **Etapas 4:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.



25 Una mezcla de [5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (141 mg, 0,52 mmol), HATU (231 mg, 0,61 mmol), DIPEA (157 mg, 1,21 mmol), ácido (3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-3-carboxílico (110 mg, 0,38 mmol) en DMF (5 ml) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32,4 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 8,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 5,16 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 4,74-4,56 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 1H).

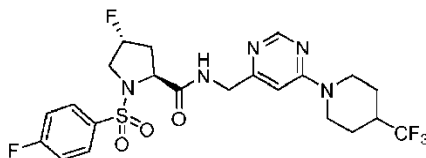
35 **Ejemplo 10:** Preparación de (2*S*, 4*R*)-*N*-((6-(4-ciclopropilfenil)pirimidin-4-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.



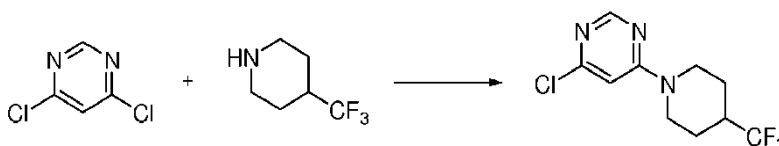
40 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (155,2 mg, 0,53 mmol), HATU (253,3 mg, 0,67 mmol), DIPEA (172 mg, 1,33 mmol), [6-(4-ciclopropilfenil)pirimidin-4-il]metanamina (100 mg, 0,44 mmol) en DMF (5 ml) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces) y se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32,4 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,04 (d,

$J = 8$  Hz, 3H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 5,06 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,48 (dd,  $J = 17,6$ , 8,8 Hz, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 0,92-0,90 (m, 2H), 0,65-0,63 (m, 2H).

5 **Ejemplo 11: Preparación de (2S, 4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

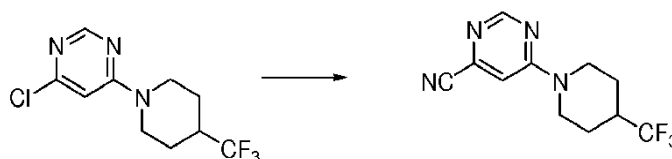


10 **Etapa 1: Preparación de 4-cloro-6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidina.**



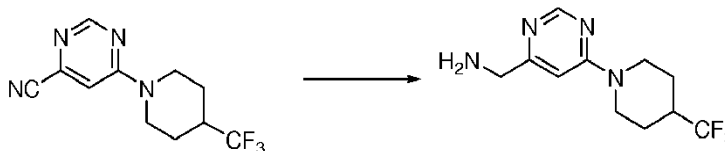
15 Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (2 g, 13,42 mmol), DIPEA (0,65 ml, 3,93 mmol), 4-(trifluorometil)piperidina (9,74 g, 63,60 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 3 h a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 veces) y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (3:7) para dar el compuesto del título (3,4 g) en forma de un sólido blanco.

20 **Etapa 2: Preparación de 6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo.**



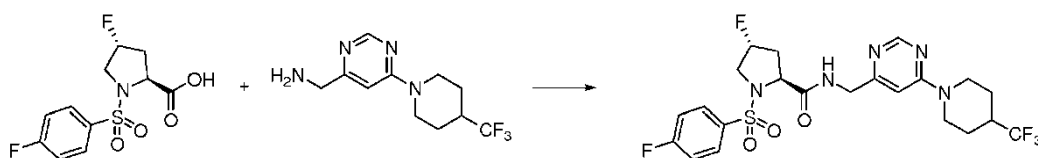
25 Una mezcla de 4-cloro-6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]pirimidina (2,6 g, 9,79 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (506 mg, 0,49 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (686 mg, 5,84 mmol), DPPF (540 mg, 0,97 mmol) y Zn (64 mg, 0,98 mmol) en DMA (26 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 veces) y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (35:65) para dar el compuesto del título (3,4 g) en forma de un sólido amarillo claro.

30 **Etapa 3: Preparación de (6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metanamina**



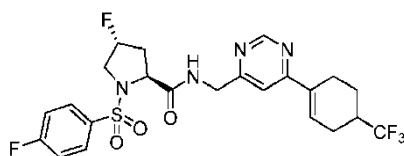
35 Una mezcla de 6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]pirimidina-4-carbonitrilo (500 mg, 1,95 mmol), 10 % de Pa/C (500 mg), HCl conc. (0,2 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante 20 min a 25 °C en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (500 mg) en forma de un aceite morado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 **Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

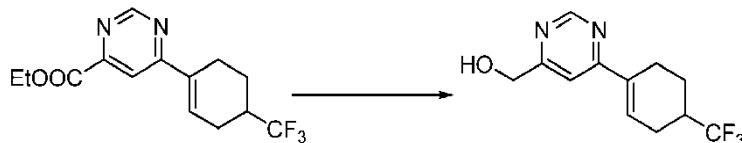


Una mezcla de [6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il]metanamina (178,7 mg, 0,69 mmol), ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,69 mmol), HOBT (102 mg, 0,75 mmol), EDC.HCl (213 mg, 1,11 mmol) y DIPEA (117,2 mg, 0,91 mmol), en DMF (5 ml) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (85:15) para dar el producto en bruto (101 mg), que después se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (45,5 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 39 Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,44-4,27 (m, 3H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,40-2,11 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H).

**Ejemplo 12: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-((6-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

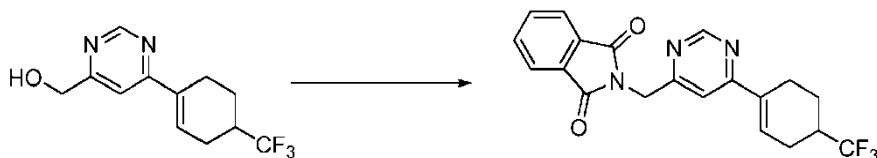


**Etapa 1:** Preparación de [6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metanol.



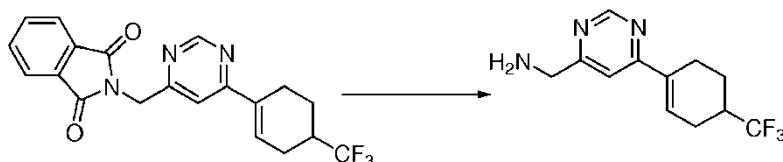
Se le añadió NaBH<sub>4</sub> (76 mg, 2,01 mmol) en porciones a una solución de 6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidina-4-carboxilato de etilo (300 mg, 1,00 mmol) en metanol (10 ml) con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (254 mg) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 2:** Preparación de 2-[[6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona.



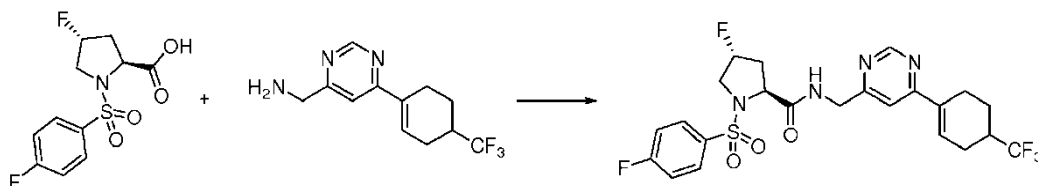
Se le añadió DIAD (235 mg, 1,16 mmol) gota a gota a una solución de [6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metanol (150 mg, 0,58 mmol), 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (94 mg, 0,64 mmol), PPh<sub>3</sub> (305 mg, 1,16 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C, después se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (425 mg) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 3:** Preparación de [6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metanamina.



Una mezcla de 2-[[6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (425 mg, 1,10 mmol), hidrato de hidrazina (80 %) (0,5 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante 3 h a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (3 ml) y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (210 mg) en forma de un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Etapa 4:** Preparación de (2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-enil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



10

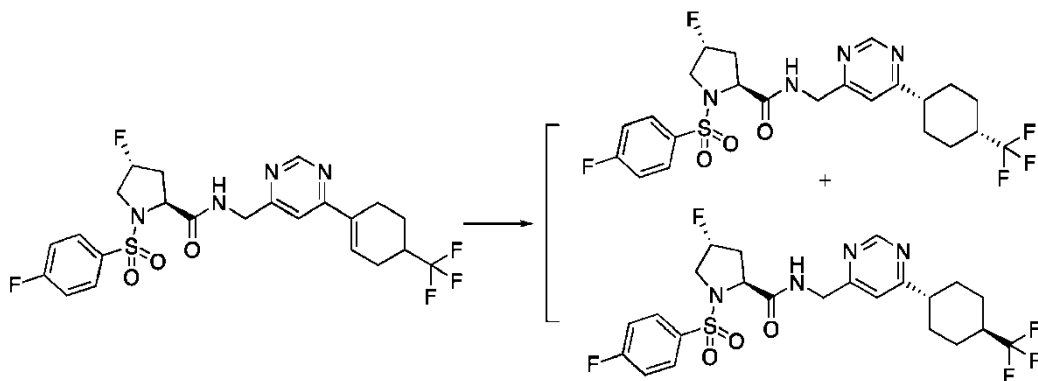
15

20

Una mezcla de [6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metanamina (284 mg, 1,10 mmol), HATU (465,8 mg, 1,23 mmol), DIPEA (317 mg, 2,45 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 10 min a 25 °C. Después se le añadió ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (210 mg, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó toda la noche a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (120 mg) se purificó mediante HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: C18 gel de sílice, fase móvil: CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O de un 10 % a un 65 % durante 30 min; detector: UV 254 nm para dar el compuesto del título (25,8 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,04 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 51 Hz, 1H), 4,88-4,86 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,31 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 4H), 2,32-2,14 (m, 3H), 1,67-1,61 (m, 1H).

25

**Ejemplo 13:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-((1*S*,4*R*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida y ((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-((1*r*,4*S*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



30

35

Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (180 mg, 0,34 mmol), 10 % de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30 mg) en metanol (20 ml) se agitó durante 15 min a 25 °C en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (260 mg) se purificó mediante HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: C18 gel de sílice, fase móvil: CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O de un 10 % a un 55 % durante 30 min; detector: UV 254 nm para dar una mezcla de isómeros *cis/trans* (120 mg). Los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (HPLC preparativa-004): Columna: Chiralpak IA, 2\*25 cm, 5 μm; fase móvil: Hex e IPA (retención 30,0 % de IPA en 20 min); detector: UV 254/220 nm.

40

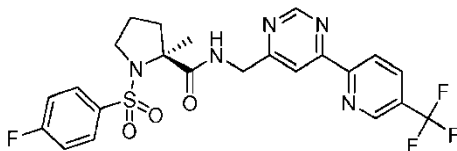
El isómero de elución más rápida (33,6 mg) se denominó arbitrariamente isómero *trans* (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-[(1*r*,4*S*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 5,16 (d, *J* = 54 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,32 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 6H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 2H).

45

El isómero de elución más lenta (18 mg) se denominó arbitrariamente isómero *cis* (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-[(1*S*,4*R*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,01 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 54 Hz, 1H),

4,56 (d,  $J = 3$  Hz, 2H), 4,27 (t,  $J = 9$  Hz, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,35-2,06 (m, 5H), 1,88-1,61 (m, 6H).

**Ejemplo 14: Preparación de (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

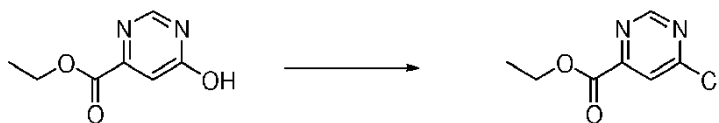


**Etapa 1:** Preparación de 6-hidroxipirimidina-4-carboxilato de etilo.



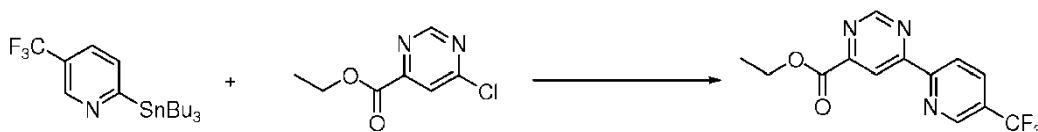
Se le añadió trietilamina (19 g, 187,8 mmol) gota a gota a una mezcla de but-2-inodioato de 1,4-dietilo (25 g, 146,92 mmol), clorhidrato de metanimidamida (11,83 g, 146,93 mmol),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (500 ml). La reacción se agitó durante 2,5 h a  $80^\circ\text{C}$  en un baño de aceite y después se enfrió a  $5^\circ\text{C}$ . Los productos en bruto se recogieron por filtración y se recrystalizaron a partir de  $\text{CH}_3\text{CN}$  para dar el compuesto del título (18,0 g, 73 %) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 2:** Preparación de 6-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo.



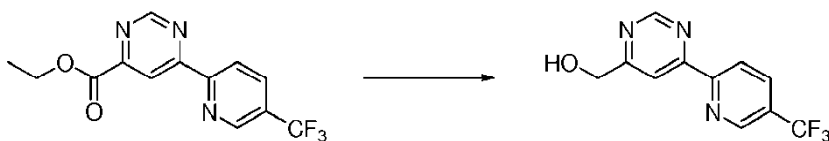
A una mezcla de 6-hidroxipirimidina-4-carboxilato de etilo (5,0 g, 29,74 mmol), EtOAc (150 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) se le añadió  $(\text{COCl})_2$  (11,3 g, 89,03 mmol) gota a gota con agitación. La reacción se agitó toda la noche a  $75^\circ\text{C}$ . La reacción se enfrió y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (10:1-5:1) para dar el compuesto del título (2,2 g, 40 %) en forma de un sólido amarillo claro.

**Etapa 3:** Preparación de 6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidina-4-carboxilato de etilo.



Una mezcla de 2-(tributilestanil)-5-(trifluorometil)piridina (8,4 g, 19,26 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (558 mg, 0,79 mmol), CuI (168 mg, 0,88 mmol) y 6-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo (900 mg, 4,82 mmol) en DMF (72 ml) se irradió con microondas durante 30 min a  $60^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó EtOAc (300 ml), se lavó con salmuera (2 veces), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/petróleo (10/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 21 %) en forma de un sólido amarillo.

**Etapa 4:** Preparación de [6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-4-il]metanol.

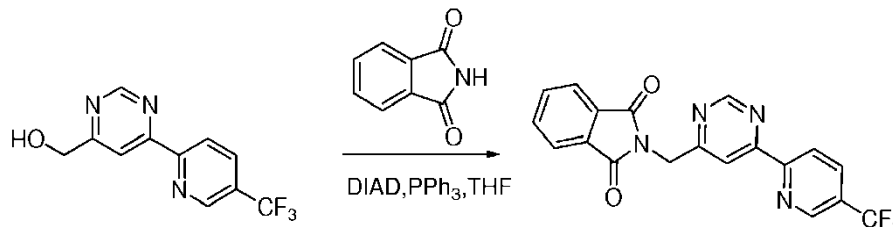


Se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (55 mg, 1,45 mmol) a una mezcla de 6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidina-4-carboxilato de etilo (290 mg, 0,98 mmol) en THF (30 ml) en porciones a  $0^\circ\text{C}$ - $5^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó añadiendo agua (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$ - $5^\circ\text{C}$ , se extrajo con EtOAc ( $3 \times 50$  ml), se lavó con salmuera ( $3 \times 30$  ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (5:1) para dar el compuesto del título (216 mg, 87 %) en forma de un sólido amarillo claro.

**Etapa 5:** Preparación de 2-([6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona.

5

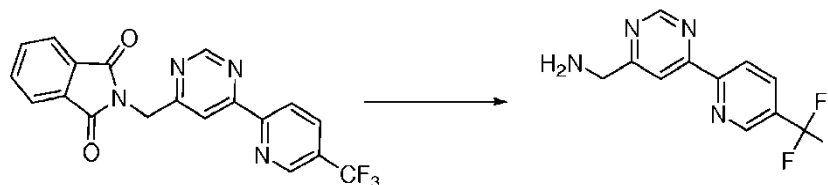


Se le añadió DIAD (326 mg, 1,61 mmol) gota a gota a una mezcla de [6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-4-il]metanol (206 mg, 0,81 mmol), THF (20 ml), PPh<sub>3</sub> (423 mg, 1,61 mmol) y 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (142 mg, 0,97 mmol) con agitación a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (20:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 97 %) en forma de un sólido blanco.

10

**Etapa 6:** Preparación de [6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-4-il]metanamina.

15

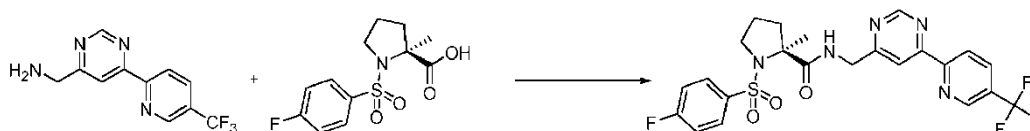


Una mezcla de 2-([6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (290 mg, 0,75 mmol), metanol (15 ml) e hidrato de hidrazina (472 mg, 9,43 mmol) se agitó durante 4 h a 40 °C. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron para dar el compuesto del título (360 mg) en forma de un sólido verde, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

**Etapa 7:** Preparación de (2*S*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metil-*N*-([6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.

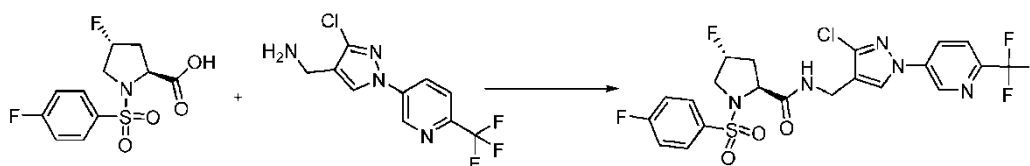
25



Una mezcla de ácido (2*S*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (190 mg, 0,66 mmol), *N,N*-dimetilformamida (5 ml), DIPEA (213 mg, 1,65 mmol, 3,00 Eq), HATU (314 mg, 0,83 mmol) y [6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-4-il]metanamina (140 mg, 0,55 mmol) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7,6 mg, 3 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 4,58-4,55 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,40-1,20 (m, 1H).

35

**Ejemplo 15:** Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([3-cloro-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.



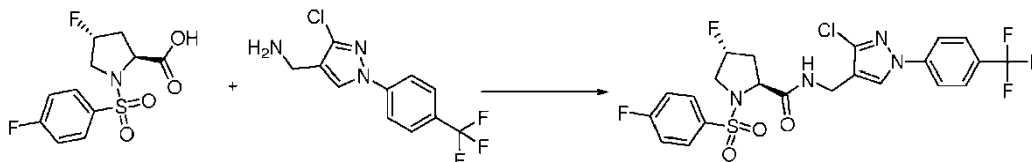
40

Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (48 mg, 0,16 mmol), DIPEA (63 mg, 0,49 mmol), DMF (3 ml), HATU (94 mg, 0,25 mmol) y [3-cloro-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina (46 mg, 0,17 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó



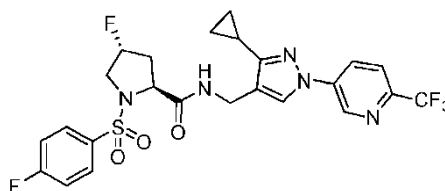
directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg, 44 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33-8,37 (m, 1H), 7,94-8,02 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H), 5,15 (d,  $J = 52,5$  Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,85-3,67 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,29-2,10 (m, 1H).

5 **Ejemplo 16: Preparación de (2S,4R)-N-([3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



10 Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,34 mmol), DMF (2 ml), DIPEA (132 mg, 1,02 mmol), HATU (194 mg, 0,51 mmol) y [3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metanamina (187 mg, 0,68 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (38 mg, 20 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,00-7,79 (m, 6H), 7,42-7,31 (m, 2H), 5,14 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,87-3,69 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H).

15 **Ejemplo 17: Preparación de (2S,4R)-N-([3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



20

Etapa 1: Preparación de 2-(ciclopropanocarbonil)-3-etoxiprop-2-enonitrilo.



25

Una mezcla de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo (5,5 g, 50,40 mmol), (dietoximetoxi)etano (74,7 g, 504,05 mmol), anhídrido acético (60 ml, 634,74 mmol) se agitó durante 2 h a 150 °C. La mezcla se enfrió, se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (6 g, 72 %) en forma de un sólido amarillo claro.

30

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

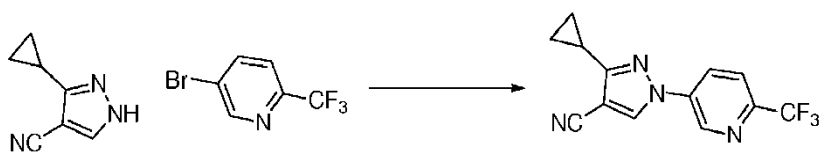


35

Una mezcla de 2(ciclopropanocarbonil)-3-etoxiprop-2-enonitrilo (2 g, 12,11 mmol), hidrato de hidrazina (85 %) (6,1 g, 121,85 mmol) y etanol (20 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de tolueno para dar el compuesto del título (1 g, 62 %) en forma de un sólido amarillo.

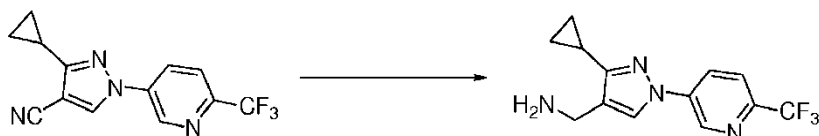
40

Etapa 3: Preparación de 3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo.



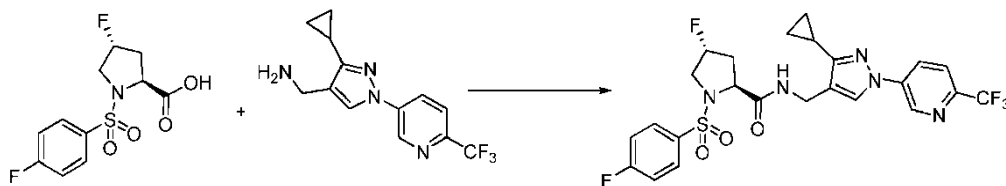
5 Una mezcla de 3-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (1 g, 7,51 mmol), 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (2,88 g, 12,74 mmol), CuI (143 mg, 0,75 mmol), L-prolina (173 mg, 1,50 mmol), carbonato de potasio (2,28 g, 16,50 mmol) y DMSO (50 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (50/1) para dar el compuesto del título (1,1 g, 53 %) en forma de un sólido blanco.

10 **Etapa 4:** Preparación de [3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina.



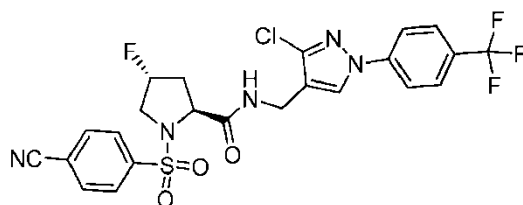
15 Una mezcla de 3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (1 g, 3,59 mmol), metanol (50 ml) y Ni Raney (500 mg, 5,84 mmol) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 **Etapa 5:** Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.

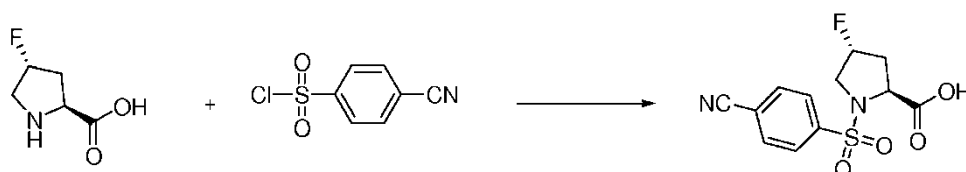


25 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,27 mmol), DMF (5 ml), DIPEA (106,8 mg, 0,83 mmol), HATU (156,6 mg, 0,41 mmol) y 3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-ilmetanamina (77,55 mg, 0,27 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, 33 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,14 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 5,27-5,10 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,18-1,94 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 4H).

30 **Ejemplo 18:** Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil)-1-[(4-cianobenceno)sulfonyl]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida.



35 **Etapa 1:** Preparación de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(4-cianobenceno)sulfonyl]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico

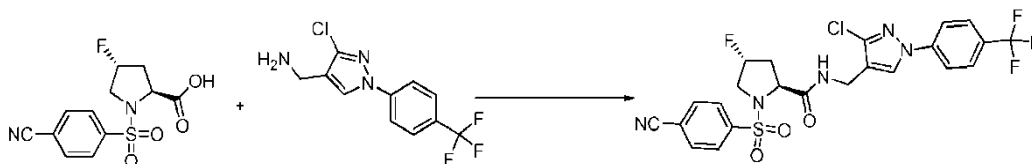


40

Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (79 mg, 0,59 mmol), tetrahydrofurano (5 ml), agua (2 ml), carbonato de sodio (121 mg, 1,13 mmol) y cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonyl (100 mg, 0,50 mmol) se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con éter (30 ml). Las capas acuosas se acidificaron con HCl 3 N a pH = 2-3, se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título (100 mg, 68 %) en forma de un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

**Etapa 2:** Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1-[(4-cianobenceno)sulfonyl]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida.

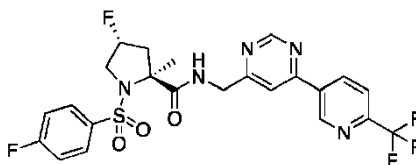


15

Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(4-cianobenceno)sulfonyl]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (180 mg, 0,60 mmol), *N,N*-dimetilformamida (5 ml), DIPEA (234 mg, 1,81 mmol), HATU (234 mg, 0,62 mmol) y [3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina (234 mg, 0,85 mmol) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (85,1 mg, 25 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,74 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 4H), 7,99-7,88 (m, 4H), 5,20 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 3H), 3,85-3,55 (m, 2H), 2,77-2,33 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H).

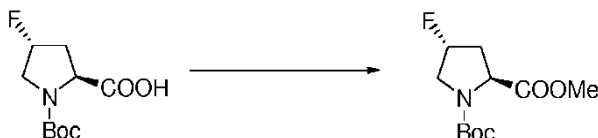
20

**Ejemplo 19:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-*N*-[(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxamida.



25

**Etapa 1:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo.

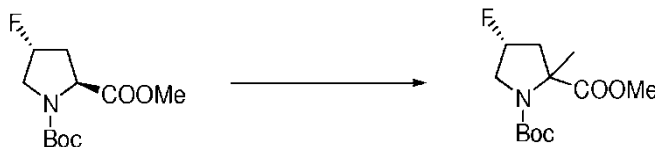


30

Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (2 g, 8,57 mmol), carbonato de potasio (5,9 g, 42,69 mmol), THF (80 ml) y CH<sub>3</sub>I (6,1 g, 42,98 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (800 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro.

35

**Etapa 2:** Preparación de (4*R*)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo.

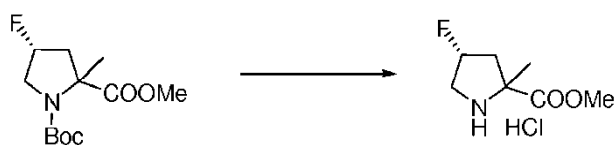


40

Se le añadió una solución 1 M de LiHMDS (4,85 ml, 4,85 mmol) gota a gota a una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (400 mg, 1,62 mmol) en THF (20 ml) con agitación a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. A esto se le añadió CH<sub>3</sub>I (690 mg, 4,86 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (360 mg, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

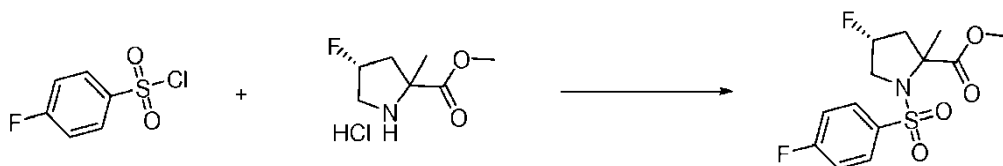
45

**Etapa 3:** Preparación de clorhidrato del ácido 4*R*-4-fluoro-2-metilpirrolidina-2-carboxílico.



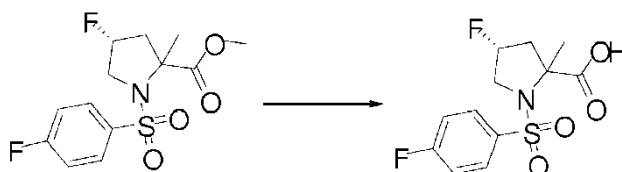
Una mezcla de (4*R*)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (360 mg, 1,38 mmol) y HCl en dioxano (10 ml, 1 mol/l) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto (315 mg) en forma de un sólido amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Etapa 4:** Preparación de (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo.



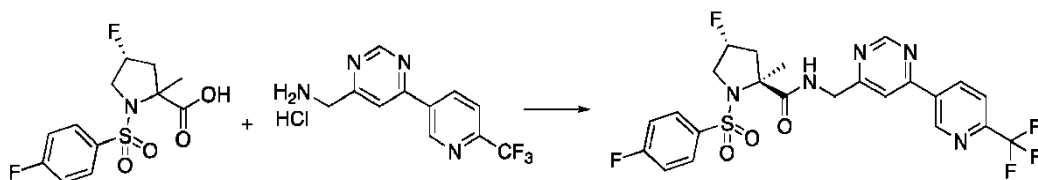
Una mezcla de clorhidrato de 4*R*-4-fluoro-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (315 mg, 1,60 mmol), trietilamina (485 mg, 4,80 mmol), diclorometano (20 ml) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (310 mg, 1,60 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:4) para dar el compuesto del título (380 mg) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Etapa 5:** Preparación de ácido (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico.



Una mezcla de (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (380 mg, 1,19 mmol), LiOH (58 mg, 2,42 mmol), metanol (8 ml), agua (2 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua (20 ml), se extrajo con éter (3 x 20 ml). Las capas acuosas se acidificaron con HCl 3 N (pH 2-3), se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título (260 mg, 72 %) en forma de un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

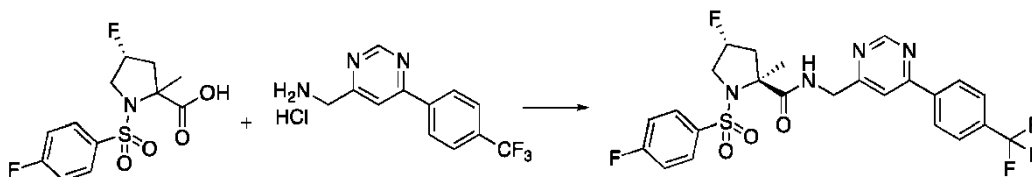
**Etapa 6:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



Una mezcla de ácido (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (125 mg, 0,41 mmol), DMF (4 ml), HATU (228 mg, 0,60 mmol), DIPEA (206 mg, 1,59 mmol) y clorhidrato de [6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il]metanamina (104 mg, 0,36 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1 a 2:1).

El isómero de elución más lenta (72,7 mg) se asignó por potencia como (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,50 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 3H), 7,37 (t, *J* = 17,4 Hz, 2H), 5,26 (d, *J* = 51 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,33-2,14 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

**Ejemplo 20: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-metil-N-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



5

Una mezcla de ácido (4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (125 mg, 0,41 mmol), DMF (4 ml), HATU (234 mg, 0,62 mmol), DIPEA (212 mg, 1,64 mmol) y clorhidrato de [6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (106 mg, 0,37 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (3x20 ml), se secó sobre anhidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (6:4).

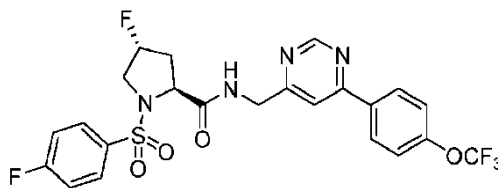
10

Isómero de elución más rápida (24,8 mg) (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-metil-N-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 51,9 Hz, 1H), 4,71-4,51 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,72-2,34 (m, 2H), 1,82 (s, 3H).

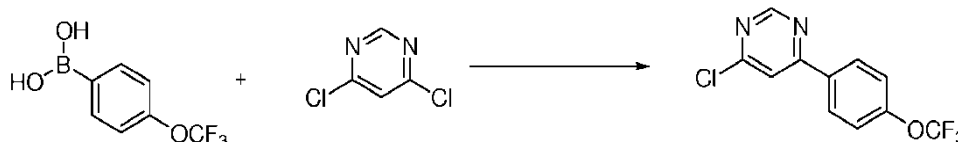
15

**Ejemplo 21: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

20



Etapa 1: Preparación de 4-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina.

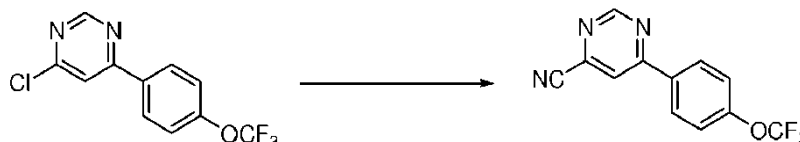


25

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (2,17 g, 14,57 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (1 g, 4,86 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (731 mg, 1,00 mmol), carbonato de potasio (5 g, 36,18 mmol), dioxano (40 ml) y agua (4 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con salmuera (3 veces), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/50) para dar el compuesto del título (1,1 g, 82 %) en forma de un sólido blanco.

30

Etapa 2: Preparación de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo.



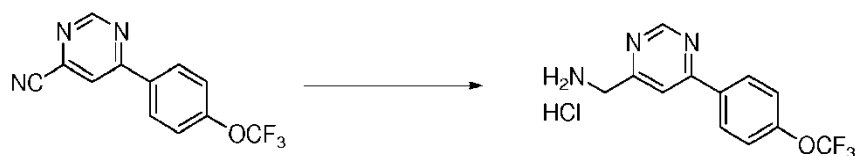
35

Una mezcla de 4-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina (820 mg, 2,99 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (421 mg, 3,58 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (347 mg, 0,30 mmol), DMF (6 ml) se agitó durante 9 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/50) para dar el compuesto del título (320 mg, 40 %) en forma de un sólido blanco.

40

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanamina.

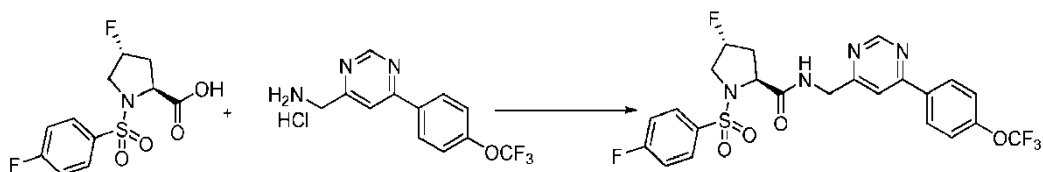
45



Una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo (160 mg, 0,60 mmol), etanol (10 ml), solución concentrada de HCl (0,02 ml), 10 % de paladio sobre carbono (100 mg) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto (200 mg) en forma de un sólido, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Etapa 4:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.

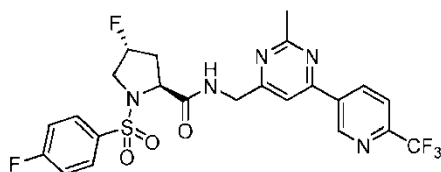
10



Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,51 mmol), DMF (4 ml), DIPEA (263 mg, 2,03 mmol), HATU (294 mg, 0,77 mmol) y [6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (200 mg, 0,74 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (51 mg, 13 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 6H), 8,25 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 5,17 (d, *J* = 51,6 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 1H).

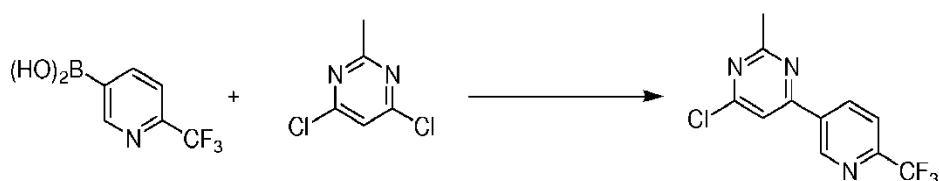
**Ejemplo 22:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((2-metil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.

20



**Etapa 1:** Preparación de 4-cloro-2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina.

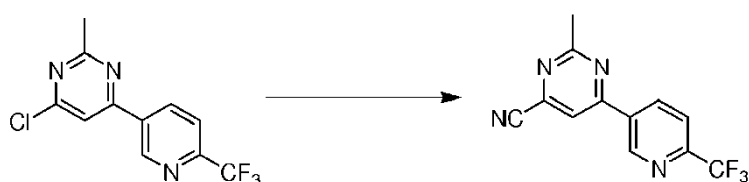
25



Una mezcla de ácido 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (1 g, 6,13 mmol), [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (229 mg, 1,20 mmol), carbonato de potasio (2,07 g, 14,98 mmol), dioxano (50 ml), agua (2 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (320 mg, 0,44 mmol) se irradió con microondas durante 3 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (1,1 g, 66 %) en forma de un sólido blanco.

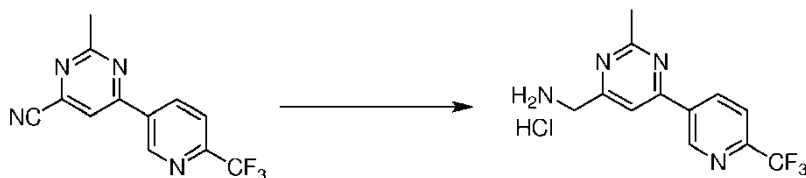
35

**Etapa 2:** Preparación de 2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina-4-carbonitrilo.



Una mezcla de 4-cloro-2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina (300 mg, 1,10 mmol), DMF (5 ml), Zn(CN)<sub>2</sub> (128,7 mg, 1,10 mmol), dppf (60,9 mg, 0,11 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (113,9 mg, 0,11 mmol) se irradió con microondas durante 3 h a 120 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 veces), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (250 mg, 86 %) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 3:** Preparación de cloruro de hidrógeno de [2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina.

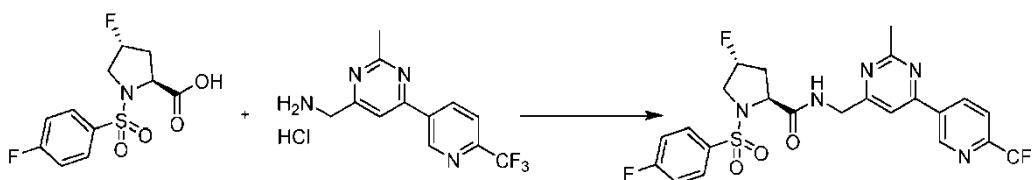


10

Una mezcla de 2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina-4-carbonitrilo (250 mg, 0,94 mmol), etanol (20 ml), HCl concentrado (0,2 ml) y 10 % de paladio sobre carbono (200 mg) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto (200 mg) en forma de un sólido negro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

**Etapa 4:** Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-([2-metil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.

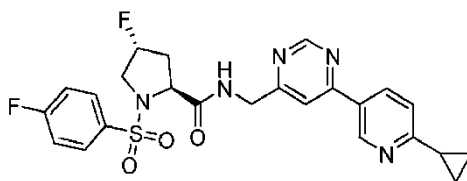


20

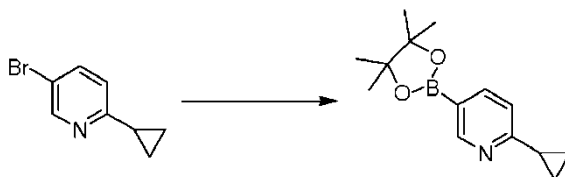
Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (107,7 mg, 0,37 mmol), DMF (5 ml), DIPEA (144,4 mg, 1,12 mmol), HATU (212,8 mg, 0,56 mmol) y cloruro de hidrógeno de [2-metil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (112 mg, 0,37 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32,9 mg, 16 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,46 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94-7,91 (m, 3H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,09 (d, *J* = 52,2 Hz, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,96-3,62 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,34-1,52 (m, 1H).

25

**Ejemplo 23:** Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([6-(6-ciclopropilpiridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.



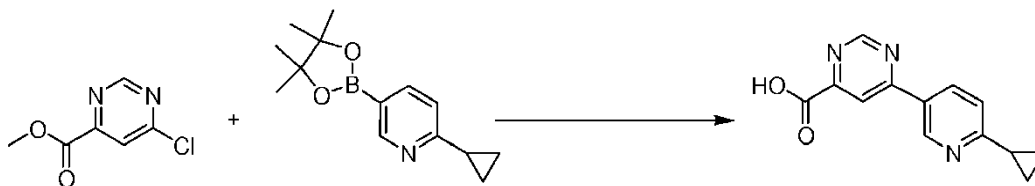
**Etapa 1:** Preparación de 2-ciclopropil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.



40

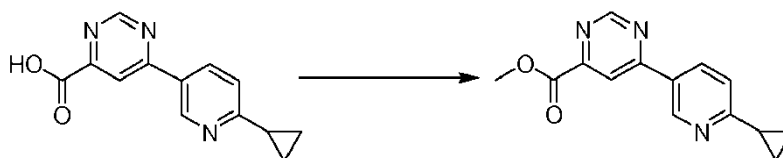
Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,7 g, 10,63 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (519 mg, 0,71 mmol), KOAc (1,39 g, 14,16 mmol), 1,4-dioxano (100 ml) y 5-bromo-2-ciclopropilpiridina (1,4 g, 7,07 mmol) se agitó durante 6 h a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (10/1) para dar el compuesto del título (1,5 g, 87 %) en forma de un aceite marrón.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidina-4-carboxílico.



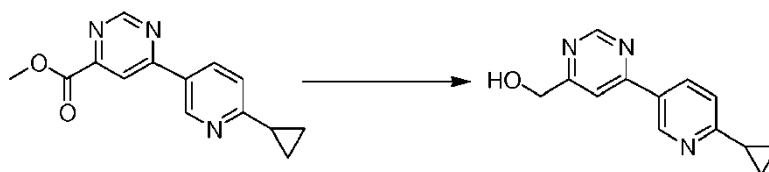
5 Una mezcla de 2-ciclopropil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,5 g, 6,12 mmol), 6-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo (1,3 g, 6,97 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,04 g, 0,90 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,18 g, 14,98 mmol), 1,4-dioxano (100 ml) y agua (10 ml) se agitó toda la noche a 65 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con HCl 3 N (pH 2-3), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título (2,6 g) en forma de un sólido marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidina-4-carboxilato de metilo.



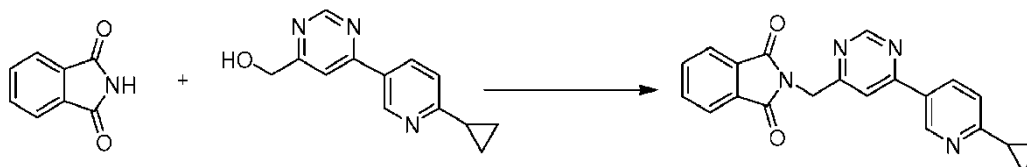
15 Una mezcla de ácido 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidina-4-carboxílico (2,6 g, 10,78 mmol), metanol (60 ml, 1,48 mol), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,5 ml, 98 %) se agitó toda la noche a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió con EtOAc (150 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (310 mg) en forma de un sólido marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de [6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metanol.



25 Se le añadió NaBH<sub>4</sub> (136 mg, 3,69 mmol) a una solución de 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidina-4-carboxilato (310 mg, 1,21 mmol) y metanol (10 ml) con agitación a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 min y se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar el compuesto del título (230 mg, 83 %) en forma de un sólido marrón.

Etapa 5: Preparación de 2-[[6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona.



35 Se le añadió DIAD (266 mg, 1,32 mmol) gota a gota a una mezcla de [6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metanol (100 mg, 0,44 mmol), 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (98 mg, 0,67 mmol), PPh<sub>3</sub> (346 mg, 1,32 mmol) y THF (10 ml) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (102 mg, 65 %) en forma de un sólido amarillo.

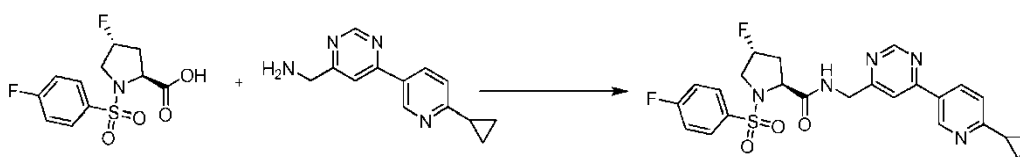
Etapa 6: Preparación de [6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metanamina





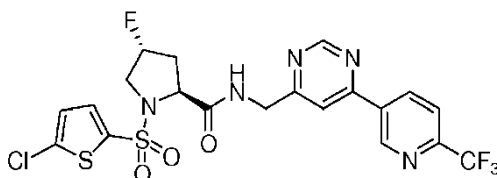
Una mezcla de 2-[[6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (102 mg, 0,29 mmol), metanol (20 ml) e hidrato de hidrazina (140 mg, 80 %) se agitó durante 5 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró, se diluyó con 1 N HCl (20 ml), se lavó con EtOAc (30 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH 3 N (pH~8-9), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar el producto en bruto (35 mg, 54 %) en forma de un sólido amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 **Etapa 7:** Preparación de (2S,4R)-N-((6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.



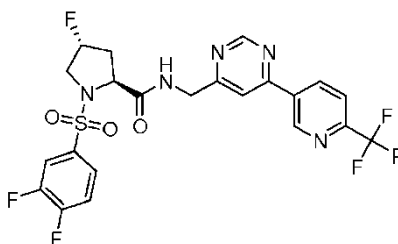
15 Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorobenceno)sulfonylpirrolidina-2-carboxílico (52 mg, 0,18 mmol), DMF(5 ml), DIPEA (38,7 mg, 0,30 mmol), HATU (85,5 mg, 0,22 mmol) y [6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metanamina (35 mg, 0,15 mmol) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16,5 mg, 21 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 2H), 9,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 3,9 Hz, 3H), 5,09 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,34 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,98-3,63 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 4H).

25 **Ejemplo 24:** Preparación de (2S,4R)-1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonyl)-4-fluoro-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



30 El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanamina, el ejemplo 2, etapa 2, y el ejemplo 2, etapa 3, usando cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonyl (50,9 mg) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,46 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,12 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,80-8,76 (m, 1H), 8,13 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,27 (d, *J* = 51 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,29-2,06 (m, 1H).

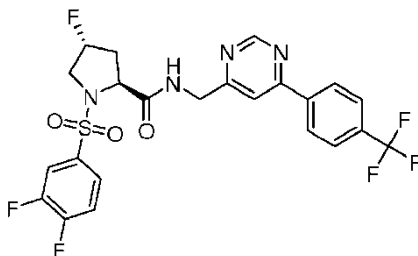
35 **Ejemplo 25:** Preparación de (2S,4R)-1-(3,4-difluorofenilsulfonyl)-4-fluoro-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



40 El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanamina, el ejemplo 2, etapa 2, y el ejemplo 2, etapa 3, usando cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonyl en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,52 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83-7,68

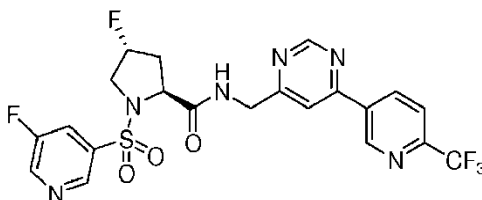
(m, 3H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 5,11 (d,  $J = 51,6$  Hz, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,35 (t,  $J = 9$  Hz, 1H), 3,95-3,64 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,37-2,02 (m, 1H).

5 **Ejemplo 26: Preparación de (2*S*,4*R*)-1-(3,4-difluorofenilsulfonil)-4-fluoro-*N*-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



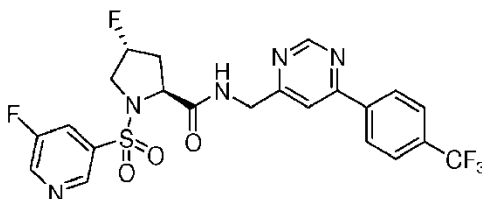
10 El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metanamina, y el ejemplo 2, etapas 2 y 3, usando cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,29 (s, 1H), 8,33 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82-7,61 (m, 5H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,11 (d,  $J = 51,9$  Hz, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,33 (dd,  $J = 7,4, 9,9$  Hz, 1H), 3,94-3,69 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 1H).

15 **Ejemplo 27: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(5-fluoropiridin-3-ilsulfonil)-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



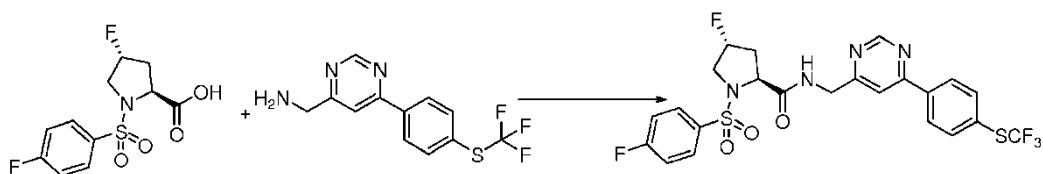
20 El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanamina, el ejemplo 2, etapa 2, y el ejemplo 2, etapa 3, usando cloruro de 5-fluoropiridina-3-sulfonilo en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,49 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,20-9,10 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,94 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,21 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 5,24 (d,  $J = 51,3$  Hz, 1H), 4,40-4,38 (m, 2H), 4,36-4,33 (m, 2H), 3,97-3,59 (m, 2H), 2,44-2,04 (m, 2H).

30 **Ejemplo 28: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(5-fluoropiridin-3-ilsulfonil)-*N*-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



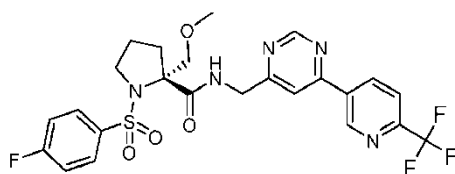
35 El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metanamina, y el ejemplo 2, etapas 2 y 3, usando cloruro de 5-fluoropiridina-3-sulfonilo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,29 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,13 (d,  $J = 51$  Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,97-3,6 (m, 2H), 2,63-2,2 (m, 2H).

40 **Ejemplo 29: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-((6-(4-(trifluorometiltio)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

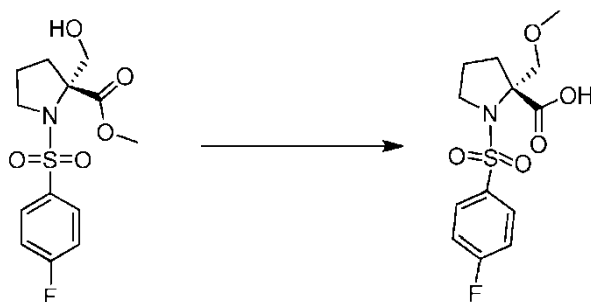


Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (102 mg, 0,35 mmol), DMF (5 ml), DIPEA (136 mg, 1,05 mmol), HATU (200 mg, 0,53 mmol) y (6-[4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]pirimidin-4-il)metanamina (100 mg, 0,35 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (75,4 mg, 39 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,16 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,32 (dd, *J* = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 3,87-3,9 (m, 2H), 2,57-2,15 (m, 2H).

**Ejemplo 30: Preparación de (R)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-(metoximetil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

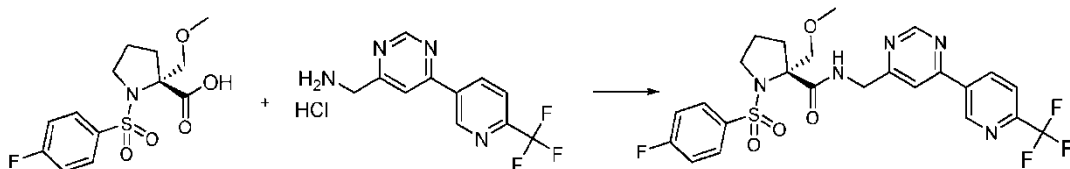


Etapa 1: Preparación de ácido 1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-(metoximetil) pirrolidina-2-carboxílico.



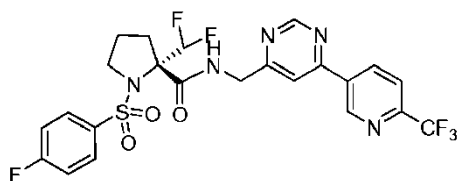
Se le añadió hidruro de sodio (379 mg, 9,47 mmol, 60 % en aceite mineral) a una solución de 1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-(hidroximetil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmol), THF (7 ml). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se le añadió CH<sub>3</sub>I (222,8 mg, 1,57 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con HCl al 5 % (15 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron para dar el compuesto del título (75 mg) en forma de un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-(metoximetil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.



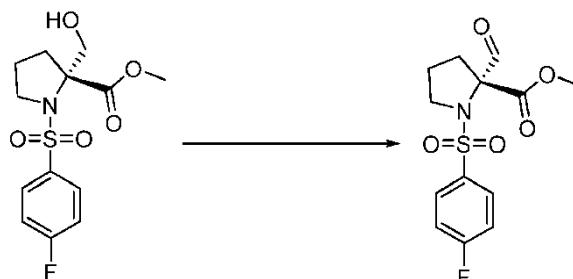
Una mezcla de ácido (2*R*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico (70 mg, 0,22 mmol), DMF (2 ml), DIPEA (113,9 mg, 0,88 mmol), HATU (125,86 mg, 0,33 mmol) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (77,1 mg, 0,27 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (51,8 mg, 42 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,50 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,82-4,64 (m, 2H), 4,00 (dd, *J* = 67,5, 9,6 Hz, 2H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 4H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H).

**Ejemplo 31: Preparación de (S)-2-(difluorometil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



**Etapa 1:** Preparación de (2*R*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-formilpirrolidina-2-carboxilato de metilo.

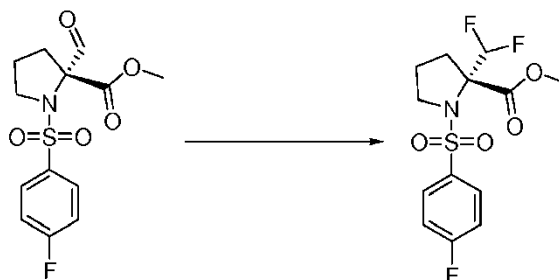
5



Una mezcla de (2*R*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-(hidroximetil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmol), diclorometano (20 ml), gel de sílice (1 g), PCC (136 mg, 0,63 mmol) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (70 mg, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

10

**Etapa 2:** Preparación de (2*S*)-2-(difluorometil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxilato de metilo.

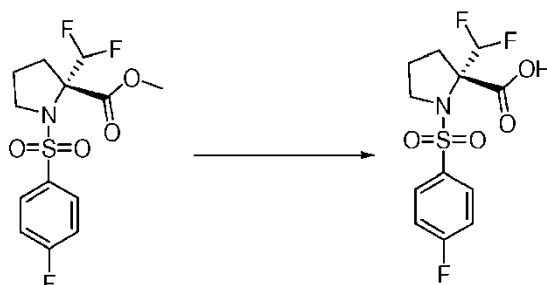


15

Una mezcla de (2*R*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-formilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0,38 mmol), diclorometano (20 ml), DAST (123 mg, 2,00 Eq) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (90 mg, 70 %) en forma de un sólido blanco.

20

**Etapa 3:** Preparación de ácido (2*S*)-2-(difluorometil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico.

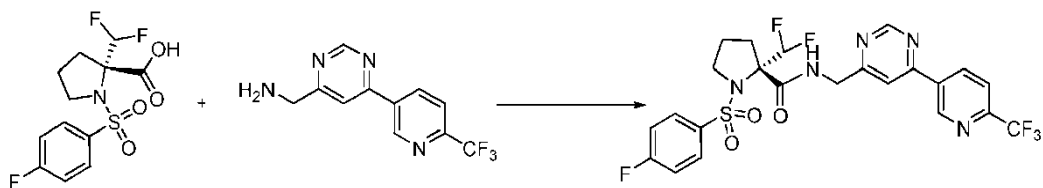


25

Una mezcla de (2*S*)-2-(difluorometil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (90 mg, 0,27 mmol), metanol (10 ml) y LiOH (20 mg, 0,83 mmol) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con éter (30 ml). Las capas acuosas se acidificaron con HCl 3 Na pH ~ 2-3, se extrajeron con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

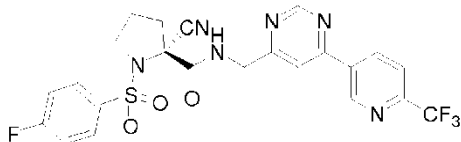
30

**Etapa 4:** Preparación de (S)-2-(difluorometil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.

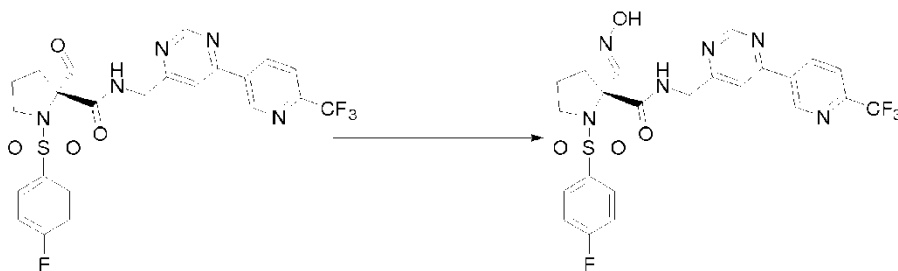


5 Una mezcla de ácido (2S)-2-(difluorometil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (110 mg, 0,34 mmol), HOBt (55 mg, 0,41 mmol), DIPEA (2 ml, 12,10 mmol), *N,N*-dimetilformamida (10 ml), EDC.HCl (78 mg, 0,41 mmol) y [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (95 mg, 0,37 mmol) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12,3 mg) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,47 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,61 (t, *J* = 56,1 Hz, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H).

15 **Ejemplo 32: Preparación de (R)-2-ciano-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-N-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

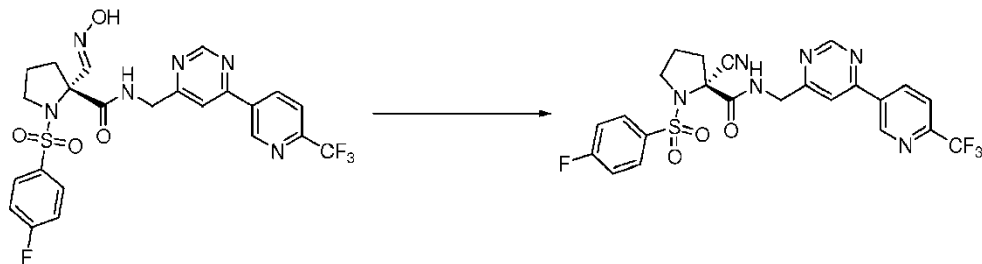


20 **Etapa 1:** Preparación de (2R)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-[(1E)-(hidroxiimino)metil]-N-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxamida.



25 Una mezcla de (2R)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-formil-N-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol), etanol (10 ml), NH<sub>2</sub>OH.HCl (23 mg, 0,33 mmol) y NaOAc (46 mg, 5,00 Eq) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

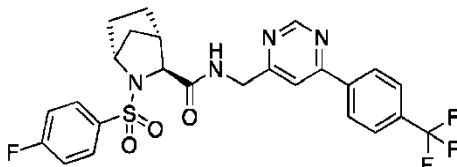
30 **Etapa 2:** Preparación de (R)-2-ciano-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-N-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxamida.



35 Una mezcla de Ph<sub>3</sub>PO (4 mg, 0,01 mmol), cloroformo (15 ml), cloruro de tionilo (45 mg, 0,38 mmol) se agitó durante 5 min a 0 °C. A esto se le añadió una solución de (2R)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-[(1E)-(hidroxiimino)metil]-N-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxamida (70 mg, 0,13 mmol) en cloroformo (5 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y se separó. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el

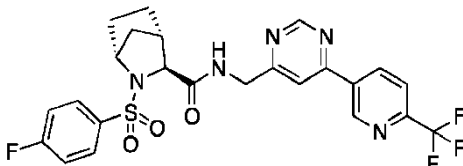
compuesto del título (19,6 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,47 (s, 1H), 9,28 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 8,65 (dd,  $J = 6,4, 2,0$  Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 3H), 7,78 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 3H), 4,79 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,28-2,08 (m, 2H).

5 **Ejemplo 33: Preparación de (1R,3S,4S)-2-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida.**



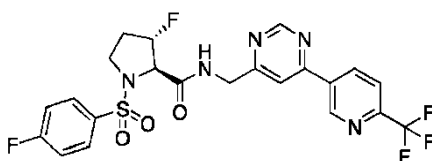
10 El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (1R,3S,4S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico y (6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metanamina, y el ejemplo 2, etapas 2 y 3 (71 mg): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,23 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 8,78 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,06-7,99 (m, 3H), 7,84 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 4,46 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,64 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 2,10 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,52-1,39 (m, 2H),  
15 1,34 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 1,19-1,08 (m, 1H).

**Ejemplo 34: Preparación de (1R,3S,4S)-2-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida.**

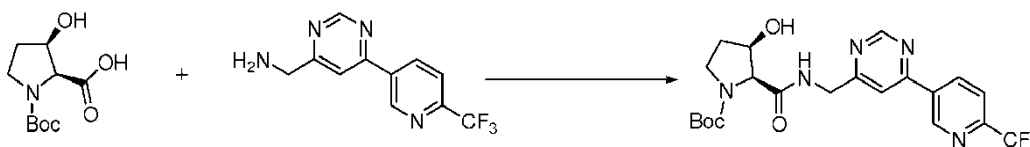


20 El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 2, etapa 1, usando ácido (1R,3S,4S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico y el ejemplo 2, etapas 2 y 3 (72 mg): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,43 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 9,28 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 8,81 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,77-8,72 (m, 1H),  
25 8,14 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,07-7,99 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 2H), 4,48 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,65 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 2,10 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,34 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 1,17-1,07 (m, 1H).

30 **Ejemplo 35: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

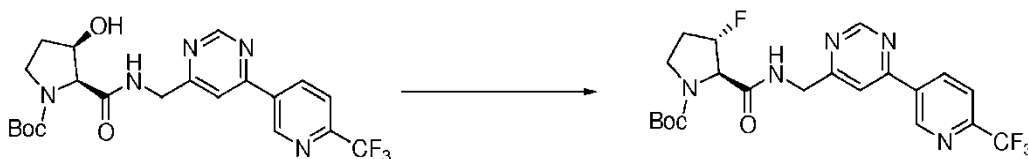


35 **Etapa 1:** Preparación de (2S,3R)-3-hidroxi-2-[[[6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.



40 Una mezcla de ácido (2S,3R)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,86 mmol, 1,00 Eq), DMF (10 ml), HATU (493,6 mg, 1,30 mmol, 1,50 Eq), DIEA (446,9 mg, 3,46 mmol, 4,00 Eq) y clorhidrato de [6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il]metanamina (302,3 mg, 1,04 mmol, 1,20 Eq) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo 15 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 400 mg (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite  
45 naranja.

**Etapa 2:** Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.



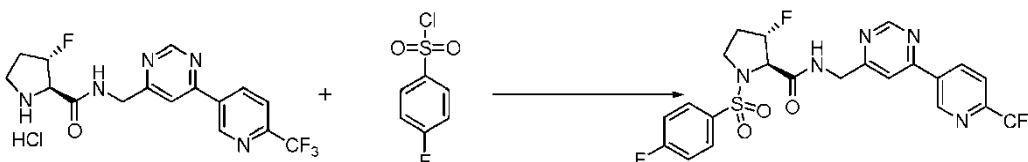
5 Se le añadió DAST (204 mg, 0,89 mmol, 3,00 Eq) gota a gota a una solución de (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,43 mmol, 1,00 Eq) en 10 ml de DCM a 0 °C. La solución resultante se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente, se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1) para dar el compuesto del título (85 mg, 42 %) en forma de un sólido naranja.

**Etapa 3:** Preparación de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.



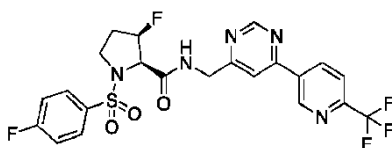
15 Una mezcla de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (85 mg, 0,18 mmol, 1,00 Eq) y HCl en dioxano (10 ml, 1 mol/l) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 5 ml de EtOAc. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (70 mg, 95 %) en forma de un sólido naranja.

**Etapa 4:** Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.



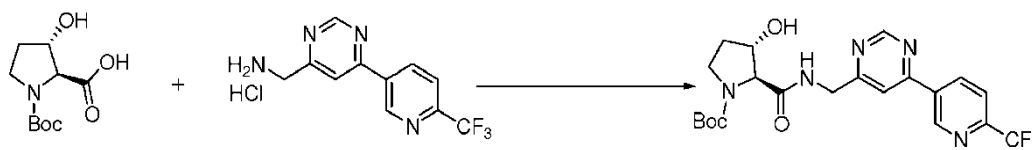
25 Una mezcla de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (70 mg, 0,17 mmol, 1,00 Eq), TEA (51,5 mg, 0,51 mmol, 3,00 Eq), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (39,6 mg, 0,20 mmol, 1,10 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (2,1 mg, 0,02 mmol, 0,10 Eq) en DCM (3 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (40 mg, 44 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (d, *J* = 48 Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 22,4 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 2H).

**Ejemplo 36:** Preparación de (2*R*,3*R*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.



**Etapa 1:** Preparación de (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

45



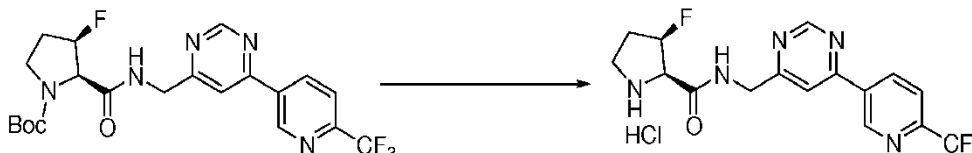
5 Una mezcla de ácido (2S,3S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonyl]-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,86 mmol, 1,00 Eq), DMF (10 ml), HATU (493,6 mg, 1,30 mmol, 1,50 Eq), DIEA (446,9 mg, 3,46 mmol, 4,00 Eq) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (302,3 mg, 1,04 mmol, 1,20 Eq) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 400 mg (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite naranja.

10 Etapa 2: Preparación de (2R,3R)-3-fluoro-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato.



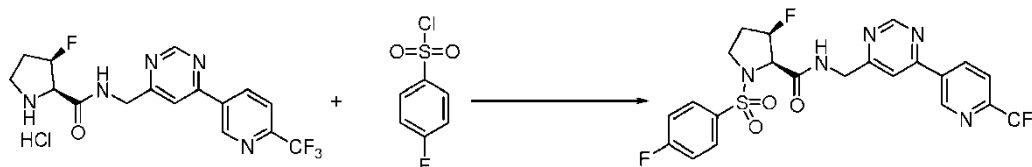
15 Se le añadió DAST (413,7 mg, 1,81 mmol, 3,00 Eq) gota a gota a una solución de (2S,3S)-3-hidroxi-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,86 mmol, 1,00 Eq) en DCM (15 ml) a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (210 mg, 52 %) en forma de un sólido incoloro.

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (2R,3R)-3-fluoro-N-[[[6-[4-(trifluorometil)-1λ4,3-fluoracina-1-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.



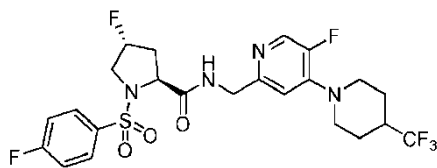
25 Una mezcla de (2R,3R)-3-fluoro-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,43 mmol, 1,00 Eq) y HCl en dioxano (10 ml, 1 mol/l) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 10 ml de EA. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (105 mg, 60 %) en forma de un sólido incoloro.

Etapa 4: Preparación de (2R,3R)-3-fluoro-1-[[[4-fluorobenceno]sulfonil]-N-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.

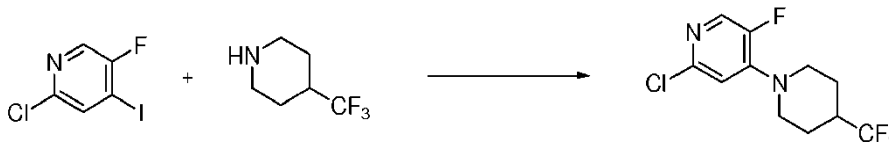


35 Una mezcla de clorhidrato de (2R,3R)-3-fluoro-N-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 Eq), TEA (101 mg, 1,00 mmol, 4,00 Eq), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (58,3 mg, 0,30 mmol, 1,20 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,02 mmol, 0,10 Eq) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (35 mg, 27 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 52 Hz, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 1H), 1,37-1,16 (m, 1H).



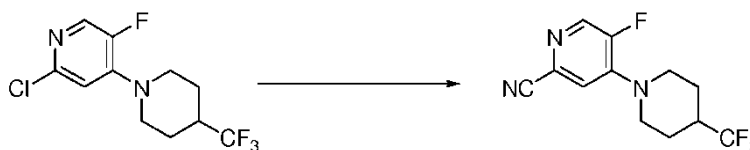
**Ejemplo 37: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**

5 Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridina.



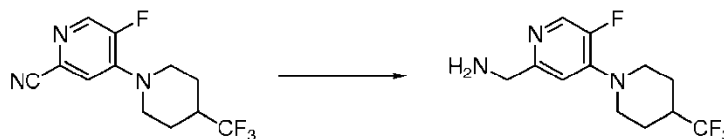
10 Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (1,5 g, 5,83 mmol), 4-(trifluorometil)piperidina (890 mg, 5,81 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (300 mg, 0,29 mmol), BINAP (360 mg, 0,58 mmol) y *t*-BuONa (1,4 g, 14,57 mmol) en tolueno (15 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (960 mg, 55 %) en forma de un sólido amarillo.

15 Etapa 2: Preparación de 5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)picolinonitrilo.



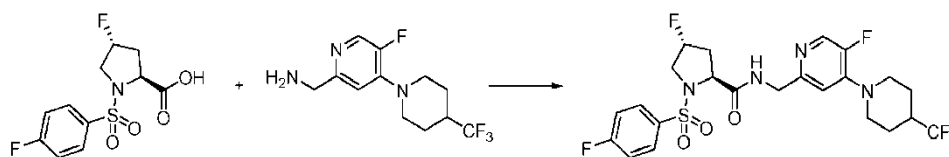
20 Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina (400 mg, 1,42 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (72 mg, 0,07 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (100 mg, 0,85 mmol), dppf (80 mg, 0,14 mmol) y Zn (8 mg, 0,12 mmol) en DMA (10 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (3 × 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (350 mg, 90 %) en forma de un sólido amarillo.

25 Etapa 3: Preparación de (5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metanamina.



30 Una mezcla de 5-fluoro-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0,73 mmol), 10 % de Pd/C (50 mg) y HCl saturado (0,25 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.



40 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (315 mg, 1,08 mmol), HATU (410 mg, 1,08 mmol), DIEA (0,8 ml, 4,84 mmol) y [5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il]metanamina (250 mg, 0,90 mmol) en DMF (4 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó

mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18; fase móvil A: agua/0,05 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ; fase móvil B: ACN = 30 % aumentando a ACN = 70 % durante 10 min; detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado el compuesto del título (28,2 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,09 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,17 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 5,14 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,03 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 3,83-3,70 (m, 2H), 2,97 (t,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,93 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H).

**Tabla 3: Determinación de la  $\text{Cl}_{50}$  de los compuestos de los ejemplos.**

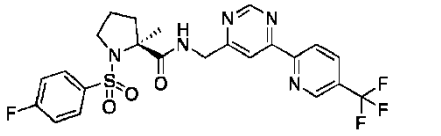
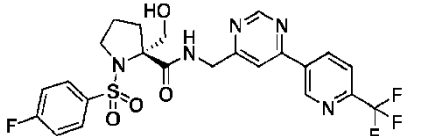
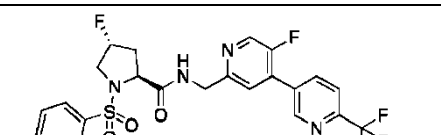
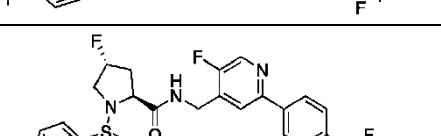
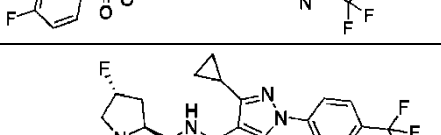
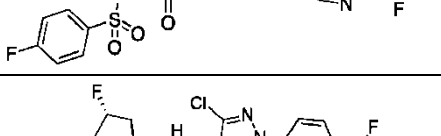
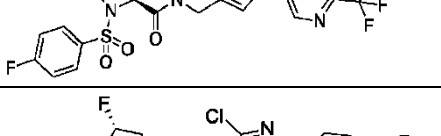
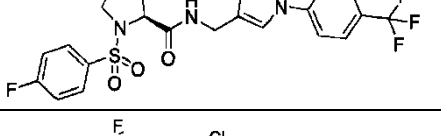
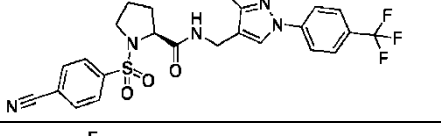
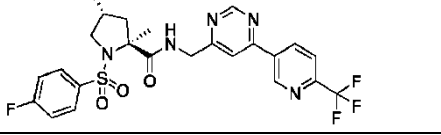
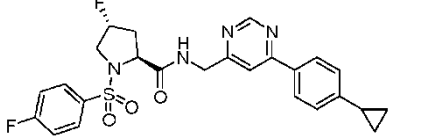
Las  $\text{Cl}_{50}$  (concentración eficaz) de los compuestos sobre el canal TRPA1 humano se determinaron usando un lector de fluorescencia en microplacas Hamamatsu FDSS. Se colocaron en placas de 384 pocillos células CHO que expresaban TRPA1 humano, se incubaron toda la noche a  $37^\circ\text{C}$  y se cargaron con una tinción indicadora de calcio BD durante 1 h a  $37^\circ\text{C}$  y después 15 minutos a temperatura ambiente. El tampón de ensayo era solución salina equilibrada de Hank (HBSS) que contenía HEPES 20 mM (pH reajustado a 7,4) junto con BSA al 0,02 %.

Después de cargar la tinción y enfriar las microplacas, se añadieron los compuestos a las células usando el FDSS mientras se monitorizaba la fluorescencia para determinar si alguno de los compuestos de prueba presentaba actividad de agonista de TRPA1. Después se incubaron las placas con el compuesto durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir agonista. Después de esta incubación, se añadió cinnamaldehído 100 mM a todos los pocillos de la placa y se midió el bloqueo de la entrada de calcio inducido por este cinnamaldehído.

Las  $\text{Cl}_{50}$  se ajustaron con una función de Hill estándar, manteniendo el coeficiente de Hill (n) fijo en 1,5. Fijar el coeficiente de Hill reducirá, en general, la variabilidad de la determinación de la  $\text{Cl}_{50}$ . Las  $\text{Cl}_{50}$  se examinaron a simple vista para garantizar que los puntos MÍN y MÁX se habían definido correctamente antes de validar los resultados. En la tabla 3 a continuación se presentan los datos de los compuestos representativos de fórmula I.

**Tabla 3: Determinación de la  $\text{Cl}_{50}$  de los compuestos de los ejemplos.**

Número de ejemplo	Estructura	$\text{Cl}_{50}$ de hTRPA1 AUC ( $\mu\text{m}$ )
1		0,051
2		0,059
4		0,819
3		0,097
5		0,015
6		0,023

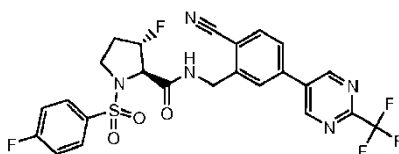
14		0,268
7		0,284
9		0,020
8		0,017
17		0,055
15		0,030
16		0,008
18		0,049
19		0,016
10		0,107
11		0,434

ES 2 713 323 T3

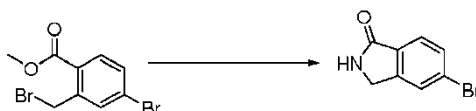
20		0,007
21		0,021
22		0,087
23		2,7
24		0,027
25		0,126
26		0,030
27		3,0
28		0,229
29		0,032

12		0,030
13		0,308
13		0,029
30		0,252
31		0,029
32		0,867
35		0,023
33		0,023
34		0,040
36		0,120
37		0,021

**Ejemplo 38: Preparación de (2R,3S)-N-([2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



5 Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



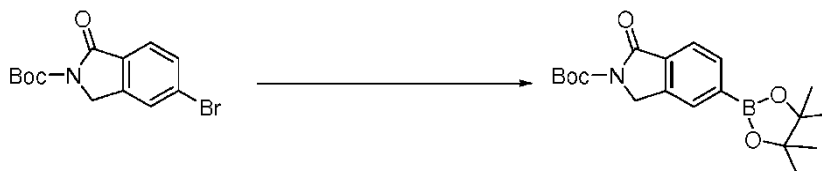
10 Una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (3 g, 9,74 mmol, 1,0 Eq) e hidróxido de amonio (30 ml, 30 %) en 1,4-dioxano (250 ml) se agitó durante 3 h a 20 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante recristalización a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,8, 87 %) en forma de un sólido blanco.

15 Etapa 2: Preparación de 5-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



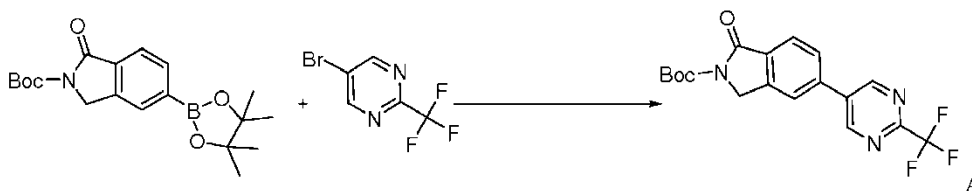
20 Una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,38 g, 6,51 mmol, 1,0 Eq), TEA (1,8 g, 17,79 mmol, 2,70 Eq), 4-dimetilaminopiridina (73 mg, 0,60 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,6 g, 11,91 mmol, 1,80 Eq) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó durante 12 h a 20 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (1,7 g, 84 %) en forma de un sólido blanco.

25 Etapa 3: Preparación de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



30 Una mezcla de 5-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, 5,45 mmol, 1,00 Eq), KOAc (1,6 g, 16,30 mmol, 3,00 Eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,08 g, 8,19 mmol, 1,50 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (395 mg, 0,54 mmol, 0,10 Eq) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó durante 12 h a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (2 g, en bruto) en forma de un sólido blanco.

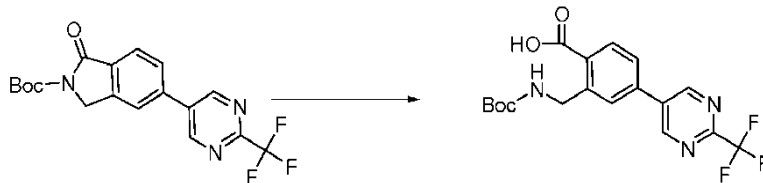
35 Etapa 4: Preparación de 1-oxo-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



40 Una mezcla de 1-oxo-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,39 mmol, 1,00 Eq), carbonato de potasio (575 mg, 4,16 mmol, 3,00 Eq), 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (313 mg, 1,38 mmol, 1,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (106 mg, 0,14 mmol, 0,10 Eq) en dioxano (13 ml)/agua (1,3 ml) se agitó durante 12 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice

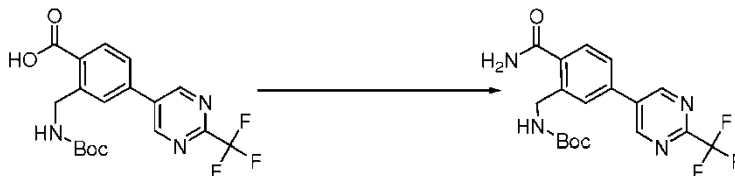
eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (400 mg, 76 %) en forma de un sólido blanquecino.

5 Etapa 5: Preparación de ácido 2-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)metil)-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzoico



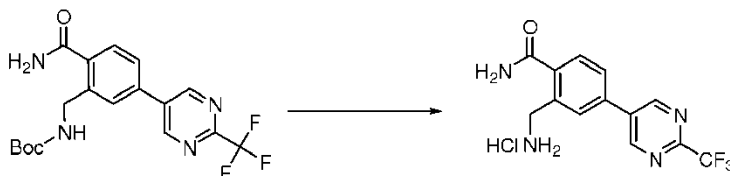
10 Una mezcla de 1-oxo-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,66 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (100 mg, 4,18 mmol, 6,30 Eq) en tetrahidrofurano (3 ml)/agua (0,3 ml) se agitó durante 12 h a 20 °C. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. El valor de pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con HCl al 5 %. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (180 mg, 69 %) en forma de un sólido marrón.

15 Etapa 6: Preparación de *N*-([2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil)carbamato de *tert*-butilo



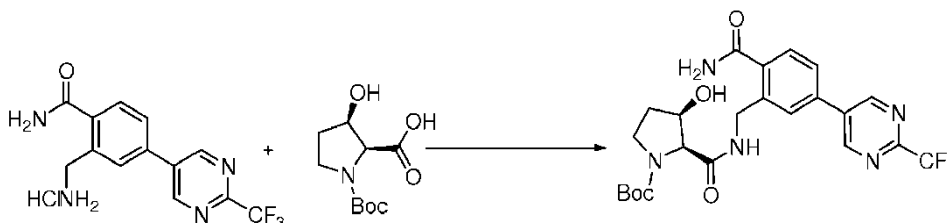
20 Una mezcla de ácido 2-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)metil)-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzoico (160 mg, 0,40 mmol, 1,00 Eq), DIEA (600 mg, 4,64 mmol, 11,50 Eq), HATU (183 mg, 0,48 mmol, 1,20 Eq) y NH<sub>4</sub>Cl (260 mg, 4,86 mmol, 12,10 Eq) en DMF (5 ml) se agitó durante 12 h a 20 °C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (160 mg, 100 %) en forma de un sólido marrón.

25 Etapa 7: Preparación de clorhidrato de 2-(aminometil)-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzamida



30 Una mezcla de *N*-([2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,40 mmol, 1,00 Eq) y HCl (solución saturada en 20 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (120 mg, en bruto) en forma de un sólido blanco.

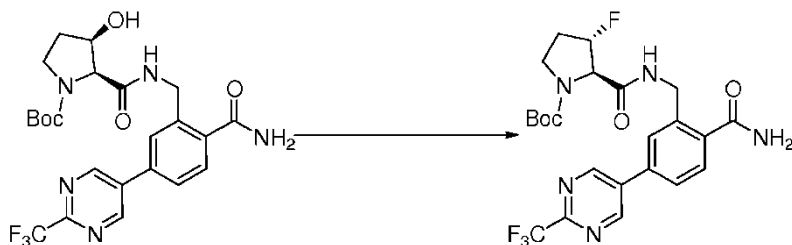
35 Etapa 8: Preparación de (2*S*,3*R*)-2-[[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]carbamoil]-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



40 Una mezcla de ácido (2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (93,67 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq), DIEA (157,06 mg, 1,22 mmol, 3,00 Eq), HATU (231,03 mg, 0,61 mmol, 1,50 Eq) y clorhidrato de 2-(aminometil)-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzamida (120,00 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq) en DMF (5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato

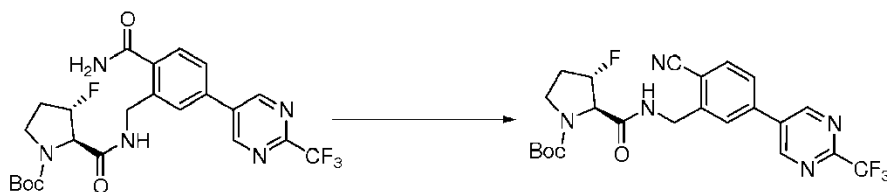
de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1) para dar el compuesto del título (130 mg, 63 %) en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 9: Preparación de (2*R*,3*S*)-2-[[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]carbamoil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



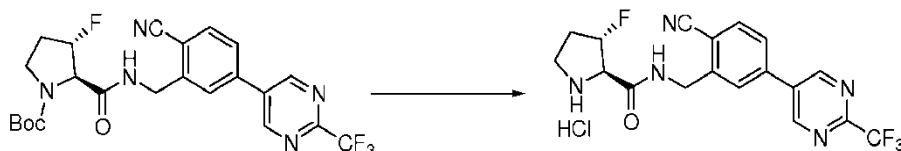
10 Se le añadió DAST (174,01 mg, 1,08 mmol, 5,00 Eq) gota a gota a una mezcla con agitación de (2*S*,3*R*)-2-[[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]carbamoil]-3-hidroxi-  
pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (110,00 mg, 0,22 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (5 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (60 mg, 54 %) en forma de un sólido blanco.

20 Etapa 10: Preparación de (2*R*,3*S*)-2-[[[2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]carbamoil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



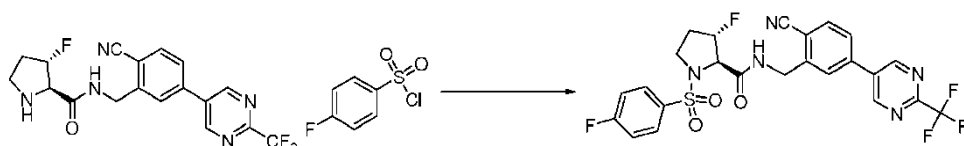
25 Se le añadió TFAA (49,28 mg, 0,23 mmol, 2,00 Eq) a una mezcla de (2*R*,3*S*)-2-[[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]carbamoil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (60,00 mg, 0,12 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (5 ml)/trietilamina (11,87 mg, 0,12 mmol, 1,00 Eq). La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (50 mg, 86 %) en forma de un sólido blanco.

30 Etapa 11: Preparación de (2*R*,3*S*)-*N*-[[[2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-fluoropirrolidina-2-carboxamida



35 Una mezcla de (2*R*,3*S*)-2-[[[2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]carbamoil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 Eq) y HCl (solución saturada en 5 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (40 mg, en bruto) en forma de un sólido blanco.

40 Etapa 12: Preparación de (2*R*,3*S*)-*N*-[[[2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida

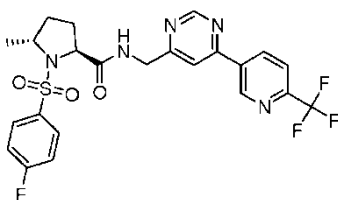




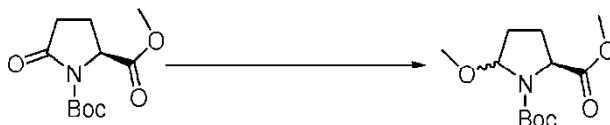
Una mezcla de (2*R*,3*S*)-*N*-([2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil)-3-fluoropirrolidina-2-carboxamida (47,00 mg, 0,119 mmol, 1,000 Eq), trietilamina (36,27 mg, 0,358 mmol, 3,000 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (46,51 mg, 0,239 mmol, 2,000 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto en bruto (40 mg) se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25,1 mg, 38 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03-7,91 (m, 4H), 7,41-7,35 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 52 Hz, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 24,4 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 24,4 Hz, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 2H).

**Ejemplo 39: Preparación de (2*S*,5*R*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-5-metil-*N*-([6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

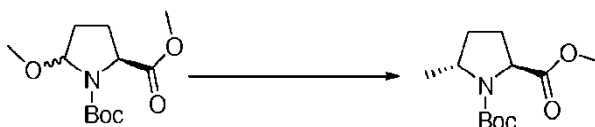


Etapa 1: Preparación de (2*S*)-5-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo



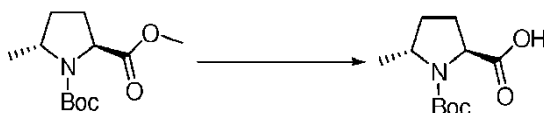
Se le añadió trietilborohidruro de litio (34,5 ml, 1,20 Eq) gota a gota a una solución de (2*S*)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (7 g, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 h a -78 °C y se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio a 0 °C. Se le añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (15 ml) y la reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Al aminol resultante en bruto en metanol (25 ml) se le añadió PTSA (656 mg, 0,38 mmol, 0,12 Eq). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado el compuesto del título (4,1 g) en forma de un aceite amarillo claro.

Etapa 2: Preparación de (2*S*)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo



A una mezcla de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (1,05 g, 5,11 mmol, 4,00 Eq) y éter dietílico (13 ml) se le añadió MeMgBr (1,645 ml, 3 M en Et<sub>2</sub>O) gota a gota a -40 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min a -40 °C la mezcla se enfrió a -78 °C y se le añadió BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,62 ml, 5,24 mmol, 4,00 Eq) gota a gota a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 min y se le añadió (2*S*)-5-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (320 mg, 1,23 mmol, 1,00 Eq) en éter dietílico (17 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C y 1 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado el compuesto del título (180 mg, 60 %) en forma de un aceite incoloro.

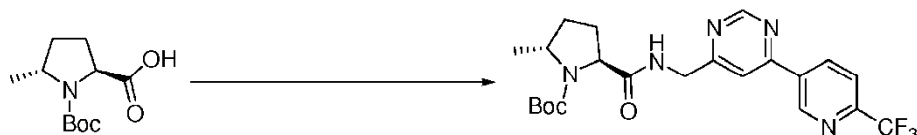
Etapa 3: Preparación de ácido (2*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5-metilpirrolidina-2-carboxílico



Una mezcla de (2*S*)-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metil (180 mg, 0,74 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (1,6 mg, 0,07 mmol, 0,10 Eq) en metanol (2 ml)/agua (0,2 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de agua y el valor de pH de la solución se ajustó a 3 con HCl diluido. La solución resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (110 mg, 65 %) en forma de un aceite amarillo claro.

10

Etapa 4: Preparación de (2*R*,5*S*)-2-metil-5-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15

Una solución de ácido (2*S*,5*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (120 mg, 0,52 mmol, 1,00 Eq), HATU (298 mg, 0,78 mmol, 1,50 Eq), DIEA (202 mg, 1,56 mmol, 3,00 Eq) y 6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-ilmetanamina (182 mg, 0,72 mmol, 1,20 Eq) en DMF (5 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con 40 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (90 mg, 37 %) en forma de un aceite amarillo claro.

20

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (2*S*,5*R*)-5-metil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

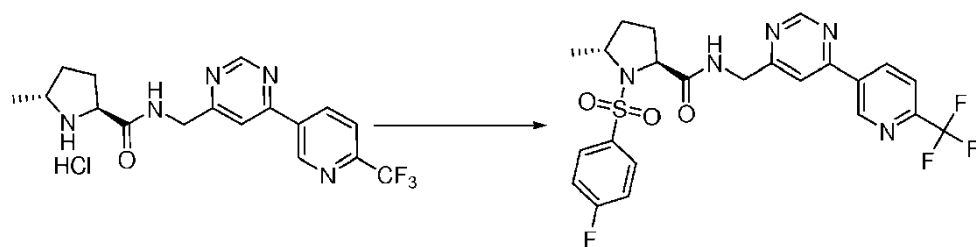


25

Una solución de (2*R*,5*S*)-2-metil-5-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,19 mmol, 1,00 Eq) y HCl saturado en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (85 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

30

Etapa 6: Preparación de (2*S*,5*R*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-5-metil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



35

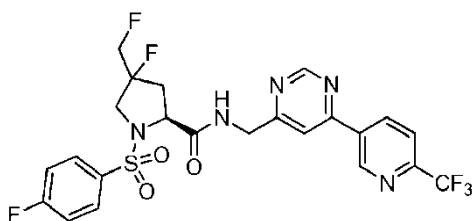
Una solución de clorhidrato de (2*S*,5*R*)-5-metil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (75 mg, 0,19 mmol, 1,0 Eq), TEA (56,6 mg, 0,56 mmol, 3,000 Eq), 4-dimetilaminopiridina (2,28 mg, 0,019 mmol, 0,1 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (43,5 mg, 0,224 mmol, 1,2 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21 mg, 21 %) en forma de un sólido blanco.

40

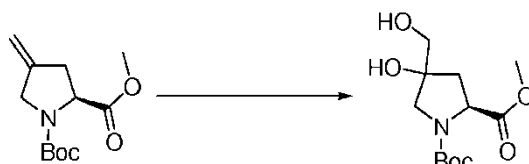
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,68-8,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,77-7,16 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 4,94-4,82 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 3H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,14-1,12 (m, 3H).

45

**Ejemplo 40: Preparación de (2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-(fluorometil)-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: Preparación de 4-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo



5

Una mezcla de 4-metilidenpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (1 g, 4,14 mmol, 1,00 Eq) y 4-metilmorfolin-4-ilo-4-olato (1,175 g, 10,03 mmol, 1,60 Eq) en acetona (10 ml)/agua (10 ml) se agitó durante 7 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (700 mg, 61 %) en forma de un aceite naranja.

10

Etapa 2: Preparación de 4-[[*terc*-butildimetilsilil]oxi]metil]-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo

15



20

Una mezcla de 4-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (1,068 g, 3,88 mmol, 1,00 Eq), TBS-Cl (1,165 g, 7,73 mmol, 2,00 Eq), imidazol (528 mg, 7,76 mmol, 2,00 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (47 mg, 0,38 mmol, 0,10 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (27 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (1,37 g, 91 %) en forma de un aceite amarillo claro.

25

Etapa 3: Preparación de (2S)-4-[[*terc*-butildimetilsilil]oxi]metil]-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo

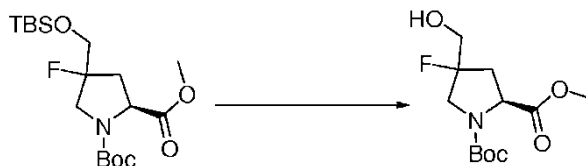


30

Se le añadió DAST (1,13 g, 7,01 mmol, 2,00 Eq) gota a gota a una solución de (2S)-4-[[*terc*-butildimetilsilil]oxi]metil]-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (1,37 g, 3,52 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (25 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,25 g, 91 %) en forma de un aceite amarillo claro.

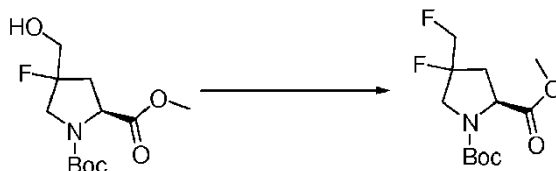
35

Etapa 4: Preparación de (2S)-4-fluoro-4-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo



Una mezcla de (2S)-4-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (1 g, 2,55 mmol, 1,00 Eq), TBAF (1,335 g, 5,11 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (520 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: Preparación de (2S)-4-fluoro-4-(fluorometil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo

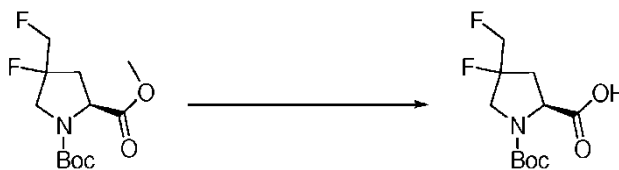


10

Se le añadió BAST (1,637 g, 7,40 mmol, 4,00 Eq) gota a gota a una solución de (2S)-4-fluoro-4-(hidroximetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (513 mg, 1,85 mmol, 1,00 Eq) en cloroformo (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 5 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (300 mg, 58 %) en forma de un aceite naranja.

15

Etapa 6: Preparación de ácido (2S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoro-4-(fluorometil)pirrolidina-2-carboxílico

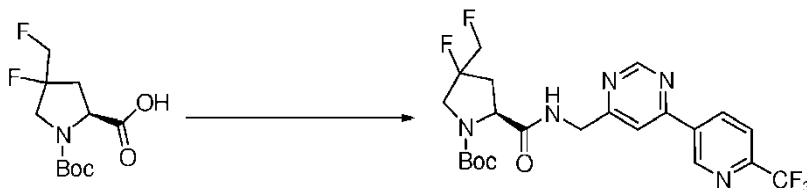


25

Una mezcla de (2S)-4-fluoro-4-(fluorometil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (270 mg, 0,97 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (116 mg, 4,84 mmol, 5,00 Eq) en tetrahidrofurano (3 ml)/agua (2 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El valor de pH de la solución acuosa se ajustó a 4 con ácido acético. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (250 mg, 97 %) en forma de un aceite naranja.

30

Etapa 7: Preparación de (2S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-2-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



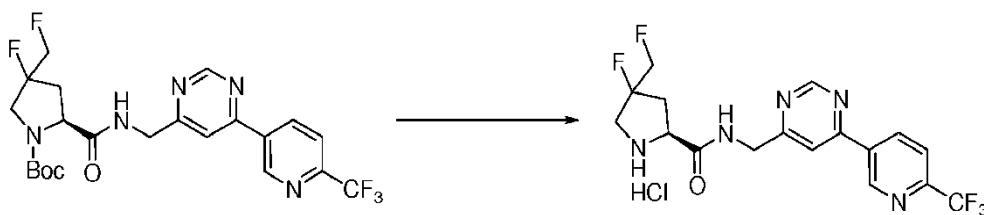
35

Una mezcla de ácido (2S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoro-4-(fluorometil)pirrolidina-2-carboxílico (110 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq), HATU (173,4 mg, 0,46 mmol, 1,10 Eq), DIEA (160,6 mg, 1,24 mmol, 3,00 Eq) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (120,3 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (170 mg, 82 %) en forma de un sólido amarillo.

40

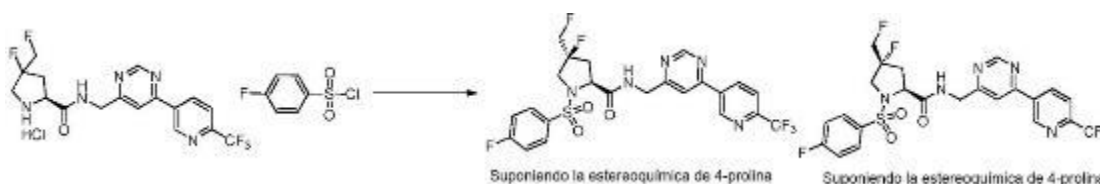
Etapa 8: Preparación de clorhidrato de (2S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-*N*-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

45



Una mezcla de (2S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoi]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,34 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en dioxano (5 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (125 mg, 84 %) en forma de un sólido rosa.

Etapa 9: Preparación de (2S,4S)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfoni]l]-4-(fluorometil)-N-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (125 mg, 0,642 mmol, 1,00 Eq), TEA (86,6 mg, 0,856 mmol, 3,00 Eq) y clorhidrato de (2S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-N-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (61,0 mg, 0,139 mmol, 1,10 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15,2 mg, 4 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 0,93$  min (CHIRALPAK AS-3, 4,6 x 100 cm, 3  $\mu$ m, MeOH (DEA al 0,1 %) = 10 % a un 40 % en 2,0 min, retención 1,0 min a un 40 %, 4 ml/min.).

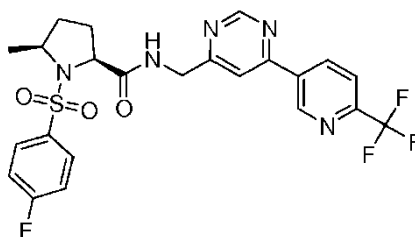
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,70-8,68 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,83-7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52-7,28 (m, 2H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,61-4,35 (m, 4H), 3,93-3,71 (m, 2H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H).

Además, también se aisló (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfoni]l]-4-(fluorometil)-N-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (31,8 mg, 9 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 1,18$  min (CHIRALPAK AS-3, 4,6 x 100 cm, 3  $\mu$ m, MeOH (DEA al 0,1 %) = 10 % a un 40 % en 2,0 min, retención 1,0 min a un 40 %, 4 ml/min.).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,50 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,68-8,66 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,82-7,80 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,59-4,31 (m, 3H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,03-1,72 (m, 1H).

La estereoquímica de la 4-prolina de los dos compuestos anteriores se asignó arbitrariamente. La estereoquímica de la 2-prolina de los dos compuestos anteriores es la que se muestra.

**Ejemplo 41: Preparación de (2S,5S)-1-[(4-fluorobenceno)sulfoni]l]-5-metil-N-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

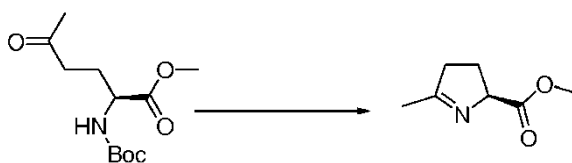


Etapa 1: Preparación de (2S)-2-[[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-5-oxohexanoato de metilo



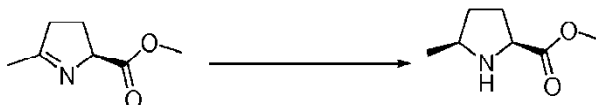
Una solución de MeMgBr (1 M) (33 ml, 1,00 Eq) se le añadió gota a gota a una solución de (2S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (8 g, 32,89 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (20 ml) a -40 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a -40 °C. La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (5,1 g, 60 %) en forma de un aceite amarillo claro.

Etapa 2: Preparación de (2S)-5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo



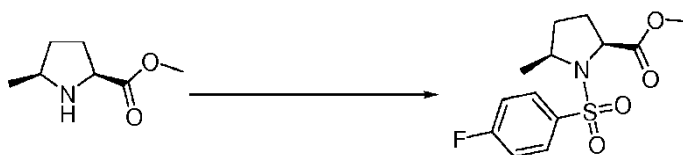
Una solución de (2S)-2-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-5-oxohexanoato de metilo (3,7 g, 14,27 mmol, 1,00 Eq) y ácido trifluoroacético (10 ml, 134,63 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un aceite amarillo claro.

Etapa 3: Preparación de (2S,5S)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de (2S)-5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (350 mg, 2,48 mmol, 1,00 Eq) y paladio sobre carbono (300 mg) en metanol (3 ml) se agitó durante 8 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

Etapa 4: Preparación de (2S,5S)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de (2S,5S)-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (350 mg, 2,44 mmol, 1,00 Eq), TEA (987 mg, 9,75 mmol, 4,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,23 mmol, 0,10 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (567 mg, 2,91 mmol, 1,20 Eq) en diclorometano (30 ml) se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (190 mg, 26 %) en forma de un aceite amarillo claro.

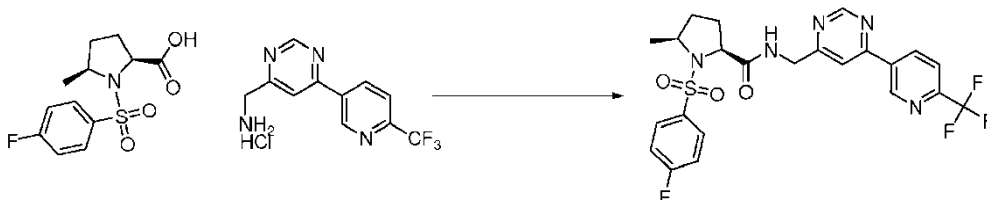
Etapa 5: Preparación de ácido (2S,5S)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-5-metilpirrolidina-2-carboxílico



Una mezcla de (2S,5S)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (160 mg, 0,53 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (25,5 mg, 1,06 mmol, 1,00 Eq) en metanol (4 ml)/agua(0,5 ml) se agitó toda la noche a temperatura

ambiente. La solución resultante se diluyó con 20 ml de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 9 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La solución resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido blanco.

- 5 Etapa 6: Preparación de (2*S*,5*S*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-5-metil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

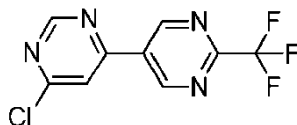


- 10 Una mezcla de ácido (2*S*,5*S*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,522 mmol, 1,00 Eq), HATU (285 mg, 0,750 mmol, 1,50 Eq), DIEA (190 mg, 1,470 mmol, 3,00 Eq) y clorhidrato de 6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-ilmetanamina (182 mg, 0,626 mmol, 1,200 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (99,7 mg, 36 %) en forma de un sólido blanco.

15 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,71-8,70 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 3H), 1,60-1,51 (m, 3H).

20

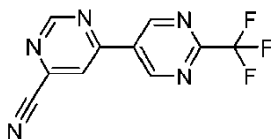
**Ejemplo 42: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



25

#### 6-cloro-2'-(trifluorometil)-4,5'-bipiridina

- 30 Se desgasificó una solución de ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico (100 mg, 0,50 mmol), 4,6-dicloropirimidina (0,742559 mmol), carbonato de cesio (322,595 mg, 0,99 mmol) y aducto [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii)-diclorometano (0,10 Eq., 0,050 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) y agua (3,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La reacción se filtró con celite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hex con elución con EtOAc al 20 %) para dar 74 mg, 57,3 % de rendimiento. CLEM (IES) *m/z*: 260,9 [M+H]<sup>+</sup>

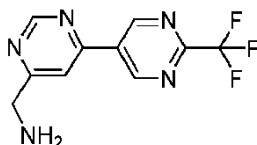


35

#### 2'-(trifluorometil)-[4,5'-bipiridina]-6-carbonitrilo

- 40 Una solución de 4-cloro-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidina (A, 150 mg, 0,58 mmol), cianuro de zinc (82,763 mg, 0,69071 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii)-diclorometano (48,0 mg, 0,058 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,7559 ml, 74,4 mmol) se agitó a 150 °C durante 45 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por medio de rotovap. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) para dar 103 mg, 71,2 % de rendimiento. CLEM (IES) *m/z*: 252,0 [M+H]<sup>+</sup>

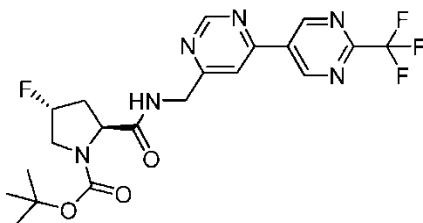
45



#### (2'-(trifluorometil)-[4,5'-bipiridina]-6-il]metanamina

Una solución de 6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo (A, 140 mg, 0,557 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (11,864 mg, 0,0111 mmol) en metanol (11,148 ml) y ácido clorhídrico (0,10 ml, 2,7870 mmol) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 10 min. La reacción se filtró con celite. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa.

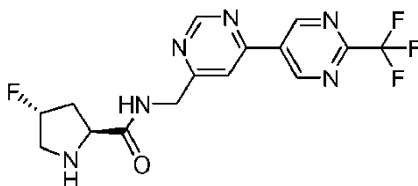
5 CLEM (IES) m/z: 255,95 [M+H]<sup>+</sup>



10 **(2S,4R)-4-fluoro-2-(((2'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de ácido (2S,4R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (125 mg, 0,536 mmol) y [6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metanamina (136,77 mg, 0,536 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,140 ml, 0,80389 mmol) y HATU (249,52 mg, 0,64311 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por medio de rotovap. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa.

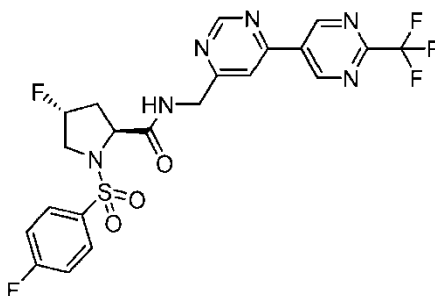
15 CLEM (IES) m/z: 471,20 [M+H]<sup>+</sup>



20 **(2S,4R)-4-fluoro-N-((2'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida**

A una solución de (2S,4R)-4-fluoro-2-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metilcarbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (252 mg, 0,5357 mmol) en 1,4-dioxano (2,7 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (1,34 ml, 5,357 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h. La reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 371,05 [M+H]<sup>+</sup>

25



30 **(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida**

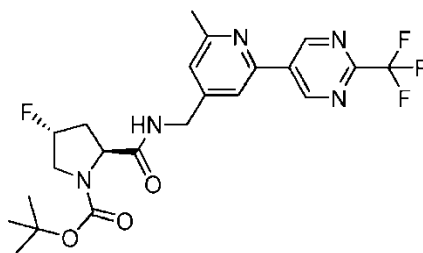
A una solución de (2S,4R)-4-fluoro-N-[[6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (198 mg, 0,5347 mmol) en diclorometano (10,71 ml) se le añadió trietilamina (1,49 ml, 10,71 mmol), después cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (156,4 mg, 0,8036 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se concentró y se sometió a HPLC de fase inversa para dar 119 mg, 42,03 % de rendimiento.

35

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,72-9,68 (s, 2H), 9,36-9,33 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,21-9,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,30-8,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,08-7,99 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 5,31-5,12 (d, *J* = 52,3 Hz, 1H), 4,61-4,47 (m, 2H), 4,30-4,20 (dd, *J* = 10,0, 7,1 Hz, 1H), 3,80-3,58 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,25-2,03 (dddd, *J* = 42,7, 13,8, 10,0, 3,3 Hz, 1H), CLEM (IES) m/z: 529,11 [M+H]<sup>+</sup>.

40



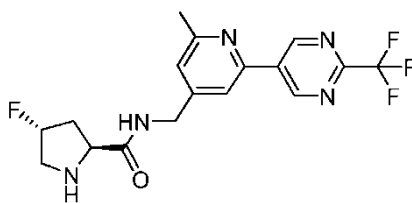
**Ejemplo 43: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-metil-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

5

**(2S,4R)-4-fluoro-2-(((2-metil-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

10 A una solución de (2S,4R)-2-[[2-cloro-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,2381 mmol) y trimetilboroxina (45,30 mg, 0,0504 ml, 0,3572 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4,763 ml) se le añadió carbonato de potasio (99,73 mg, 0,7144 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (17,60 mg, 0,02381 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, después se calentó por microondas a 120 °C durante 40 min. La reacción se filtró con celite, se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH) para dar 95 mg, 82,5 % de rendimiento. CLEM (IES) m/z: 484,15 [M+H]<sup>+</sup>

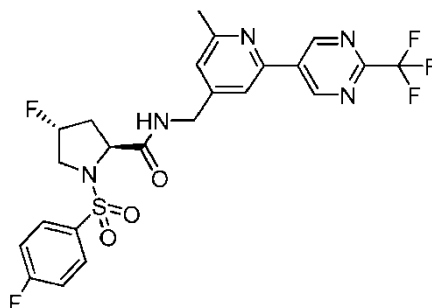
15

**(2S,4R)-4-fluoro-N-((2-metil-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida**

20

25 A una solución de (2S,4R)-4-fluoro-2-[[2-metil-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metilcarbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (A, 95 mg, 0,1965 mmol) en 1,4-dioxano (0,9824 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (0,4912 ml, 1,965 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h. La reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 384,1 [M+H]<sup>+</sup>

25

**(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-metil-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida**

30

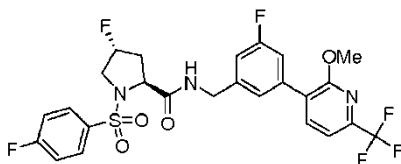
35 A una solución de (2S,4R)-4-fluoro-N-[[2-metil-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (75,31 mg, 0,1965 mmol) en diclorometano (3,930 ml) se le añadió trietilamina (0,548 ml, 3,930 mmol), después cloruro de 4-fluorobencenosulfonylo (57,36 mg, 0,2947 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se concentró y se sometió a HPLC de fase inversa para dar 65,4 mg, 61,47 % de rendimiento.

35

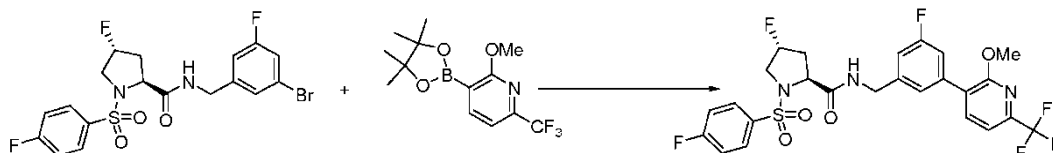
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,67-9,58 (s, 2H), 9,04-8,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,41-7,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,30-5,11 (d, J = 52,4 Hz, 1H), 4,55-4,37 (m, 2H), 4,24-4,17 (dd, J = 10,0, 7,1 Hz, 1H), 3,76-3,58 (m, 2H), 2,61-2,56 (s, 3H), 2,22-2,00 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z: 542,13 [M+H]<sup>+</sup>

40

**Ejemplo 44: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-([3-fluoro-5-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



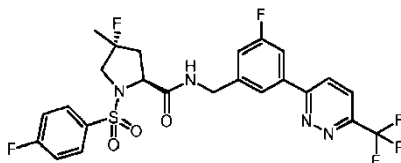
5 Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-([3-fluoro-5-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



10 Una mezcla de (2S,4R)-N-([3-bromo-5-fluorofenil]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (500 mg, 1,05 mmol, 1,00 Eq), carbonato de potasio (430 mg, 3,11 mmol, 3,00 Eq), ácido [2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (230 mg, 1,04 mmol, 1,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (78 mg, 0,11 mmol, 0,10 Eq) en 1,4-dioxano (12 ml)/agua(1,2 ml) se agitó durante 12 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (200 mg, 33 %) en forma de un sólido blanco.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88-7,85 (m, 3H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,21-7,07 (d, 1H), 5,10-4,97 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,29-2,25 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,67-3,42 (s, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 1H).

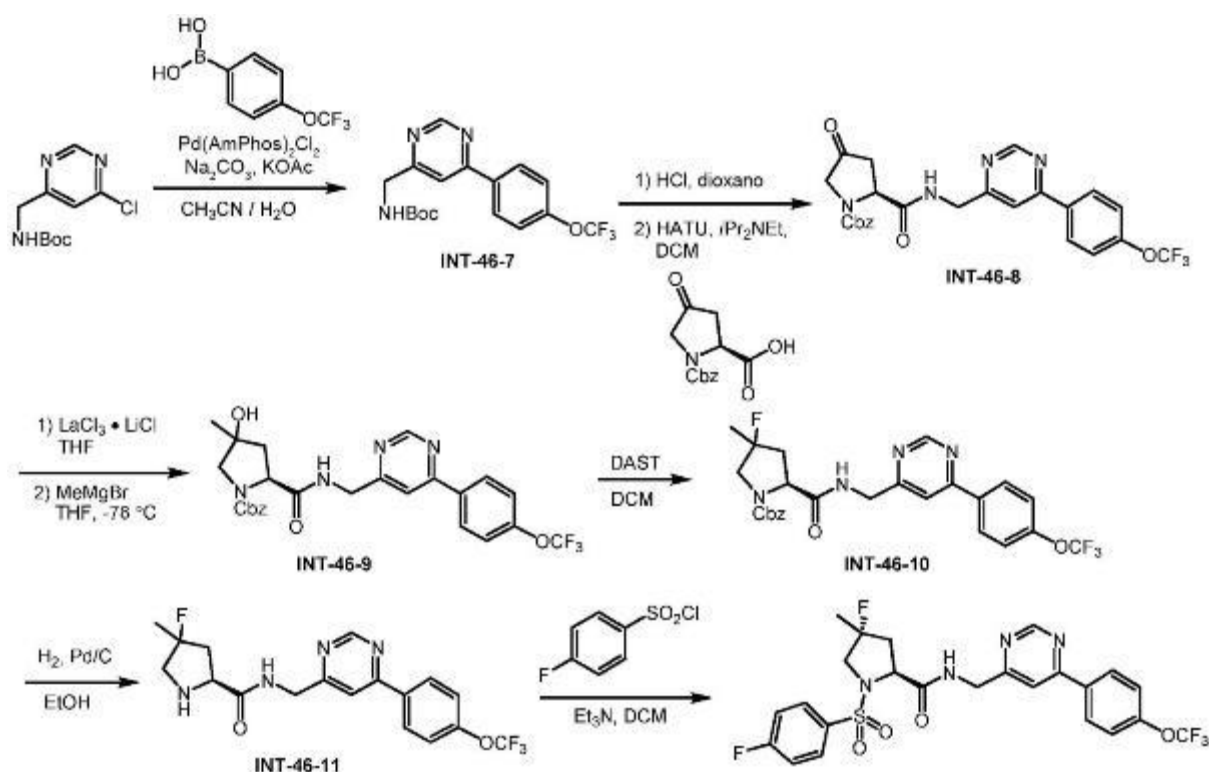
20 **Ejemplo 45: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-N-([3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil)-4-metilpirrolidina-2-carboxamida.**



25 A un vial para microondas se le añadió (2S)-N-([3-bromo-5-fluoro-fenil]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-metilpirrolidina-2-carboxamida (INT-52-5 del ejemplo 52) (60 mg, 0,12 mmol), 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (29 mg, 0,16 mmol), bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) (6,3 mg, 0,0089 mmol), carbonato de sodio (17 mg, 0,16 mmol) y acetato de potasio (15 mg, 0,16 mmol). Se añadieron acetonitrilo (0,8 ml) y agua (0,16 ml) y se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 min, después se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró con celite, eluyendo con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con EtOAc al 0-100 % en heptano para dar el producto parcialmente purificado. El residuo se purificó además por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17,0 mg, 27 %). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 559,12

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04-7,92 (m, 3H), 7,51-7,38 (m, 3H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,72-3,47 (m, 2H), 2,49-2,32 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 1H), 1,38 (d, J = 20,8 Hz, 3H).

40 **Ejemplo 46: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-metil-N-((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



Etap 1: ((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (INT-46-7)

5 A un vial para microondas se le añadió *N*-[[6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,58 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (174 mg, 0,82 mmol), bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (33 mg, 0,047 mmol), carbonato de sodio (87 mg, 0,82 mmol) y acetato de potasio (81 mg, 0,82 mmol). Se añadieron acetronitrilo (3,0 ml) y agua (0,6 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 min, después se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró con celite, eluyendo con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con EtOAc al 0-100 % en heptano para dar el compuesto deseado en forma de una espuma amarilla (215 mg, 100 %). EM-IES:  $[M+H]^+$  370,2

15 Etap 2: (S)-4-oxo-2-(((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (INT-46-8)

20 A una solución de *N*-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (215 mg, 0,6038 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se le añadió ácido (2S)-1-benciloxicarbonil-4-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,38 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (147,3 mg, 0,199 mmol, 1,140 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, después se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto deseado en forma de un sólido beis (142 mg, 46 %). EM-IES:  $[M+H]^+$  515,2

30 Etap 3: (2S)-4-hidroxi-4-metil-2-(((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (INT-46-9)

35 A una solución de (2S)-4-oxo-2-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (142 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añadió solución de complejo de cloruro de lantano (II)-bis(cloruro de litio) (0,6 M en THF) (0,51 ml, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfría a -78 °C y se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 mol/l en éter dietílico) (0,14 ml, 0,41 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Se le añadió una porción adicional de bromuro de metilmagnesio (3,0 mol/l en éter dietílico) (0,14 ml, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otros 15 min. Se le añadió una porción adicional de bromuro de metilmagnesio (3,0 mol/l en éter dietílico) (0,14 ml, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otros 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se inactivó añadiendo cloruro de amonio sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto deseado en forma de una espuma beis (100 mg, 68 %). EM-IES:  $[M+H]^+$  531,2

5 Etapa 4: (2S)-4-fluoro-4-metil-2-(((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (INT-46-10)

10 A una solución de 4-hidroxi-4-metil-2-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metilcarbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de (2S)-bencilo (100 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (4 ml) enfriada a -78 °C se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,050 ml, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo cuidadosamente cloruro de amonio sat. ac. y se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto deseado en forma de un sólido marrón (72,5 mg, 72 %). EM-IES:  $[M+H]^+$  399,1

15 Etapa 5: (2S)-4-fluoro-4-metil-N-((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida (INT-46-11)

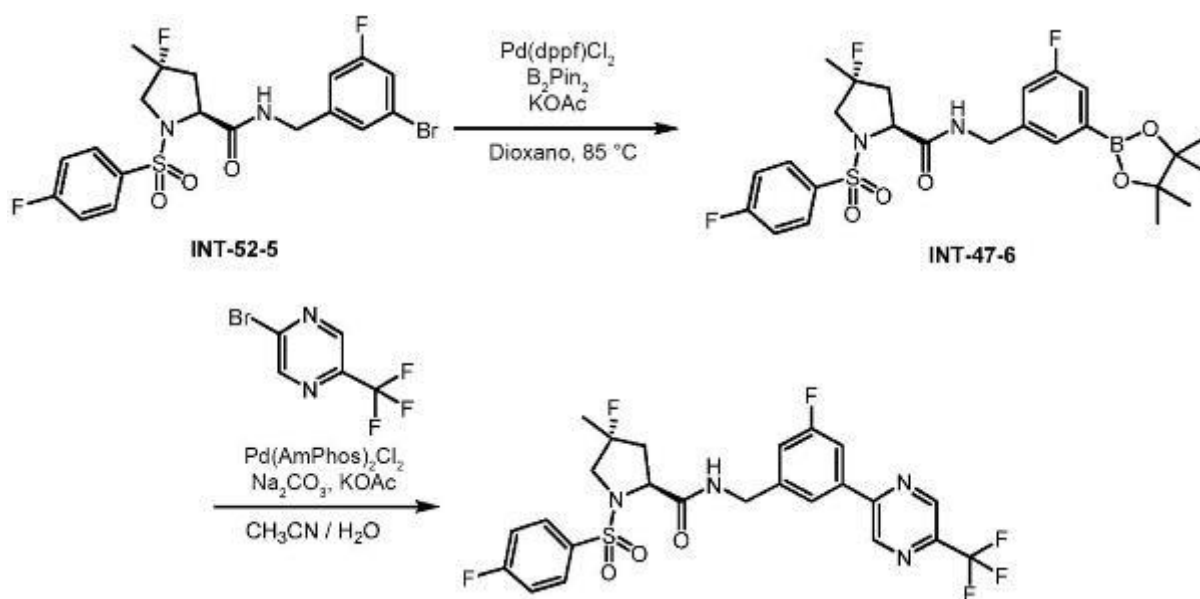
20 A una solución de (2S)-4-fluoro-4-metil-2-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metilcarbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (72,5 mg, 0,14 mmol) en etanol (4 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10 % en masa) (14,5 mg, 0,014 mmol). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min, después la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró con celite, eluyendo con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío. A la mezcla en bruto se le añadió paladio sobre carbono (10 % en masa) (14,5 mg, 0,014 mmol) y etanol (4 ml) y se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min. Después, la mezcla se calentó a 60 °C toda la noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró con celite, eluyendo con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto deseado en forma de una espuma amarilla (37,6 mg, 69 %). EM-IES:  $[M+H]^+$  533,2

30 Etapa 6: (2S,4R)-4-fluoro-1-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-metil-N-((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida

35 A (2S)-4-fluoro-4-metil-N-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (37,6 mg, 0,094 mmol) disuelta en diclorometano (2 ml) se le añadió trietilamina (0,026 ml, 0,19 mmol,) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (20,2 mg, 0,10 mmol) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto del título parcialmente purificado. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (4,1 mg, 8 %) en forma de un sólido blanco. EM-IES:  $[M+H]^+$  557,13

40 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,20 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 9,07 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,37-8,28 (m, 2H), 8,09 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 8,06-7,94 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 4H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,74-3,48 (m, 2H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,18-1,97 (m, 1H), 1,39 (d,  $J = 20,8$  Hz, 3H).

45 **Ejemplo 47: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)bencil)-1-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metilpirrolidina-2-carboxamida (INT-47-6)

5

A un vial se le añadió (2*S*,4*R*)-*N*-[(3-bromo-5-fluoro-fenil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-4-metil-pirrolidina-2-carboxamida (INT-52-5) (340 mg, 0,69 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(ii)-diclorometano (58 mg, 0,069 mmol), bis(pinacolato)diboro (264 mg, 1,04 mmol) y acetato de potasio (204 mg, 2,08 mmol). Se le añadió 1,4-dioxano (10 ml) y se burbujó nitrógeno a través de la solución durante 3 min y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró con celite, eluyendo con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con EtOAc al 0-100 % en heptano para dar el compuesto deseado en forma de un aceite marrón (329 mg, 88 %). EM-IES:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  539,3

10

15

Etapa 2: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[(3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)encil)-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metilpirrolidina-2-carboxamida

20

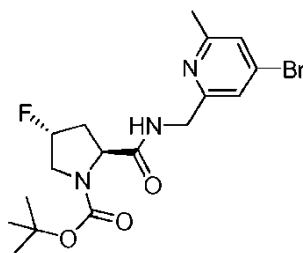
A un vial para microondas se le añadió (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)metil]-4-metil-pirrolidina-2-carboxamida (329 mg, 0,61 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (138 mg, 0,73 mmol), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) (35 mg, 0,049 mmol), carbonato de sodio (91 mg, 0,86 mmol) y acetato de potasio (85 mg, 0,86 mmol). Se añadieron acetonitrilo (8,0 ml) y agua (1,6 ml) y se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 min, después se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró con celite, eluyendo con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con EtOAc al 0-100 % en heptano para dar el producto parcialmente purificado. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (108 mg, 32 %) en forma de un sólido blanco.

25

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,49 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 9,25 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 8,92 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,05 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,53-7,36 (m, 3H), 4,56-4,40 (m, 2H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,71-3,47 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 1H), 1,38 (d,  $J = 20,8$  Hz, 3H).

30

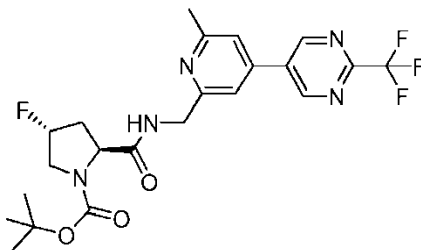
**Ejemplo 48: Preparación de (6*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



35

**(2*S*,4*R*)-2-(((4-bromo-6-metilpiridin-2-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

5 A una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,43 mmol) y clorhidrato de (4-bromo-6-metil-2-piridil)metanamina (112,02 mg, 0,47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,7 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,112 ml, 0,64 mmol) y HATU (199,62 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por medio de rotovap. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) para dar 54 mg, 30,2 % de rendimiento. CLEM (IES) m/z: 416,05 [M+H]<sup>+</sup>



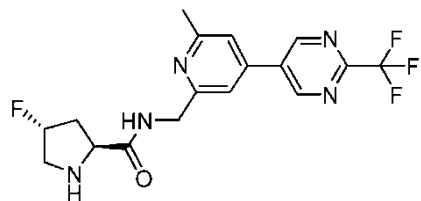
10

**(6*S*,4*R*)-2-fluoro-2-(((2-metil-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

15

Se desgasificó una solución de ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico (1,2 Eq., 0,3574 mmol), (2*S*,4*R*)-2-[(4-bromo-6-metil-2-piridil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (124 mg, 0,2979 mmol), carbonato de cesio (194,1 mg, 0,04714 ml, 0,5957 mmol) y aducto [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii)-diclorometano (0,10 Eq., 0,02979 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La reacción se filtró con celite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) para dar 70 mg, 48,6 % de rendimiento. CLEM (IES) m/z: 484,15 [M+H]<sup>+</sup>

20

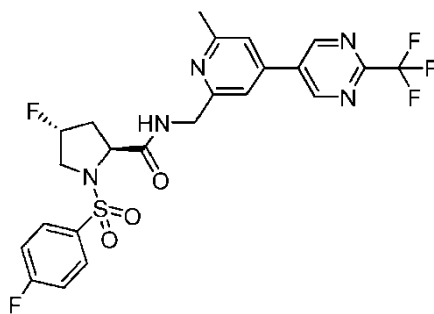


**(6*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((2-metil-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida**

25

A una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metilcarbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,1448 mmol) en 1,4-dioxano (0,7239 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (0,3619 ml.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h. La reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 384,1 [M+H]<sup>+</sup>

30



**(6*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida**

35

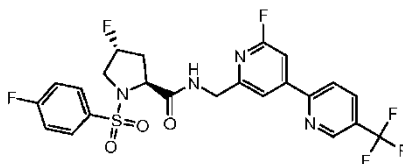
A una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (55,5 mg, 0,1448 mmol) en diclorometano (2,9 ml) se le añadió trietilamina (0,404 ml, 2,896 mmol), después cloruro de 4-fluorobencenosulfonylo (42,26 mg, 0,2172 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se concentró y se sometió a HPLC de fase inversa para dar 61,4 mg, 78,32 % de rendimiento.

40

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,51-9,41 (s, 2H), 9,06-8,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,77-7,68 (dd, *J* = 9,2, 1,5 Hz, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 5,31-5,09 (d, *J* = 52,4 Hz, 1H), 4,56-4,40 (m, 2H), 4,30-4,20 (dd, *J* = 9,9, 7,1 Hz,

1H), 3,78-3,57 (m, 2H), 2,62-2,56 (s, 3H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,24-2,00 (dddd,  $J = 42,5, 14,0, 9,9, 3,4$  Hz, 1H), CLEM (IES)  $m/z: 542,13$   $[M+H]^+$

5 **Ejemplo 49: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-([6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

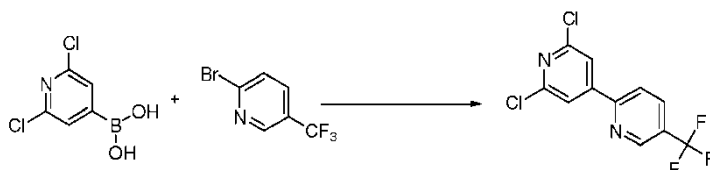


10 Etapa 1: Preparación de ácido (2,6-dicloropiridin-4-il)borónico



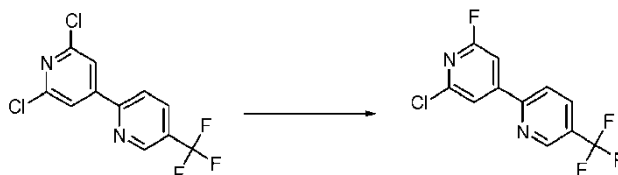
15 Se le añadió *n*-BuLi (3 ml, 2,5 M en hexano, 1,50 Eq) gota a gota a una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1,40 g, 5,112 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (20 ml) a  $-78$  °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 30 min a  $-78$  °C. Se le añadió borato de trimetilo (580 mg, 5,582 mmol, 1,10 Eq) a  $-78$  °C y la reacción se agitó durante 1 h a  $-78$  °C. La solución resultante se agitó durante otras 12 h a temperatura ambiente, se inactivó con 1,6 g de pinacol y, después AcOH (0,6 ml). Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

20 Etapa 2: Preparación de 2,6-dicloro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridina



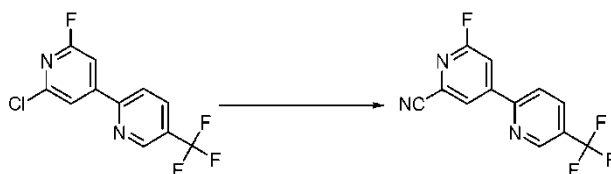
25 Una mezcla de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (800,00 mg, 3,54 mmol, 1,00 Eq), ácido (2,6-dicloropiridin-4-il)borónico (1 g, 5,21 mmol, 1,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (290 mg, 0,36 mmol, 0,10 Eq) y carbonato de potasio (1,96 g, 14,18 mmol, 4,00 Eq) en 1,4-dioxano (40 ml)/agua(2 ml) se agitó durante 12 h a 120 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado el compuesto del título (680 mg, 66 %) en forma de un sólido blanco.

30 Etapa 3: Preparación de 2-cloro-6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridina



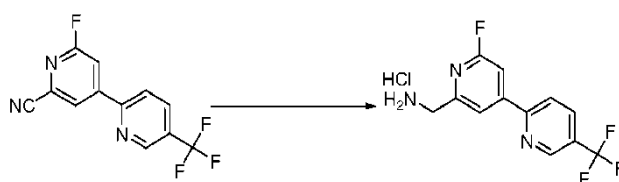
35 Una mezcla de 2,6-dicloro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridina (680,00 mg, 2,32 mmol, 1,00 Eq) y KF (134,80 mg, 2,32 mmol, 1,00 Eq) en DMSO (5 ml) se agitó durante 6 h a 140 °C. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado el compuesto del título (600 mg, 93 %) en forma de un sólido blanco.

40 Etapa 4: Preparación de 6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridina-2-carbonitrilo



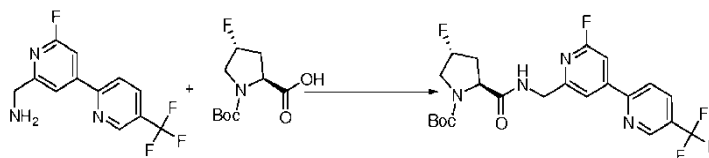
Una mezcla de 2-cloro-6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridina (680,00 mg, 2,46 mmol, 1,00 Eq),  $Zn(CN)_2$  (288,71 mg, 2,46 mmol, 1,00 Eq),  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (250 mg, 0,24 mmol, 0,10 Eq), dppf (410 mg, 0,74 mmol, 0,30 Eq) y DMF (5 ml) se irradió con microondas durante 2 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado el compuesto del título (610 mg, 93 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de [6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metanamina



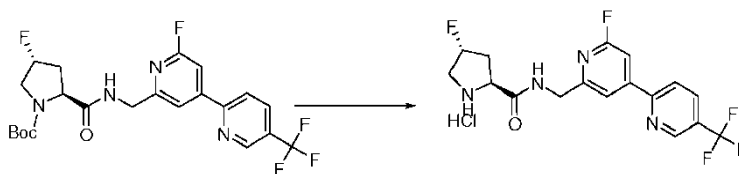
Una mezcla de 6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (300 mg, 1,12 mmol, 1,00 Eq) y paladio sobre carbono (500 mg) en metanol (50 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío para dar el compuesto del título (300 mg, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 6: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[[[6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (260,00 mg, 1,11 mmol, 1,00 Eq), DIEA (432,22 mg, 3,34 mmol, 3,00 Eq), HATU (635,79 mg, 1,67 mmol, 1,50 Eq) y [6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metanamina (302,33 mg, 1,11 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (200 mg, 37 %) en forma de un sólido blanco.

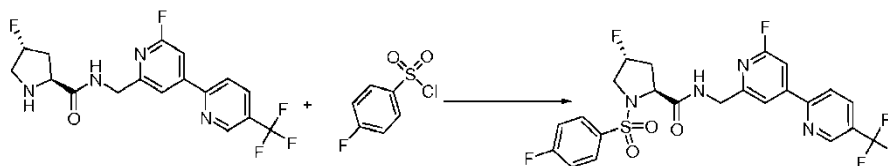
Etapa 7: Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[[6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[[[6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq) y HCl saturado en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (150 mg, 94 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 8: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[[6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida

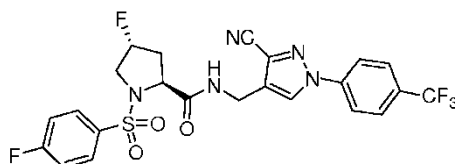




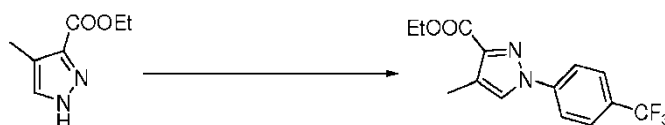
Una mezcla de (2S,4R)-4-fluoro-N-([6-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida (150,00 mg, 0,39 mmol, 1,00 Eq), trietilamina (117,87 mg, 1,16 mmol, 3,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (151,13 mg, 0,78 mmol, 2,00 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto en bruto (100 mg) se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (54,1 mg, 26 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 9,05-9,02 (m, 1H), 8,42-8,34 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 5,21 (d,  $J = 52,8$  Hz, 2H), 4,46 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 2,50-2,01 (m, 2H).

**Ejemplo 50: Preparación de (2S,4R)-N-([3-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxamida.**

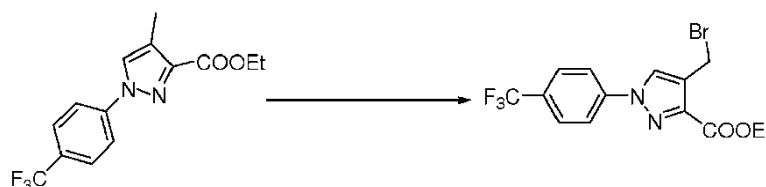


Etapa 1: 4-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



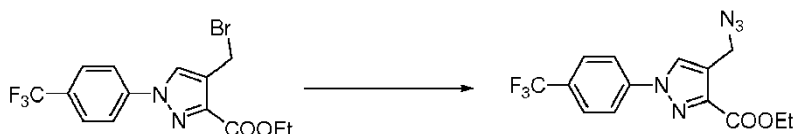
Una mezcla de 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (5 g, 32,43 mmol, 1,0 Eq), 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (13,25 g, 48,71 mmol, 1,5 Eq), CuI (600 mg, 3,15 mmol, 0,10 Eq), L-prolina (750 mg, 6,51 mmol, 0,20 Eq) y carbonato de potasio (8,95 g, 64,76 mmol, 2,00 Eq) en DMSO (150 mg) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (5,3 g, 55 %) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 2: 4-(bromometil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



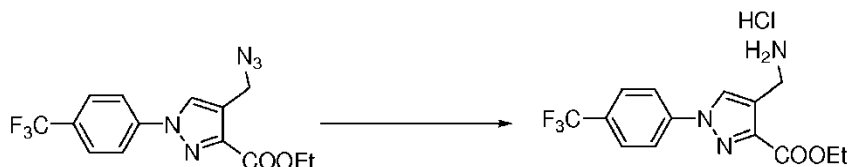
Una mezcla de 4-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (5,78 g, 19,38 mmol, 1,00 Eq), bencenocarboperoxoato de benzoilo (469 mg, 1,94 mmol, 0,10 Eq) y 1-bromopirrolidina-2,5-diona (3,45 g, 19,38 mmol, 1,00 Eq) en  $\text{CCl}_4$  (120 ml) se agitó toda la noche a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (5 g, 68 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3: 4-(azidometil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-pirazol 1H-3-carboxilato de etilo



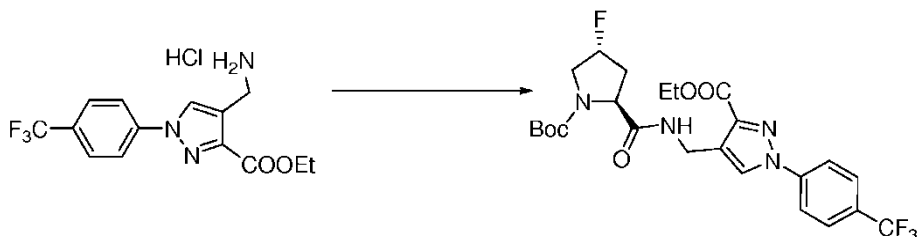
5 Una mezcla de 4-(bromometil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (5 g, 13,26 mmol, 1,00 Eq) y azida de sodio (1 g, 15,38 mmol, 1,20 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (1,3 g, 29 %) en forma de un aceite amarillo claro.

10 Etapa 4: clorhidrato de 4-(aminometil)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



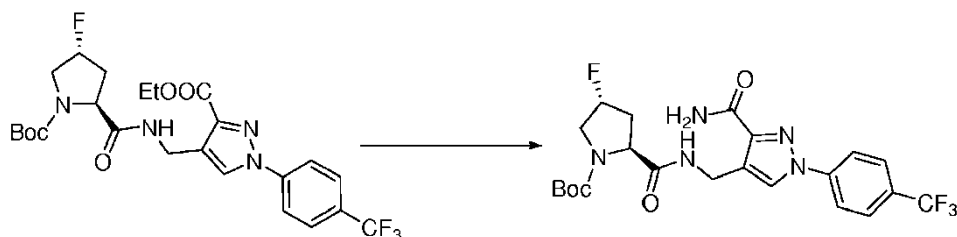
15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera de H<sub>2</sub> se introdujo 4-(azidometil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,15 g, 3,39 mmol, 1,00 Eq), etanol (30 ml), paladio sobre carbono (500 mg) y cloruro de hidrógeno (2 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1 g, 84 %) en forma de un sólido amarillo claro.

20 Etapa 5: 4-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



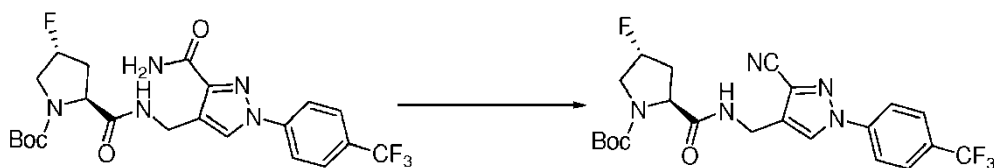
25 Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (824 mg, 3,53 mmol, 1,30 Eq), HATU (1,55 g, 4,08 mmol, 1,50 Eq), DIEA (1,05 g, 8,12 mmol, 3,00 Eq) y clorhidrato de 4-(aminometil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (950 mg, 2,72 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (1,35 g, 94 %) en forma de un sólido amarillo claro.

35 Etapa 6: (2*S*,4*R*)-2-((3-carbamoil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)metilcarbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



40 Una mezcla de 4-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,3 g, 2,46 mmol, 1,00 Eq) y NH<sub>3</sub>/metanol (20 ml, 493,98 mmol, 1,00 Eq) se agitó toda la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,1 g) en forma de un sólido amarillo claro que se usó para la siguiente etapa sin purificar.

Etapa 7: (2*S*,4*R*)-2-[[[3-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoi]l]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

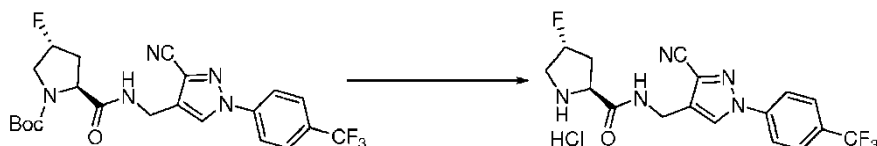


5

Una solución de ácido 4-[[[(2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido]metil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxílico (400 mg, 0,80 mmol, 1,00 Eq), TFAA (452 mg, 2,15 mmol, 2,00 Eq) y TEA (320 mg, 3,16 mmol, 4,00 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (320 mg, 83 %) en forma de un sólido amarillo claro.

10

Etapa 8: (2*S*,4*R*)-*N*-[[3-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

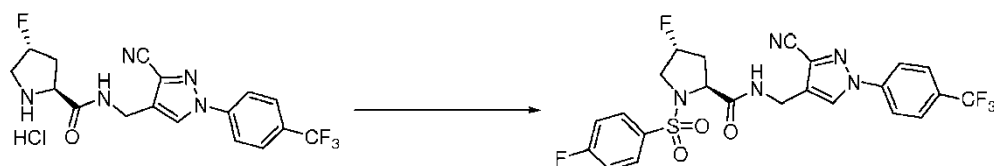


15

Una mezcla de (2*S*,4*R*)-2-[[[3-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoi]l]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (310 mg, 0,64 mmol, 1,00 Eq) y HCl/1,4-dioxano (20 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (270 mg) en forma de un sólido blanco que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 9: (2*S*,4*R*)-*N*-[[3-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfo]l]pirrolidina-2-carboxamida



25

Una solución clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[3-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (250 mg, 0,598 mmol, 1,00 Eq), TEA (267 mg, 2,639 mmol, 4,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,065 mmol, 0,10 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (152 mg, 0,781 mmol, 1,20 Eq) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (124,8 mg, 39 %) en forma de un sólido blanco.

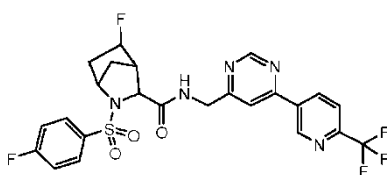
30

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88-8,85 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,97-7,94 (m, 4H), 7,47-7,41 (m, 2H), 5,27-5,09 (d, *J* = 52,5 Hz, 1H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 2,49-2,28 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H).

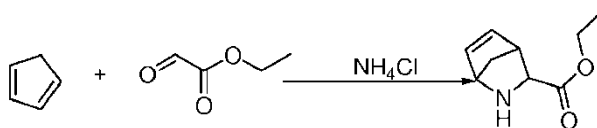
35

**Ejemplo 51: 5-fluoro-2-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida.**

40

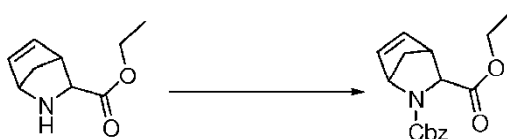


Etapa 1: Preparación de 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de etilo



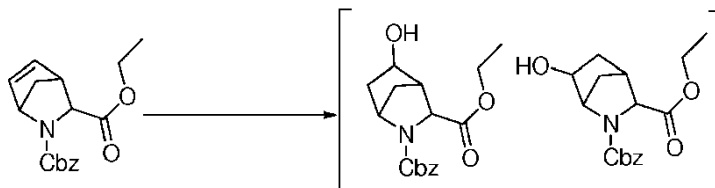
Una mezcla de ciclopenta-1,3-dieno (16,5 g, 249,62 mmol, 1,00 Eq), 2-oxoacetato de etilo (75 ml, 756,70 mmol, 3,00 Eq) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 g, 3,74 mol, 15,00 Eq) en agua (800 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se empleó bicarbonato de sodio (5 M) para ajustar el pH a 8. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (58 g, en bruto) en forma de un aceite marrón.

Etapa 2: Preparación de 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo



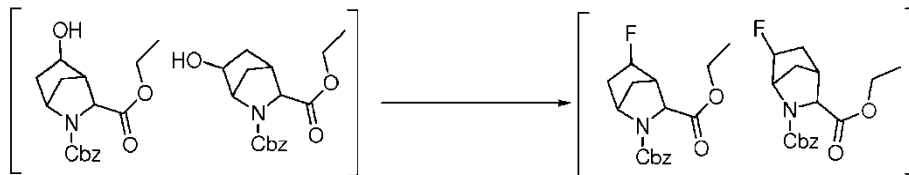
Una mezcla de 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de etilo (5 g, en bruto, 29,90 mmol, 1,00 Eq), Cbz-Cl (5 g, 29,31 mmol, 1,00 Eq) y TEA (6 g, 59,29 mmol, 2,00 Eq) en diclorometano (30 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (1,8 g, 20 %) en forma de un aceite rojo.

Etapa 3: Preparación de 5-hidroxi-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo



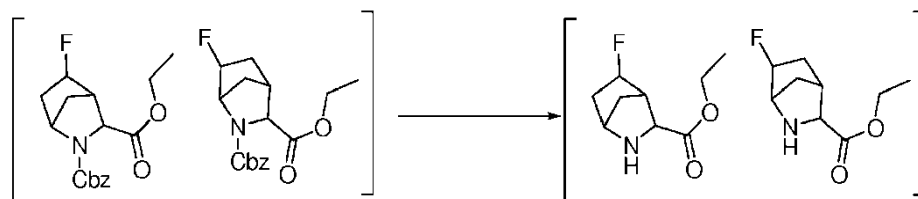
Se le añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (47,8 ml, 1 M en THF, 1,1 Eq) gota a gota a una mezcla de 2-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo (12 g, 42,4 mmol, 1,00 Eq) en tetrahydrofurano (150 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a temperatura ambiente se añadieron hidróxido de sodio (10 %) (69,6 ml, 148 mmol, 3,50 Eq) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %) (22,6 ml, 212 mmol, 5,00 Eq) a  $0^\circ\text{C}$ . La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto dio como resultado el compuesto del título (8,2 g, 62 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 4: Preparación de 5-fluoro-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo



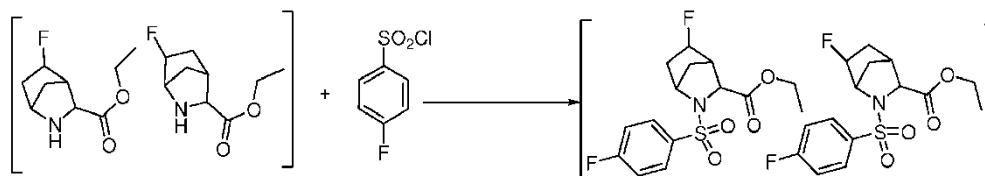
Se le añadió DAST (4,99 g, 31 mmol, 2,2 Eq) gota a gota a una mezcla de 5-hidroxi-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo y 6-hidroxi-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo (4,5 g, 14,1 mmol, 1,00 Eq) en DCM (100 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 5 h a t.a., se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado la mezcla de los compuestos del título y 6-fluoro-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo (1,2 g, 27 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 5: Preparación de 5-fluoro-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de etilo



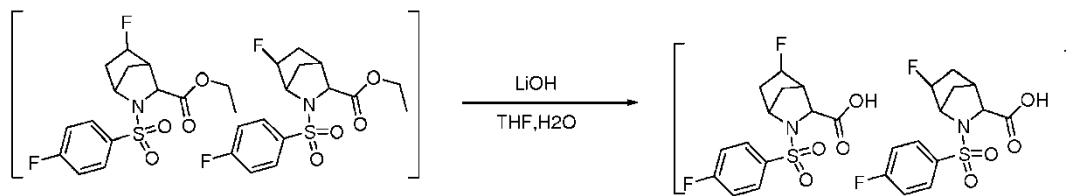
Una mezcla de 6-fluoro-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo y 5-fluoro-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-bencil 3-etilo (4,7 g, 15,5 mmol, 1,00 Eq) y paladio sobre carbono (1,0 g) en metanol (50 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título y su 6-fluoro-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de etilo (2,5 g, 86 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 6: Preparación de 5-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de etilo



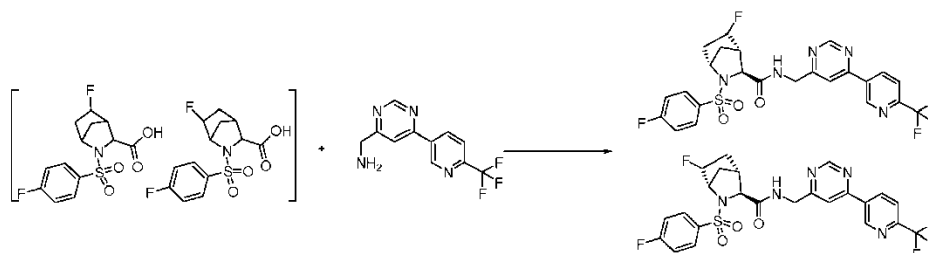
Una mezcla de dos isómeros de posición (2,5 g, 13,3 mmol, 1,00 Eq), TEA (2,7 g, 26,68 mmol, 2,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (3,1 g, 15,93 mmol, 1,20 Eq) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar la mezcla del compuesto del título y 6-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de etilo (2,5 g, 54 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 7: Preparación de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico



Una mezcla de 5-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de etilo y 6-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de etilo (2,5 g, 7,24 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (50 ml) y LiOH (522 mg, 21,80 mmol, 3,00 Eq) en agua (50 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con ácido cítrico. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado una mezcla del compuesto del título y ácido 6-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (2,0 g, 87 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 8: Preparación de 5-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-N-[(6-(6-(trifluorometil)-3-piridil)pirimidin-4-il)metil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida



Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico y ácido 6-fluoro-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (2,0 g, 6,3 mmol, 1,00 Eq), (6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanamina (1,6 g, 6,3 mmol, 1,0 Eq), HATU (3,6g, 9,5mmol, 1,50 Eq) y DIPEA (1,6g, 12,6 mmol, 2,0 Eq) en DMF (50 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante CFS preparativa para dar el compuesto del título (137,3 mg, 3,9 %).  $t_R = 0,90$  min (Lux 3  $\mu$ m Cellulose-4, 4,6 x 100 mm, 3  $\mu$ m, MeOH (DEA al 0,1 %) = 30 %, 4 ml/min).

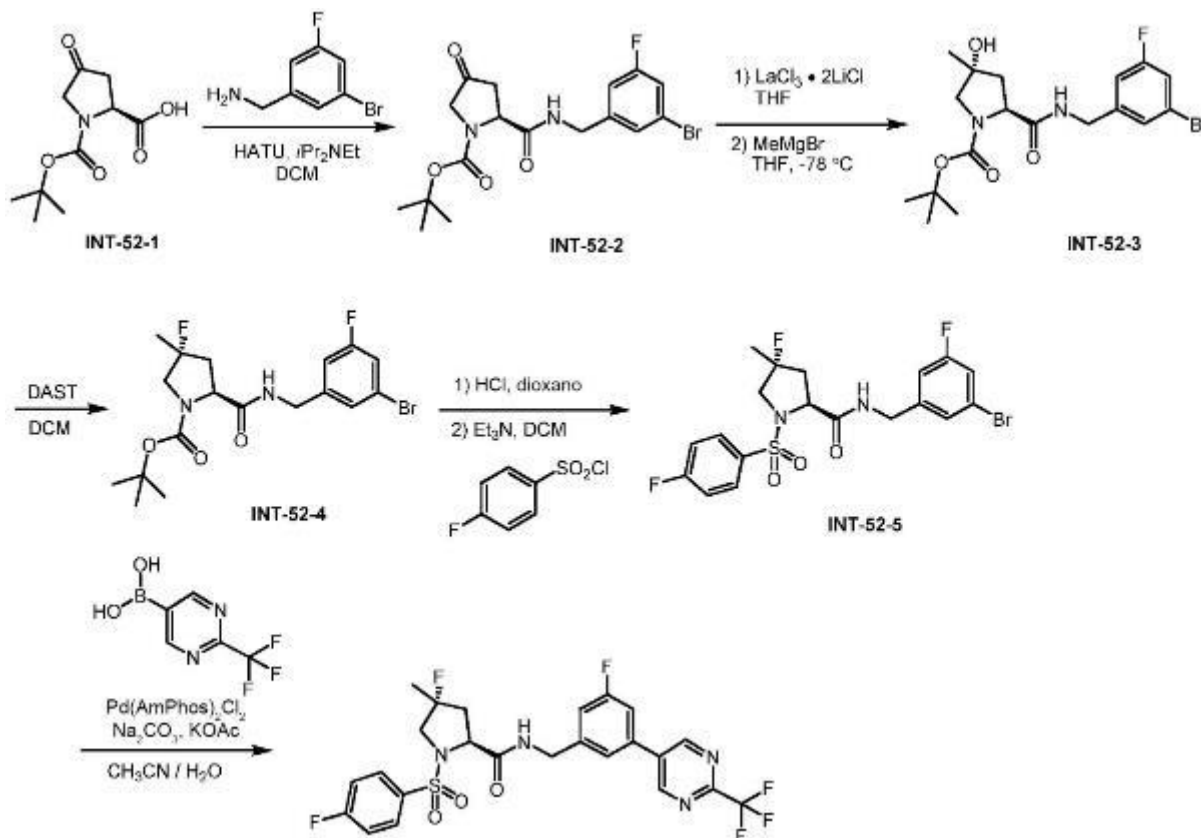
5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (s, 1H), 9,29 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,91 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 8,73-8,70 (m, 1H), 8,09-7,99 (m, 4H), 7,38 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 4,85-4,95 (d,  $J = 59,7$  Hz, 1H), 4,47 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,98 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 2,15 (s,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 1,79-1,56 (m, 3H).

10 También se aisló 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida (732,9 mg, 20,9 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 1,07$  min (Lux 3  $\mu$ m Cellulose-4, 4,6 x 100 mm, 3  $\mu$ m, MeOH (DEA al 0,1 %) = 30 %, 4 ml/min).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,42 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,91 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,73 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,13-7,99 (m, 4H), 7,38 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 4,85-4,65 (d,  $J = 59,7$  Hz, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,79 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 2,15 (s,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 1,91-1,39 (m, 3H).

La posición F (5-F o 6-F) de los isómeros de posición anteriores se asignó de forma arbitraria. La estereoquímica de 2-prolina es la que se muestra.

20 **Ejemplo 52: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-(3-fluoro-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)bencil)-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metilpirrolidina-2-carboxamida.**



25 Etapa 1: (S)-2-((3-bromo-5-fluorobencil)carbamoil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (INT-52-2)

A un matraz de fondo redondo se le añadió ácido (2*S*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (2,35 g, 10,2 mmol), (3-bromo-5-fluorofenil)metanamina (2,00 g, 9,31 mmol) y HATU (3,97 g, 10,2 mmol). Se le añadió diclorometano (47 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (3,25 ml, 18,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio ac. sat. y se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 vez), salmuera (1 vez), después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con EtOAc al 0-100 % en heptano para dar el compuesto deseado en forma de un sólido beis (3,47 g, 90 %). EM-IES:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414,9

35 Etapa 2: (2*S*,4*R*)-2-((3-bromo-5-fluorobencil)carbamoil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (INT-52-3)

5 A una solución de (S)-2-((3-bromo-5-fluorobencil)carbamoil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,94 g, 4,67 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió solución de complejo de cloruro de lantano (II) bis(cloruro de litio) 0,6 M en THF (8,6 ml, 5,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la  
 10 mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 mol/l) en éter dietílico (7,0 ml, 21,0 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Se le añadió una porción adicional de bromuro de metilmagnesio (3,0 mol/l) en éter dietílico (7,0 ml, 21,0 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante otros 15 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se  
 15 inactivó añadiendo cloruro de amonio sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con EtOAc al 0-100 % en heptano para dar el compuesto deseado en forma de una espuma beis (1,29 g, 64 %). EM-IES: [M-100]<sup>+</sup> 331,0

15 Etapa 3: (2S,4R)-2-((3-bromo-5-fluorobencil)carbamoil)-4-fluoro-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (INT-52-3)

20 A una solución de (2S,4R)-2-((3-bromo-5-fluorobencil)carbamoil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (337 mg, 0,781 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada a -78 °C se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,21 ml, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo cuidadosamente cloruro de amonio sat. ac. y se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se  
 25 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto deseado en forma de un sólido marrón (314,7 mg, 93 %). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 433,1

25 Etapa 4: (2S,4R)-N-(3-bromo-5-fluorobencil)-4-fluoro-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metilpirrolidina-2-carboxamida (INT-52-5)

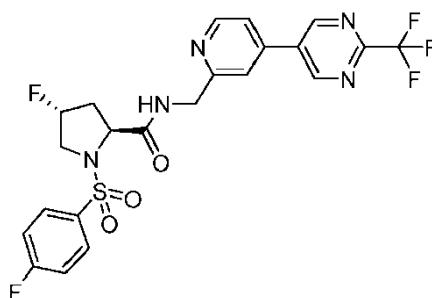
30 A una solución de (2S,4R)-2-((3-bromo-5-fluorobencil)carbamoil)-4-fluoro-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (315 mg, 0,7270 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (1,5 ml, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró a vacío. El residuo en bruto se disolvió en diclorometano (6 ml) y se añadieron trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (156 mg, 0,8005 mmol,) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La  
 35 mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla clara (172,4 mg, 48 %). EM-IES: [M-H]<sup>-</sup> 493,1

40 Etapa 5: (2S,4R)-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)bencil)-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metilpirrolidina-2-carboxamida

45 A un vial para microondas se le añadió (2S)-N-[(3-bromo-5-fluoro-fenil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-4-metilpirrolidina-2-carboxamida (60 mg, 0,12 mmol), ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico (33 mg, 0,17 mmol), bis(*di-tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio(II) (6,9 mg, 0,0098 mmol), carbonato de sodio (18 mg, 0,17 mmol) y acetato de potasio (17 mg, 0,17 mmol). Se añadieron acetonitrilo (0,8 ml) y agua (0,16 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 min, después se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 min. La  
 50 mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró con celite, eluyendo con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con EtOAc al 0-100 % en heptano para dar el producto parcialmente purificado. El residuo se purificó además por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43,3 mg, 68 %). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 559,12

55 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 2H), 8,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 4,56-4,38 (m, 2H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,71-3,46 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,15-1,94 (m, 1H), 1,38 (d, J = 20,7 Hz, 3H).

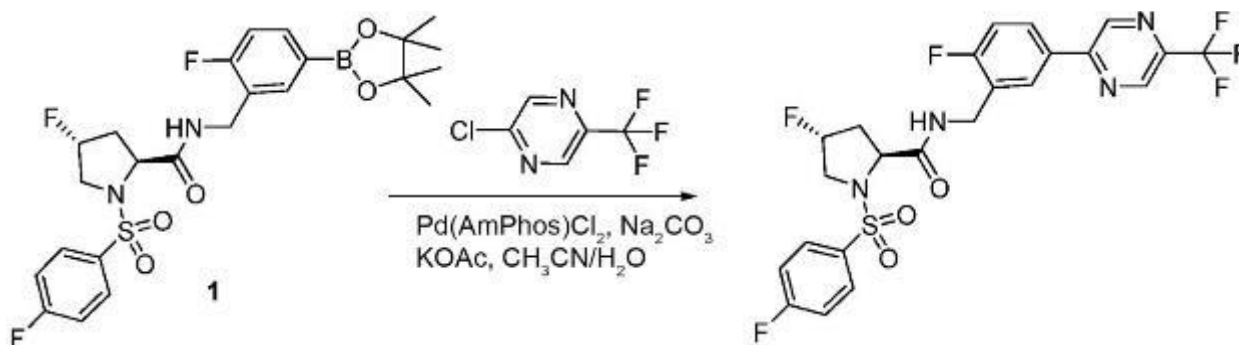
55 **Ejemplo 53: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,51-9,44 (s, 2H), 9,08-8,98 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,78-8,69 (dd,  $J = 5,2, 0,8$  Hz, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,94-7,89 (dd,  $J = 1,7, 0,9$  Hz, 1H), 7,89-7,83 (dd,  $J = 5,2, 1,8$  Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 5,30-5,09 (d,  $J = 52,5$  Hz, 1H), 4,62-4,46 (m, 2H), 4,29-4,18 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,78-3,57 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :528,11  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 54: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-(2-fluoro-5-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)encil)-1-(4-fluorofenil)sulfonylpirrolidina-2-carboxamida.**

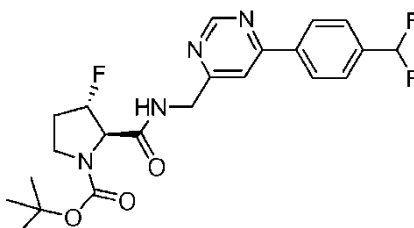


15 A un vial para microondas se le añadió (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida 1 (216 mg, 0,41 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (105 mg, 0,58 mmol), Pd (amphos)Cl<sub>2</sub> (23 mg, 0,03 mmol), carbonato de sodio (61 mg, 0,58 mmol) y acetato de potasio (57 mg, 0,58 mmol), acetonitrilo (0,8 ml) y agua (0,16 ml). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 3 minutos y después se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 minutos. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla

20 resultante se filtró a través de una capa fina de celite, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (99 mg, 44 %) en forma de un sólido blanco. CL/EM (IES+):  $m/z$  545,5 (M+H).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,42 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 9,21 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 8,92 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,36-8,13 (m, 2H), 8,08-7,88 (m, 2H), 7,44 (td,  $J = 8,6, 1,3$  Hz, 3H), 4,54-4,35 (m, 2H), 4,22 (dd,  $J = 9,8, 7,2$  Hz, 1H), 3,78-3,49 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 2H), 2,09 (dddd,  $J = 42,1, 13,8, 9,8, 3,5$  Hz, 1H).

30 **Ejemplo 55: Preparación de (2R,3S)-N-[[6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

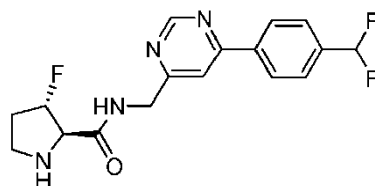


35 **(2R,3S)-2-(((6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il)metil)carbamoil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de (2S,3R)-2-[[6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metilcarbamoil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 0,8027 mmol) en diclorometano (16,0 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (388,1 mg, 0,3187 ml, 2,408 mmol). La reacción se calentó a t.a. 1 h. La reacción se inactivó con agua



y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por medio de rotovap. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 451,20 [M+H]<sup>+</sup>

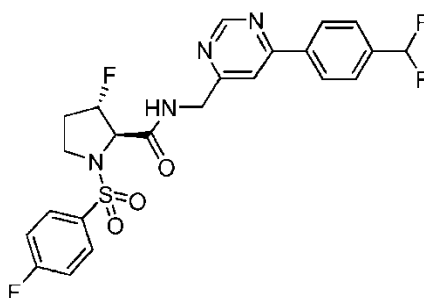


5

**(2R,3S)-N-((6-(4-(difluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)-3-fluoropirrolidina-2-carboxamida**

10

Una solución de (2R,3S)-2-[[6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metilcarbamoyl]-3-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (361 mg, 0,8015 mmol) en ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (2,00 ml) y 1,4-dioxano (3,00 ml) se agitó a t.a. durante 18 h. La reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 351,05 [M+H]<sup>+</sup>



15

**(2R,3S)-N-[[6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida**

20

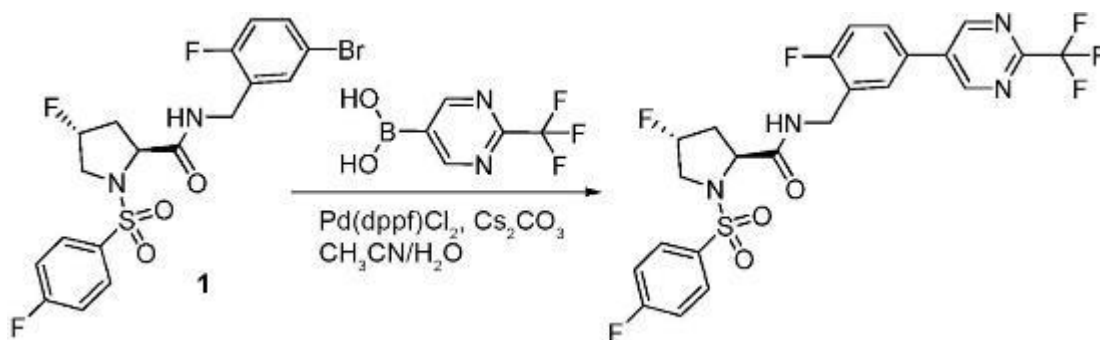
A una solución de (2R,3S)-N-[[6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-3-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (281 mg, 0,8022 mmol) en diclorometano (8,027 ml) se le añadió trietilamina (2,24 ml, 16,05 mmol) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (187,5 mg, 0,9632 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. El producto en bruto se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) después se sometió a HPLC de fase inversa para dar 113 mg, 27,69 %.

25

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,25-9,21 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 9,21-9,14 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,40-8,31 (m, 2H), 8,09-8,00 (m, 3H), 7,77-7,70 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,28-6,96 (m, 1H), 5,32-5,12 (m, 1H), 4,61-4,38 (m, 3H), 3,74-3,63 (ddd, *J* = 9,7, 6,7, 1,9 Hz, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 2H)., CLEM (IES) m/z: 509,13 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 56: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-(2-fluoro-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)bencil)-1-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.**

30



35

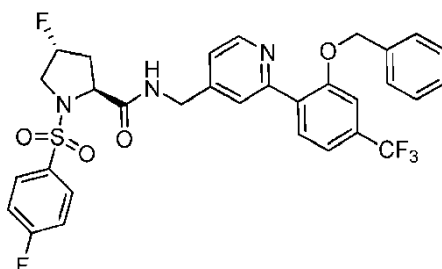
Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 183, etapa 4: El compuesto del título (2S,4R)-4-fluoro-N-(2-fluoro-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)bencil)-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida (849 mg, 68 %) se preparó a partir de (2S,4R)-N-((5-bromo-2-fluorofenil)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida **1** (1,1 g, 2,3 mmol), ácido [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]borónico (487 mg, 2,5 mmol), carbonato de cesio 1 M en agua (3,2 ml, 3,2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (192 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (4 ml). CL/EM (IES<sup>+</sup>): m/z 545,5 (M+H).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,90 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,06-7,79 (m, 3H), 7,45 (td,  $J = 8,8, 1,4$  Hz, 2H), 5,19 (d,  $J = 52,6$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 4,29-4,10 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,67-3,51 (m, 1H), 2,47-2,29 (m, 1H), 2,09 (dddd,  $J = 42,5, 13,8, 10,0, 3,4$  Hz, 1H).

5 **Ejemplo 57: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

Etapa 1: (2S,4R)-N-((2-(2-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil)piridin-4-il)metil)-4-fluoro-1-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-2-carboxamida

10

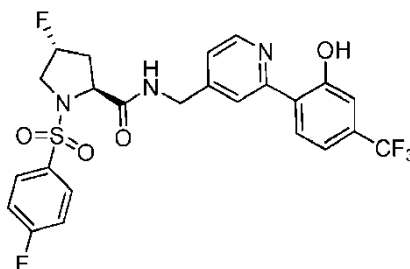


El compuesto del título (72 mg, 64 %) se preparó siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 8, etapa 1, a partir de (2S,4R)-N-[(2-bromo-4-piridil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida (82 mg, 0,18 mmol), ácido 2-benciloxi-4-(trifluorometil)fenilborónico (69 mg, 0,22 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (14 mg, 0,02 mmol) y solución acuosa de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,22 ml, 0,22 mmol, 1,0 mol/l) en acetonitrilo (4 ml). CLEM (IES\_Fórmico\_MeCN):  $[\text{MH}^+] = 632$ .

15

Etapa 2: (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

20



Se hidrogenó (2S,4R)-N-[[2-[2-benciloxi-4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida (36 mg, 0,06 mmol) en metanol (4 ml) a 1 atm sobre paladio sobre carbono (10 %) (22 mg) durante 2 horas. La mezcla se filtró con celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para dar 22 mg (71 %) del compuesto del título.

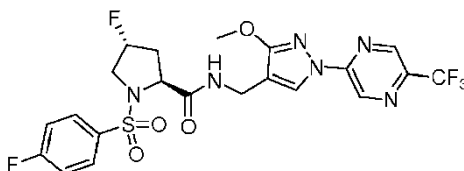
25

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,70 (s, 1H), 9,02 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,64 (dd,  $J = 5,3, 0,7$  Hz, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 5,21 (d,  $J = 52,2$  Hz, 1H), 4,61-4,44 (m, 2H), 4,21 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,81-3,57 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,11 (dddd,  $J = 42,5, 13,8, 10,0, 3,4$  Hz, 1H).

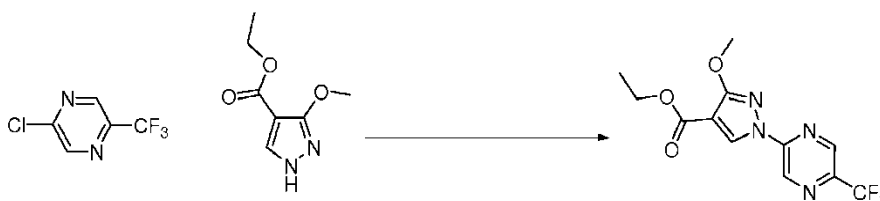
30

**Ejemplo 58: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

35

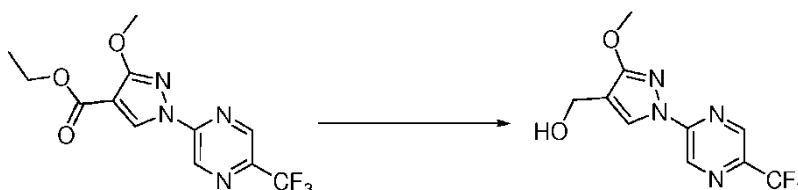


Etapa 1: Preparación de 3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



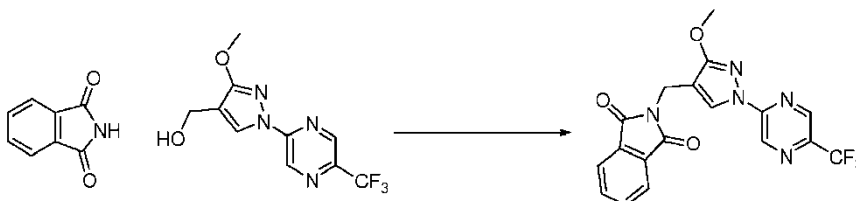
Una mezcla de 3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,116 g, 6,56 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml), L-prolina (151 mg, 1,31 mmol, 0,20 Eq), CuI (128 mg, 0,67 mmol, 0,10 Eq), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (1,19 g, 6,52 mmol, 1,00 Eq) y carbonato de potasio (2,72 g, 19,68 mmol, 3,00 Eq) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se diluyó con 500 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (5:100) para dar el compuesto del título (1 g, 48 %) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 2: Preparación de [3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanol



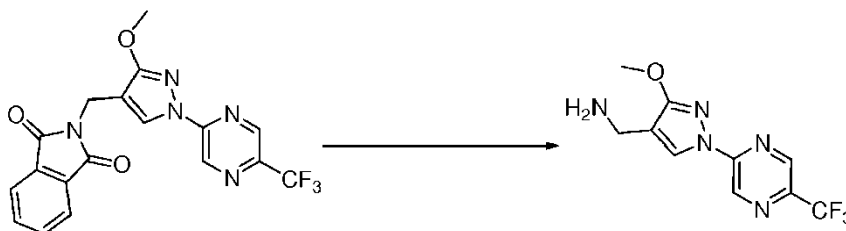
Se le añadió DIBAL-H (6 ml, 6,33 mmol, 2,10 Eq) gota a gota a una solución de 3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (950 mg, 3,00 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (50 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h a -78 °C la reacción se inactivó con metanol, se diluyó con salmuera, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (10:100) para dar el compuesto del título (600 mg, 73 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Preparación de 2-([3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona



Se le añadió DIAD (267 mg, 1,32 mmol, 1,20 Eq) gota a gota a una solución de [3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanol (300 mg, 1,09 mmol, 1,00 Eq), 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (242 mg, 1,64 mmol, 1,50 Eq) y PPh<sub>3</sub> (577 mg, 2,20 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 5 h a temperatura ambiente la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (5:100) para dar el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido blanco.

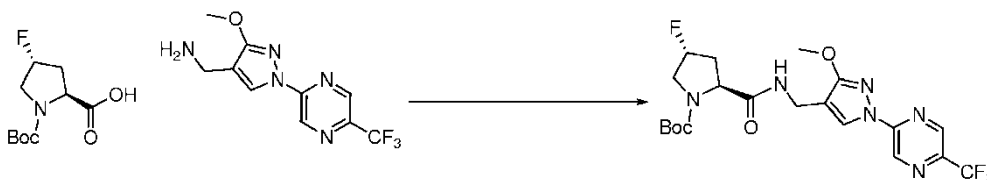
Etapa 4: Preparación de [3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina



Una solución de 2-([3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (400 mg, 0,99 mmol, 1,00 Eq) y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (1 ml, 20,58 mmol, 41,50 Eq) en metanol (5 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Los

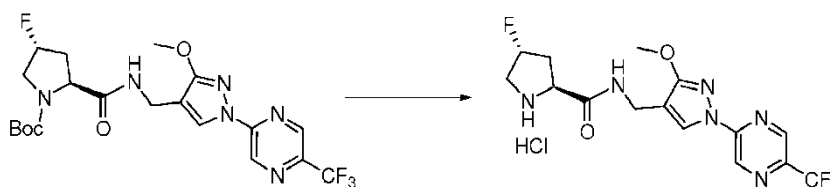
sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (210 mg, 77 %) en forma de un aceite amarillo claro.

5 Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[[[3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



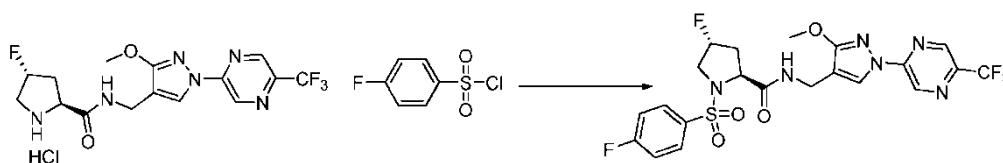
10 Una mezcla de [3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina (210 mg, 0,77 mmol, 1,00 Eq), ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbamoil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (197 mg, 0,84 mmol, 1,10 Eq), HATU (437 mg, 1,15 mmol, 1,50 Eq) y DIEA (248 mg, 1,92 mmol, 2,50 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (190 mg, 51 %) en forma de un aceite amarillo claro.

15 Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[[3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



20 Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[[[3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,205 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (79 mg, 91 %) en forma de un aceite amarillo claro.

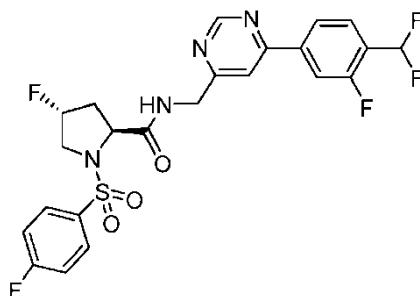
25 Etapa 7: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[[3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



30 Una mezcla de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[[3-metoxi-1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (60 mg, 0,141 mmol, 1,00 Eq), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (36 mg, 0,185 mmol, 1,20 Eq), 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,016 mmol, 0,20 Eq) y TEA (60 mg, 0,593 mmol, 3,80 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (30,6 mg, 38 %) en forma de un sólido blanco.

35 40 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88-7,33 (m, 2H), 7,36-7,18 (m, 2H), 5,11-4,94 (d, *J* = 26,1 Hz, 1H), 4,44-4,22 (m, 3H), 4,19 (s, 3H), 3,95-3,38 (m, 1H), 3,69-3,50 (m, 1H), 2,50-2,19 (m, 2H).

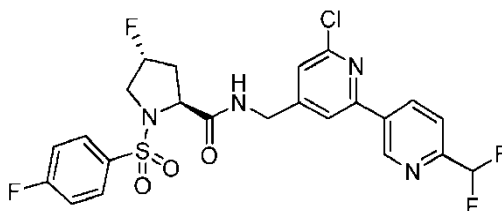
45 **Ejemplo 59: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[6-[4-(difluorometil)-3-fluorofenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil]pirrolidina-2-carboxamida.**



La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 42.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,26-9,22 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 9,15-9,07 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,21-8,09 (m, 3H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,82-7,74 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,40-7,11 (m, 1H), 5,31-5,12 (m, 1H), 4,59-4,42 (m, 2H), 4,29-4,22 (dd,  $J = 10,0, 7,1$  Hz, 1H), 3,76-3,58 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,24-2,02 (dddd,  $J = 42,6, 13,6, 10,0, 3,3$  Hz, 1H)., CLEM (IES) m/z:527,12 [M+H]<sup>+</sup>

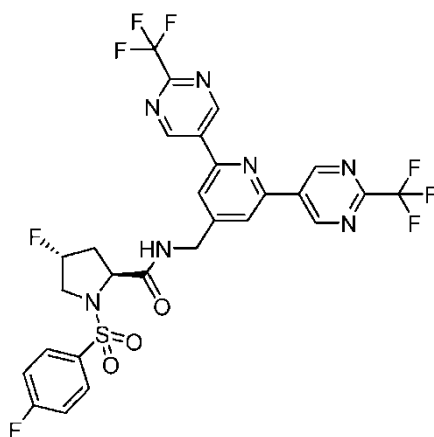
10 **Ejemplo 60: Preparación de (2S,4R)-N-[[2-cloro-6-[6-(difluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**



15 La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 62.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,36-9,28 (dd,  $J = 2,3, 0,8$  Hz, 1H), 9,07-8,97 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,65-8,57 (dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz, 1H), 8,14-8,09 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,61-7,55 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,20-6,87 (m, 1H), 5,31-5,10 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,58-4,40 (m, 2H), 4,24-4,13 (dd,  $J = 10,0, 7,1$  Hz, 1H), 3,79-3,59 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,22-1,99 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z:543,09 [M+H]<sup>+</sup>

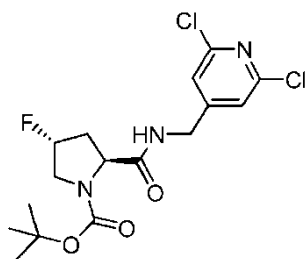
**Ejemplo 61: Preparación de (2S,4R)-N-[[2,6-bis[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**



25 La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 62.

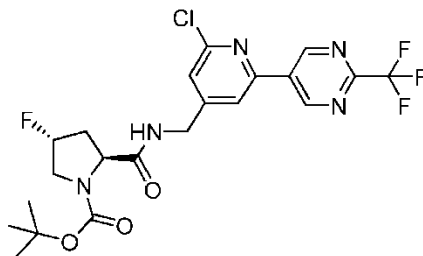
30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,96-9,82 (s, 4H), 9,21-9,09 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,42-8,29 (s, 2H), 8,10-7,98 (m, 2H), 7,55-7,41 (m, 2H), 5,31-5,12 (d,  $J = 52,2$  Hz, 1H), 4,72-4,53 (m, 2H), 4,29-4,18 (dd,  $J = 10,1, 7,0$  Hz, 1H), 3,80-3,60 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z:674,2 [M+H]<sup>+</sup>

35 **Ejemplo 62: Preparación de (2S,4R)-N-[[2-cloro-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**



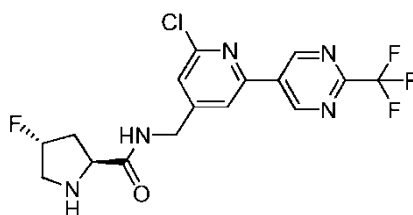
**(2S,4R)-2-(((2,6-dicloropiridin-4-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

5 A una solución de ácido (2S,4R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (500 mg, 2,1437 mmol) y 2,6-dicloropiridina-4-metilamina (426 mg, 2,36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8,6 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,561 ml, 3,2156 mmol) y HATU (998,09 mg, 2,5725 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por medio de rotovap. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 392,10 [M+H]<sup>+</sup>



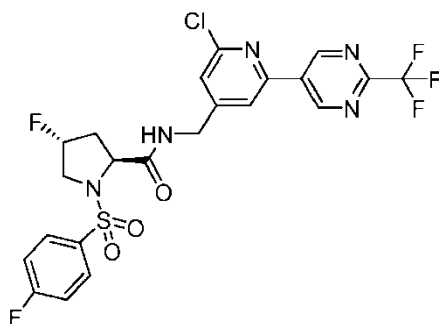
15 **(2S,4R)-2-(((2-cloro-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se desgasificó una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (0,5 Eq., 0,2295 mmol), (2S,4R)-2-[[2,6-dicloro-4-piridinil]metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,4589 mmol), carbonato de cesio (299,1 mg, 0,07263 ml, 0,9179 mmol) y aducto [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) diclorometano (0,10 Eq., 0,04589 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La reacción se filtró con celite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) para dar 84 mg, 36,3 % de rendimiento. CLEM (IES) m/z: 504,20 [M+H]<sup>+</sup>



25 **(2S,4R)-N-((2-cloro-6-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida**

30 A una solución de (2S,4R)-2-[[2-cloro-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridinil]metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (84 mg, 0,1667 mmol) en 1,4-dioxano (860,2 mg, 0,8335 ml, 9,763 mmol) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (438 mg, 0,4167 ml, 1,667 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h. La reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 404,0 [M+H]<sup>+</sup>



**(2S,4R)-N-[[2-cloro-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida**

5

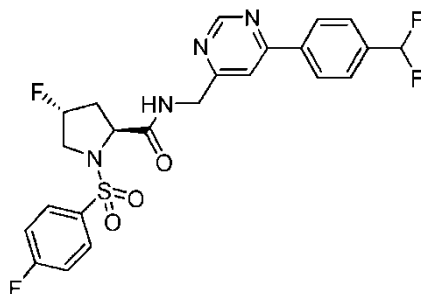
A una solución de (2S,4R)-N-[[2-cloro-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (B) en diclorometano (3,3 ml) se le añadió trietilamina (337,4 mg, 0,465 ml, 3,334 mmol), después cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (C, 48,66 mg, 0,2500 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se concentró y se sometió a HPLC de fase inversa 32,1 mg, 34,3 % de rendimiento.

10

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,64-9,57 (s, 2H), 9,11-9,01 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,23-8,16 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,70-7,63 (q,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 5,30-5,10 (d,  $J = 52,6$  Hz, 1H), 4,59-4,41 (m, 2H), 4,23-4,13 (dd,  $J = 10,1, 7,1$  Hz, 1H), 3,79-3,58 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,21-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :562,2 [M+H]<sup>+</sup>

15

**Ejemplo 63: (2S,4R)-N-[[6-[4-(difluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida.**



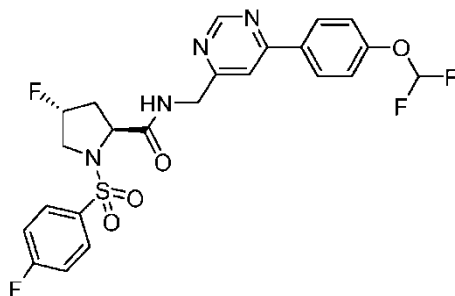
20

La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 42.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,26-9,20 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 9,12-9,04 (m, 1H), 8,37-8,32 (dd,  $J = 7,7, 1,2$  Hz, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,73-7,67 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,26-6,94 (m, 2H), 5,31-5,12 (d,  $J = 52,3$  Hz, 1H), 4,60-4,42 (m, 2H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,79-3,59 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,23-2,01 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :509,2 [M+H]<sup>+</sup>

25

**Ejemplo 64: (2S,4R)-N-[[6-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida.**



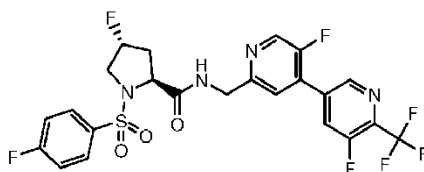
30

La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 42.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,20-9,14 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 9,11-9,04 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,33-8,25 (m, 2H), 8,08-8,01 (m, 3H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 5,32-5,11 (d,  $J = 52,3$  Hz, 1H), 4,50-4,45 (dd,  $J = 5,8, 3,7$  Hz, 2H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,76-3,62 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,25-2,01 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :525,2 [M+H]<sup>+</sup>

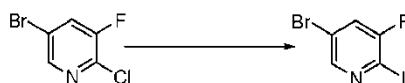
35

**Ejemplo 65:** (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[5-fluoro-4-[5-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida.



5

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-3-fluoro-2-yodopiridina

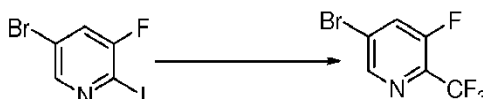


10

Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (5,00 g, 23,76 mmol, 1,000 Eq), NaI (10,68 g, 71,25 mmol, 3,0 Eq) y clorotrimetilsilano (2,58 g, 23,748 mmol, 1,000 Eq) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100) para dar el compuesto del título (1,5 g, 21 %) en forma de un sólido amarillo.

15

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina

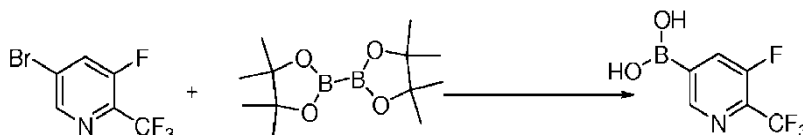


20

Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-yodopiridina (1,20 g, 3,98 mmol, 1,00 Eq), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (5,35 g, 27,85 mmol, 7,00 Eq), CuI (5,30 g, 27,83 mmol, 7,00 Eq) y DMF (20 ml) se agitó durante 12 h a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:200) para dar el compuesto del título (200 mg, 21 %) en forma de un aceite amarillo.

25

Etapa 3: Preparación de ácido [5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico



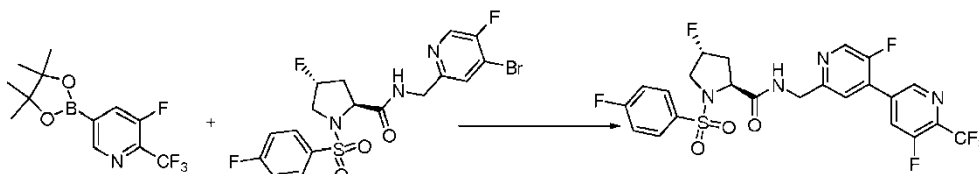
30

Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (200,00 mg, 0,82 mmol, 1,00 Eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (312,24 mg, 1,23 mmol, 1,50 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29,99 mg, 0,04 mmol) y KOAc (241,35 mg, 2,46 mmol, 3,00 Eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó durante 3 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (400 mg, en bruto) en forma de un sólido negro.

35

Etapa 4: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[5-fluoro-4-[5-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida

40



45

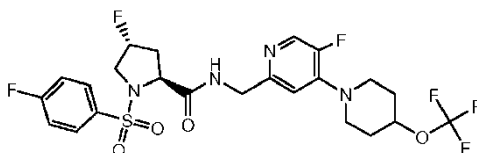
Una mezcla de (2*S*,4*R*)-*N*-[[4-bromo-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxamida (150,00 mg, 0,314 mmol, 1,000 Eq), ácido [5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (400 mg, 1,915 mmol, 3,000 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22,95 mg, 0,031 mmol, 0,100 Eq), carbonato de potasio (130,03 mg, 0,941 mmol, 3,000 Eq) y 1,4-dioxano (20 ml)/agua (2 ml) se agitó durante 3 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución



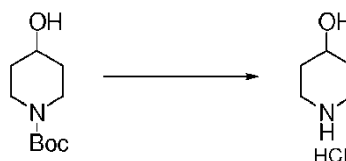
resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (57,3 mg, 32 %) en forma de un sólido blanco.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,07-9,03 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,77 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 5,19 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 2,49-1,99 (m, 2H).

10 **Ejemplo 66: (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[5-fluoro-4-[4-(trifluorometoxi)-1-piperidil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

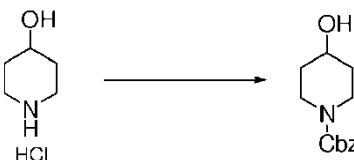


15 Etapa 1: Preparación de clorhidrato de piperidin-4-ol



20 Una mezcla de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 24,84 mmol, 1,00 Eq) y HCl (solución saturada en 30 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,4 g, 99 %) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 2: Preparación de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo



25 Se le añadió cloroformiato de bencilo (4,64 g, 27,199 mmol, 1,101 Eq) gota a gota a una mezcla de clorhidrato de piperidin-4-ol (3,4 g, 24,71 mmol, 1,0 Eq), hidróxido de sodio (2,17 g, 54,25 mmol, 2,2 Eq) y agua (55 ml)/1,4-dioxano (55 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 2 con HCl 1 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado el compuesto del título (4,4 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro.

35 Etapa 3: Preparación de 4-[[[(metilsulfanil)metanotioil]oxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo



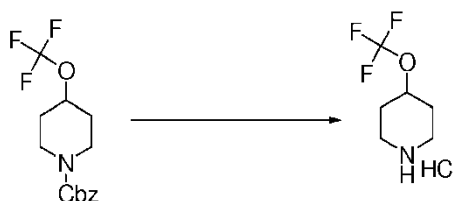
40 Se le añadió hidruro de sodio (960 mg, 60 % en aceite mineral, 2,139 Eq) en varios lotes a una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (4,4 g, 18,70 mmol, 1,0 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 0,5 h a 0 °C, se le añadió disulfuro de carbono (5,8 g, 76,174 mmol, 4,07 Eq) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C y, después, se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (4,0 g, 28,181 mmol, 1,51 Eq) gota a gota. Después de 1 h a 0 °C la reacción se inactivó a continuación con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado el compuesto del título (3 g, 49 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: Preparación de 4-(trifluorometoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo



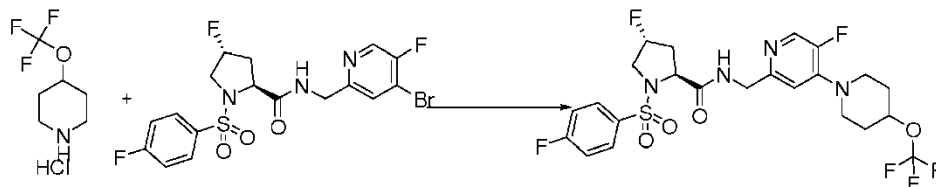
- 5 Se añadieron HF piridina (20 g, 201,80 mmol, 21,89 Eq) y 4-[[metilsulfanil]metanotioil]oxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (3 g, 9,22 mmol, 1,0 Eq) en 10 ml de diclorometano de forma secuencial a una mezcla de 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (7,9 g, 27,630 mmol, 2,997 Eq) en diclorometano (100 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (1,5 g, 54 %) en forma de un aceite amarillo claro.

Etapa 5: Preparación de 4-(trifluorometoxi)piperidina



- 15 Una mezcla de 4-(trifluorometoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,1 g, 3,63 mmol, 1,0 Eq) y paladio sobre carbono (1 g, 9,397 mmol, 2,591 Eq) en metanol (50 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. El residuo se disolvió con solución saturada de HCl en 1,4-dioxano y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (0,7 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo claro.

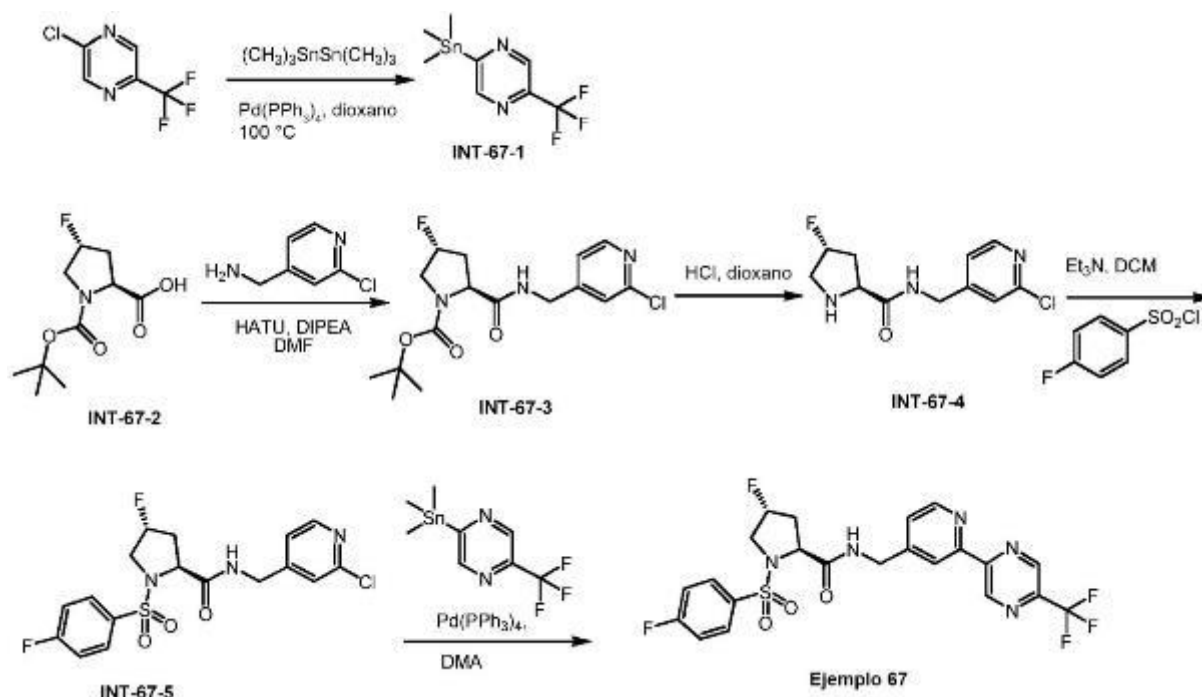
Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[5-fluoro-4-[4-(trifluorometoxi)piperidin-1-il]piridin-2-il]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



- 25 Una mezcla de clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)piperidina (200 mg, 0,973 mmol, 1,0 Eq), carbonato de potasio (410 mg, 2,967 mmol, 3,05 Eq), (2*S*,4*R*)-*N*-[[4-bromo-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (231 mg, 0,483 mmol, 0,5 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (100 mg, 0,097 mmol, 0,099 Eq) y XantPhos (112 mg, 0,194 mmol, 0,2 Eq) en tolueno (10 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (46,9 mg, 9 %) en forma de un sólido blanco.

- 35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87-8,86 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,01-6,98 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 5,27-5,10 (d, *J* = 95 Hz, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,35-4,16 (m, 3H), 3,71-3,53 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H).

- 40 **Ejemplo 67: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: 2-(trifluorometil)-5-(trimetilestanil)pirazina (INT-67-1)

5 A un tubo de presión se le añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (200 mg, 1,1 mmol), hexametilditina (0,281 ml 1,3 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (318,5 mg, 0,27 mmol) y dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa fina de celite. La torta de filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró a vacío para dar un sólido oscuro. El producto en bruto se almacenó en el refrigerador y se usó sin purificación adicional. (341 mg, 100 %). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 311,9

10 Etapa 2: Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de HATU del ejemplo 35, etapa 1: se preparó (2*S*,4*R*)-2-[(2-cloro-4-piridil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (INT-67-3) (801 mg, 89 %) a partir de ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (450 mg, 1,9 mmol) y clorhidrato de (2-cloro-4-piridil)metanamina (380 mg, 2,1 mmol), DIPEA (1 ml, 6,4 mmol), HATU (898 mg, 2,3 mmol), DMF (2 ml). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 358,9

15 Etapa 3: Siguiendo el procedimiento de eliminación de Boc del ejemplo 35, etapa 3: se preparó (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-cloro-4-piridil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (INT-67-4) (375 mg, 100 %) a partir de (2*S*,4*R*)-2-[(2-cloro-4-piridil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,94 mmol) y HCl 4 N en dioxano (3 ml, 12,4 mmol). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 258,9

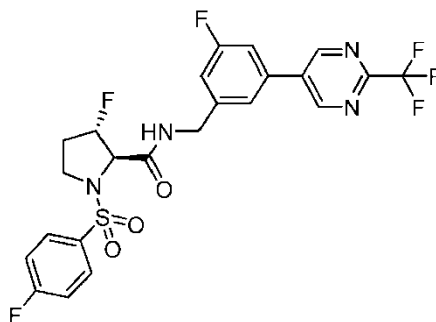
20 Etapa 4: Siguiendo el procedimiento de formación de sulfonamida del ejemplo 35, etapa 4: se preparó (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-cloro-4-piridil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida (INT-67-5) (95 mg, 63 %) a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-cloro-4-piridil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (INT-67-4) (100 mg, 0,3 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,8 ml, 6 mmol), cloruro de 4-fluorobenzenosulfonyl (70 mg, 0,36 mmol) en DCM (1 ml). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 416,5

25 Etapa 5: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (67)

30 A un tubo de presión se le añadió trimetil-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]estano (67 mg, 0,2 mmol), (2*S*,4*R*)-*N*-[[5-cloro-2-fluoro-fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 mg, 0,011 mmol) y *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se sometió a microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa fina de celite. El producto en bruto se purificó con HPLC de fase inversa y proporcionó el compuesto del título 67 (30 mg, 53 %). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 528,5

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,81 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,73 (ddd, *J* = 8,4, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,11-7,94 (m, 3H), 7,49-7,19 (m, 2H), 4,67-4,48 (m, 2H), 4,39 (dd, *J* = 17,4, 5,6 Hz, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,02 (td, *J* = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 1,84 (ddt, *J* = 12,0, 6,1, 2,7 Hz, 1H), 1,71 (ddd, *J* = 11,8, 6,7, 2,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

**Ejemplo 68: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



5

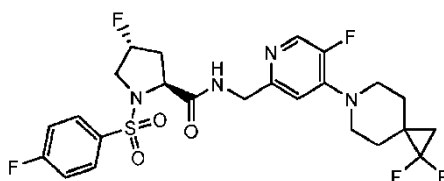
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 55.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,46-9,42 (s, 2H), 9,09-8,99 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,79-7,72 (dt,  $J = 9,9, 2,1$  Hz, 1H), 7,72-7,67 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,38-7,30 (dt,  $J = 9,6, 1,8$  Hz, 1H), 5,29-5,09 (m, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,39-4,30 (d,  $J = 24,6$  Hz, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 2H)., CLEM (IES)  $m/z$ :545,11  $[\text{M}+\text{H}]^+$

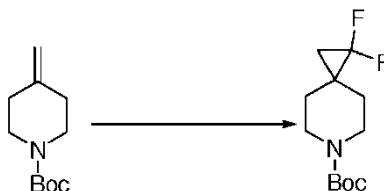
10

**Ejemplo 69: Preparación de (2S,4R)-N-[[4-(2,2-difluoro-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida.**

15



Etapa 1: Preparación de 1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo



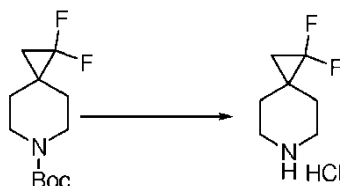
20

Una mezcla de 4-metilidenopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 5,07 mmol, 1,00 Eq), NaI (379,91 mg, 2,53 mmol, 0,50 Eq) y trimetil(trifluorometil)silano (1,80 g, 12,66 mmol, 2,50 Eq) en THF (10 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (1,2 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro.

25

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano

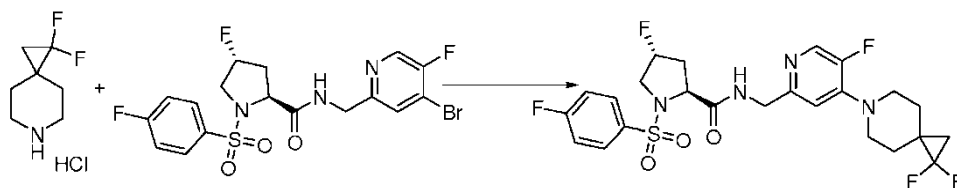
30



Una mezcla de 1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 4,85 mmol, 1,00 Eq) y HCl (solución saturada en 20 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (800 mg, 90 %) en forma de un sólido blanco.

35

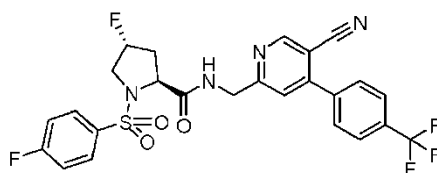
Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-N-[[4-(2,2-difluoro-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (2S,4R)-N-[(4-bromo-5-fluoropiridin-2-il)metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxamida (135,00 mg, 0,28 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de 1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano (51,83 mg, 0,28 mmol, 1,00 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (58,43 mg, 0,06 mmol, 0,20 Eq), XantPhos (65,33 mg, 0,11 mmol, 0,40 Eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (275,90 mg, 0,85 mmol, 3,00 Eq) y tolueno (5 ml) se agitó durante 12 h a 110 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1). El producto en bruto se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (26,5 mg, 17 %) en forma de un sólido blanco.

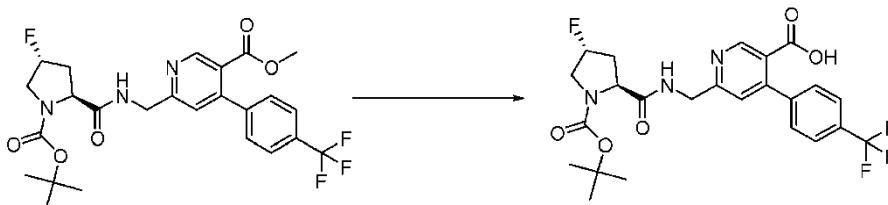
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15-8,13 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 5,87 (d, J = 57,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 52 Hz, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,37-4,43 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,88-3,64 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,31-2,11 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 4H), 1,16-1,12 (m, 2H).

**Ejemplo 70: Preparación de (2S,4R)-N-((5-ciano-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.**



20

Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-N-((5-ciano-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida



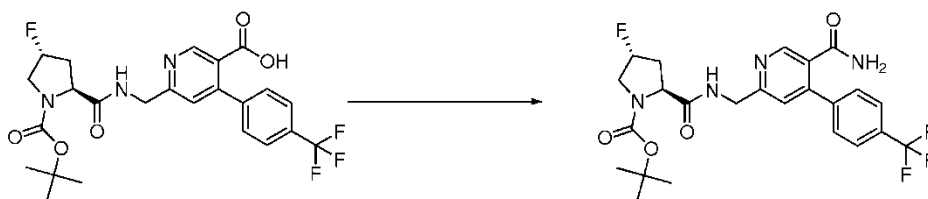
25

Una mezcla de 6-(((2S,4R)-1-((*tert*-butoxi)carbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)formamido)metil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,4 g, 2,66 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (20 ml)/agua (2 ml) y LiOH (96 mg, 4,01 mmol, 1,50 Eq) en agua (2 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y el valor de pH de la solución se ajustó a 7 con ácido cítrico. La solución resultante se extrajo con diclorometano y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (405 mg, 30 %) en forma de un sólido amarillo.

30

Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-2-(((5-carbamiloil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il)metil)carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

35

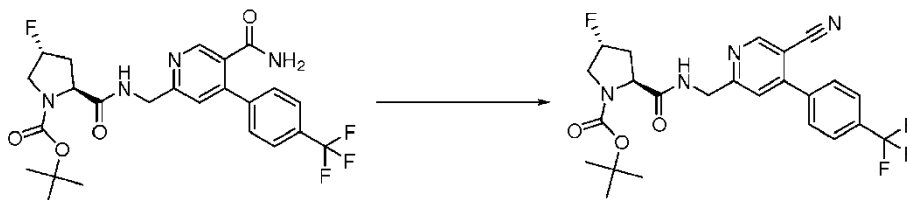


Una mezcla de ácido 6-(((2S,4R)-1-((*tert*-butoxi)carbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)formamido)metil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxílico (405 mg, 0,79 mmol, 1,00 Eq), NH<sub>4</sub>Cl (51 mg, 0,95 mmol, 1,20 Eq), HATU (361 mg, 0,95 mmol, 1,20 Eq), DIEA (307 mg, 2,38 mmol, 3,00 Eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a vacío. El

40

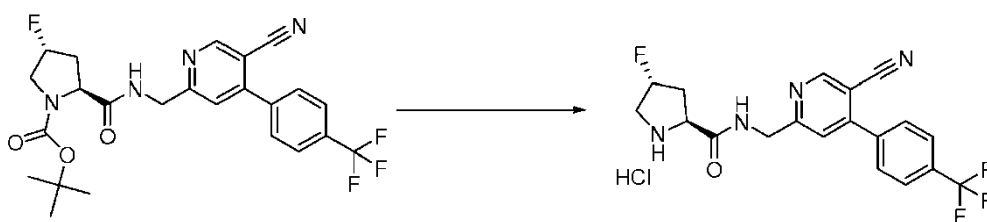
residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo(3:1) para dar el compuesto del título (190 mg, 47 %) en forma de un sólido blanquecino.

5 Etapa 3: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-ciano-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



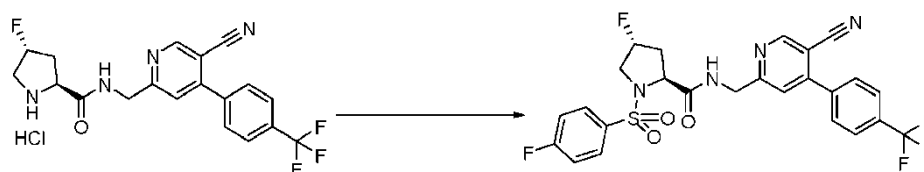
10 Una solución de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-carbamoil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq), TFAA (157 mg, 0,75 mmol, 2,00 Eq) y TEA (37 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 30 segundos a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el producto en bruto (200 mg) en forma de un sólido amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 4: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[5-ciano-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



20 Una mezcla de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-ciano-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq) y TFA (1 ml, 13,46 mmol, 33,20 Eq) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 2 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 2 ml de cloruro de hidrógeno (6 M) y se concentró a vacío. El sólido resultante se lavó con 2 x 20 ml de hexano para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto.

25 Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[5-ciano-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida

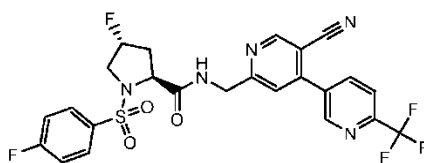


30 Una mezcla de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (47,5 mg, 0,24 mmol, 1,20 Eq), (2*S*,4*R*)-*N*-[[[5-ciano-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (80 mg, 0,10 mmol, 1,00 Eq, 50 %) y TEA (62 mg, 0,61 mmol, 3,00 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (15,8 mg, 28 %) en forma de un sólido blanco.

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 4H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 5,12-4,99 (d, *J* = 51,2 Hz, 1H), 4,95-24,89 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,67-4,61 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,30-4,25 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,32-2,00 (m, 1H).

40 **Ejemplo 71: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[5-ciano-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

45



Etapa 1: Preparación de ácido 6-cloro-4-yodopiridina-3-carboxílico



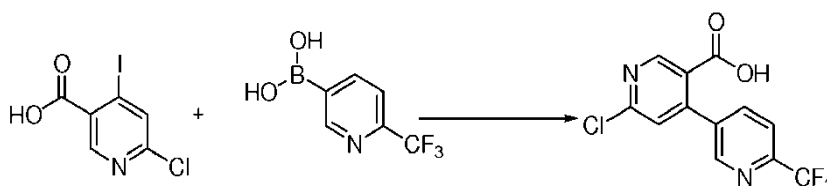
5

10

15

Se le añadió *n*-BuLi (8,8 ml, 2,5 M en hexanos, 2,00 Eq) gota a gota a una solución de bis(propan-2-il)amina (2,02 g, 19,96 mmol, 2,00 Eq) en 30 ml de THF seco a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a -30 °C y se agitó durante 30 min. Se le añadió una solución de ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico (1,58 g, 10,03 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota a -78 °C. Después de 1 h, se le añadió I<sub>2</sub> (3,07 g, 12,10 mmol, 1,20 Eq) a 0 °C. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (1,2 g, 42 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico

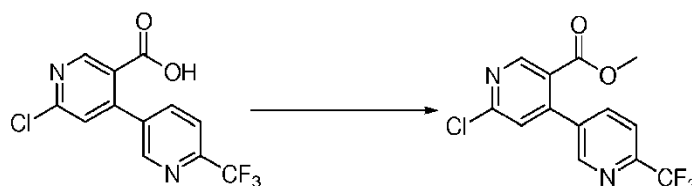


20

25

Una mezcla de ácido 6-cloro-4-yodopiridina-3-carboxílico (5 g, 17,64 mmol, 1,00 Eq) en dioxano (100 ml), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (3,17 g, 16,60 mmol, 0,90 Eq), carbonato de potasio (6,9 g, 49,93 mmol, 2,80 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1 g, 1,37 mmol) y agua (20 ml) se agitó durante 5 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto dio como resultado el compuesto del título (8,7 g) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo

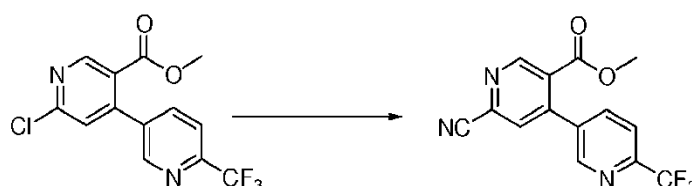


30

35

Una mezcla de ácido 6-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico (8,5 g, 28,09 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de tionilo (10 ml, 137,85 mmol, 4,90 Eq) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para dar el compuesto del título (2,6 g, 29 %) en forma de un sólido amarillo.

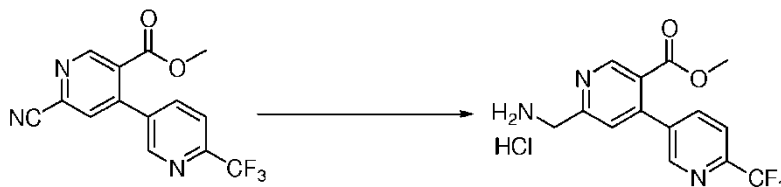
Etapa 4: Preparación de 6-ciano-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo



40

Una mezcla de 6-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,16 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml),  $Zn(CN)_2$  (444 mg, 3,78 mmol, 1,20 Eq),  $Pd_2(dba)_3$  (200 mg, 0,22 mmol) y dppf (400 mg, 0,72 mmol, 0,20 Eq) se agitó durante 3 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (750 mg, 77 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 6-(aminometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo

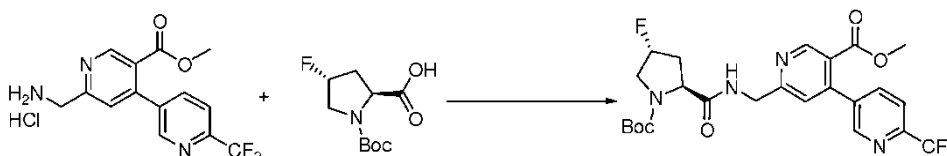


10

15

Una mezcla de 6-ciano-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (750 mg, 2,44 mmol, 1,00 Eq) en metanol (50 ml), HCl conc. (1 ml) y paladio sobre carbono (750 mg, 7,05 mmol, 2,90 Eq) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (700 mg, 92,3 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 6: Preparación de 6-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo



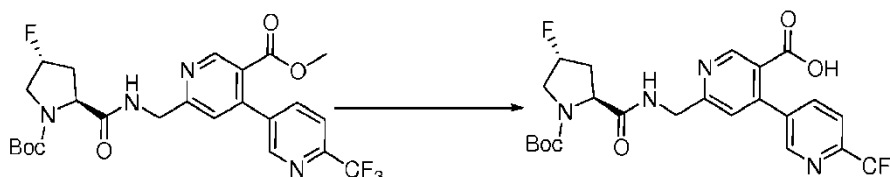
20

25

Una mezcla de clorhidrato de 6-(aminometil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (700 mg, 2,25 mmol, 1,00 Eq) en tetrahydrofurano (50 ml), ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (629 mg, 2,70 mmol, 1,20 Eq), HATU (1,28 g, 3,37 mmol, 1,50 Eq) y DIPEA (870 mg, 6,73 mmol, 3,00 Eq) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (650 mg, 55 %) en forma de un sólido amarillo.

30

Etapa 7: Preparación de ácido 6-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico

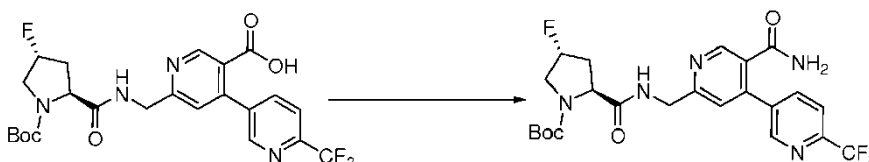


35

40

Una mezcla de 6-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (600 mg, 1,14 mmol, 1,00 Eq) en tetrahydrofurano (20 ml), LiOH (96 mg, 4,01 mmol, 3,50 Eq) y agua (20 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con ácido cítrico. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (480 mg, 82 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 8: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-carbamoyl-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]carbamoyl]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



45



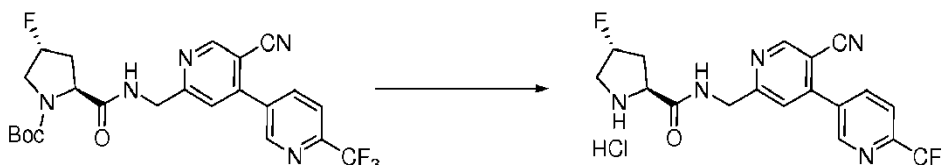
Una mezcla de ácido 6-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido]metil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico (480 mg, 0,94 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (50 ml), NH<sub>4</sub>Cl (496 mg, 9,27 mmol, 9,90 Eq), HATU (714 mg, 1,88 mmol, 2,00 Eq) y DIPEA (606 mg, 4,69 mmol, 5,00 Eq) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (450 mg, 94 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 9: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-ciano-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



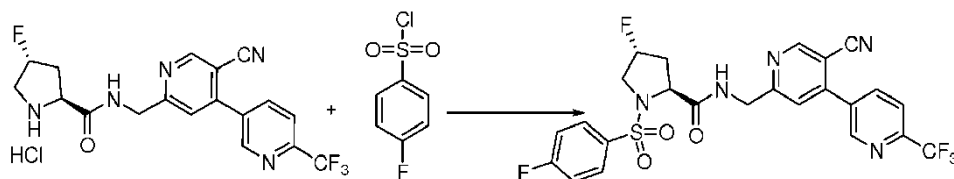
Una mezcla de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-carbamoil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 0,88 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (5 ml), TFAA (370 mg, 1,76 mmol, 2,00 Eq) y TEA (133 mg, 1,31 mmol, 1,50 Eq) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1). Esto dio como resultado el compuesto del título (410 mg, 94 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 10: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[5-ciano-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-ciano-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (410 mg, 0,83 mmol, 1,00 Eq) y HCl (solución saturada en 50 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (300 mg, 84 %) en forma de un sólido amarillo.

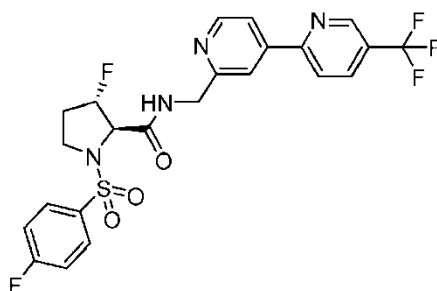
Etapa 11: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[5-ciano-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[5-ciano-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (300 mg, 0,70 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml), TEA (282 mg, 2,79 mmol, 4,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (204 mg, 1,05 mmol, 1,50 Eq) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto dio como resultado el compuesto del título (41,1 mg, 11 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,17-9,04 (m, 3H), 8,43-8,40 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,28-5,10 (d, *J* = 52,2 Hz, 1H), 4,60-4,58 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 2,73-2,08 (m, 2H).

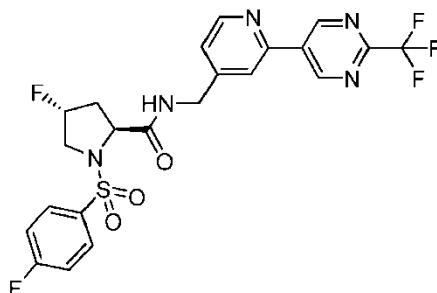
**Ejemplo 72: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 55.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,15-9,10 (dt,  $J = 2,0, 1,0$  Hz, 1H), 9,11-9,04 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,73-8,69 (dd,  $J = 5,0, 0,9$  Hz, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 5,27-5,08 (m, 1H), 4,61-4,49 (m, 2H), 4,49-4,38 (d,  $J = 24,1$  Hz, 1H), 3,73-3,60 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,25-3,14 (td,  $J = 9,2, 7,0$  Hz, 1H), 2,30-2,06 (m, 2H)., CLEM (IES) m/z:527,12 [M+H]<sup>+</sup>

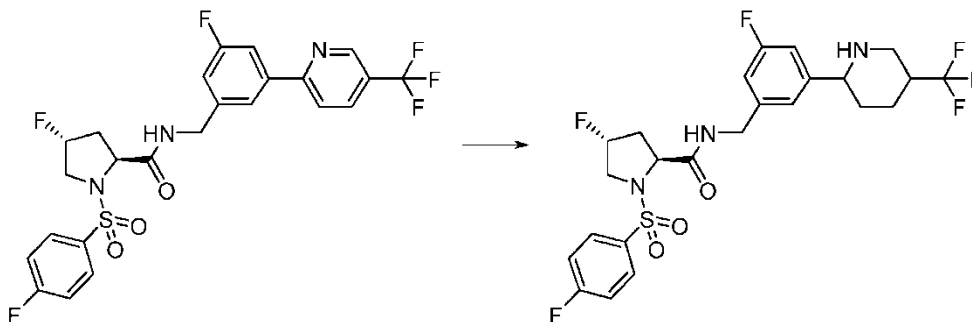
10 **Ejemplo 73: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(2-fluorofenil)sulfonil-N-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



15 La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,69-9,63 (s, 2H), 9,05-8,97 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,78-8,72 (dd,  $J = 5,1, 0,7$  Hz, 1H), 8,20-8,16 (dd,  $J = 1,5, 0,7$  Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 5,30-5,11 (d,  $J = 52,3$  Hz, 1H), 4,59-4,40 (m, 2H), 4,25-4,15 (dd,  $J = 10,0, 7,1$  Hz, 1H), 3,79-3,59 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z:528,11 [M+H]<sup>+</sup>

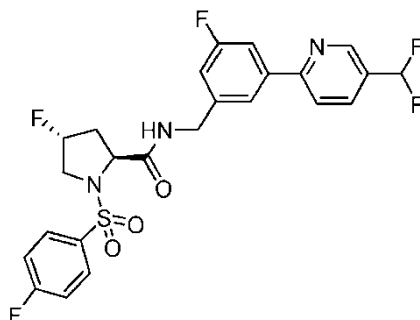
**Ejemplo 74: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-2-piperidil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



25 La reacción se llevó a cabo en el H-Cube con Rh/C 1,0 ml/min., 80 bar, 100 °C en ácido acético. La CLEM mostró un 50 % del producto deseado. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc, después MeOH/DCM con elución al 8 % de MeOH). El producto se sometió a HPLC de fase inversa para dar 12,3 mg, 9,358 % de rendimiento.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,84-8,76 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,20-7,14 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,12-6,96 (m, 2H), 5,29-5,08 (d,  $J = 52,6$  Hz, 1H), 4,44-4,27 (m, 2H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,79-3,55 (m, 3H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 2H), 2,17-1,94 (dt,  $J = 43,0, 11,0$  Hz, 1H), 1,86-1,63 (m, 4H)., CLEM (IES) m/z:550,16 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 75: Preparación de (2S,4R)-N-[[3-[5-(difluorometil)-2-piridil]-5-fluorofenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**



5

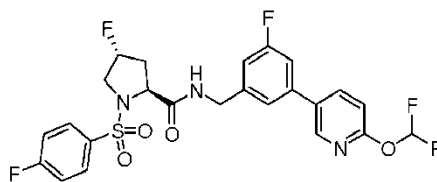
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,95-8,84 (m, 2H), 8,22-8,15 (m, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 8,03-7,94 (m, 3H), 7,88-7,79 (ddd,  $J = 10,1, 2,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,35-7,04 (m, 2H), 5,31-5,10 (d,  $J = 52,5$  Hz, 1H), 4,55-4,38 (m, 2H), 4,25-4,15 (dd,  $J = 9,8, 7,2$  Hz, 1H), 3,78-3,57 (m, 2H), 2,47-2,28 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :526,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

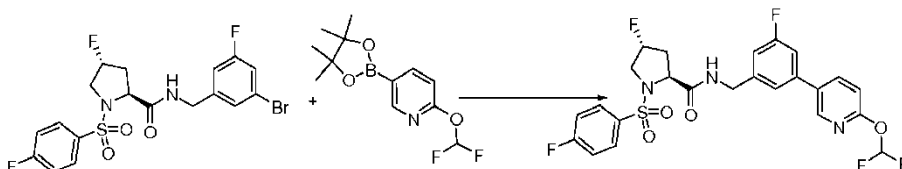
**Ejemplo 76: Preparación de (2S,4R)-N-[[3-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-5-fluorofenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

15



Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-N-[[3-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-5-fluorofenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida

20



25

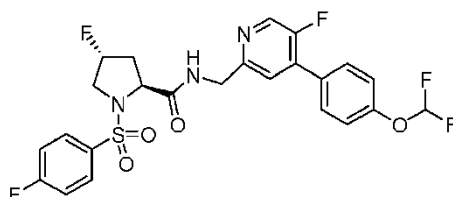
Una mezcla de (2S,4R)-N-[[3-bromo-5-fluorofenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 Eq) en dioxano (20 ml), 2-(difluorometoxi)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (94 mg, 0,35 mmol, 1,10 Eq), carbonato de potasio (174 mg, 1,26 mmol, 4,00 Eq) en agua (4 ml) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (46 mg, 0,06 mmol, 0,20 Eq) se agitó durante 6 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El líquido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (47,4 mg, 28 %) en forma de un sólido blanco.

30

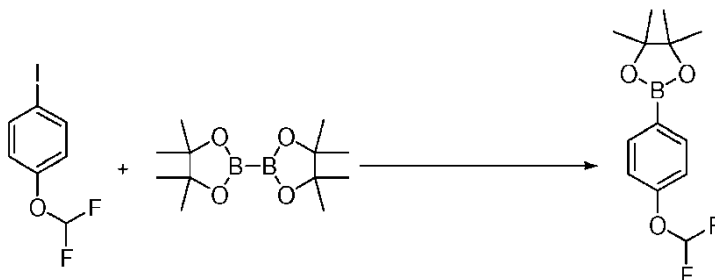
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,21-5,10 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,85-3,69 (m, 2H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 1H).

35

**Ejemplo 77: Preparación de (2S,4R)-N-[[4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

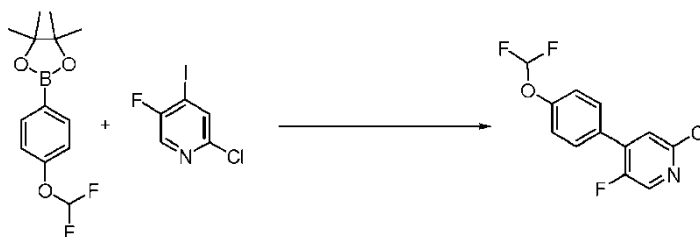


Etapa 1: Preparación de 2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



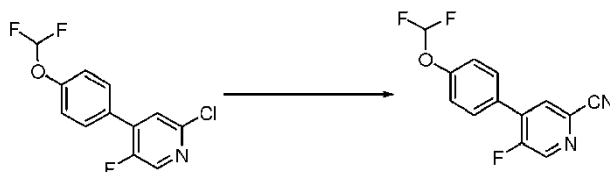
- 5 Una mezcla de 1-(difluorometoxi)-4-yodobenceno (1,35 g, 5,00 mmol, 1,00 Eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,413 g, 5,56 mmol, 1,10 Eq), AcOK (1,47 g, 14,98 mmol, 3,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (186 mg, 0,25 mmol, 0,05 Eq) en dioxano (30 ml)/ agua (3 ml) se agitó durante 2 h a 95 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) para dar el compuesto del título (660 mg, 49 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridina



- 15
- Una mezcla de 2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (600 mg, 2,22 mmol, 1,00 Eq), 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (682,7 mg, 2,65 mmol, 1,20 Eq), carbonato de potasio (910 mg, 6,58 mmol, 3,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82,7 mg, 0,11 mmol, 0,05 Eq) en dioxano (20 ml)/agua(2 ml) se agitó durante 12 h a 75 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:80). Esto dio como resultado el compuesto del título (410 mg, 67 %) en forma de un sólido blanco.
- 20

25 Etapa 3: Preparación de 4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridina-2-carbonitrilo



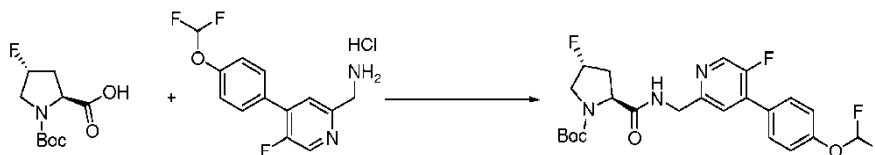
- 30 Una mezcla de 2-cloro-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridina (370 mg, 1,35 mmol, 1,00 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (208,7 mg, 1,78 mmol, 1,50 Eq), dppf (65,8 mg, 0,12 mmol, 0,10 Eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (61,5 mg, 0,06 mmol, 0,05 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se irradió con microondas durante 2 h a 120 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:12) para dar el compuesto del título (330 mg, 92 %) en forma de un sólido blanquecino.
- 35

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de [4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metanamina



Una mezcla de 4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridina-2-carbonitrilo (300 mg, 1,14 mmol, 1,00 Eq), cloruro de hidrógeno concentrado (0,05 ml), paladio sobre carbono (600 mg) en metanol (30 ml) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (310 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

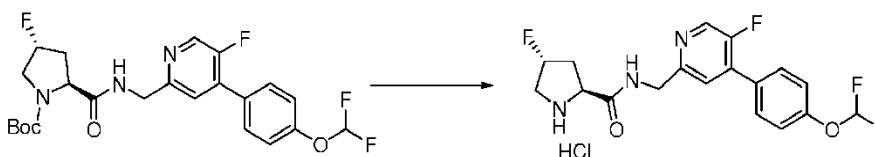


10

Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonyl]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (359 mg, 1,54 mmol, 1,33 Eq), HATU (643,7 mg, 1,69 mmol, 1,46 Eq), DIEA (595,9 mg, 4,61 mmol, 4,00 Eq) y clorhidrato de [4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metanamina (310 mg, 1,16 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (310 mg, 55 %) en forma de un aceite naranja.

15

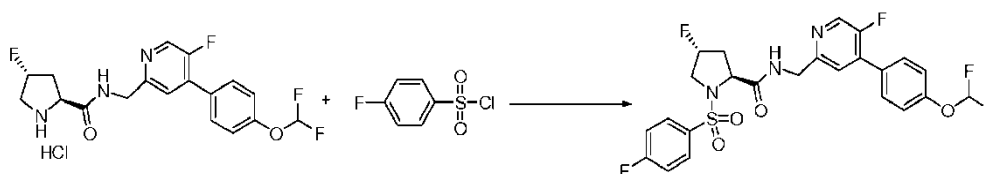
Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (2*S*,4*R*)-2-[[[4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (310 mg, 0,64 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en dioxano (15 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título (255 mg, 95 %) en forma de un sólido rosa.

25

Etapa 7: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



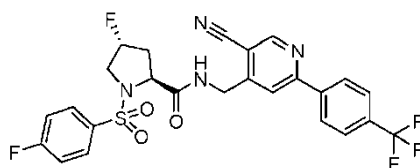
Una mezcla de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (255 mg, 1,31 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (130,2 mg, 0,31 mmol, 1,10 Eq), TEA (184,8 mg, 1,83 mmol, 3,00 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (7,44 mg, 0,06 mmol, 0,10 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado el compuesto del título (108,2 mg, 15 %) en forma de un sólido blanquecino.

40

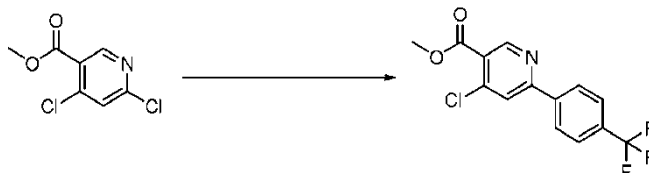
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,82-7,79 (m, 3H), 7,36-7,22 (m, 3H), 7,16-6,67 (t,  $J = 73,8$  Hz, 1H), 5,22-5,05 (d,  $J = 51,6$  Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,84-3,66 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,29-2,11 (m, 1H).

45

**Ejemplo 78: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[5-ciano-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: Preparación de metil 4-cloro-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato



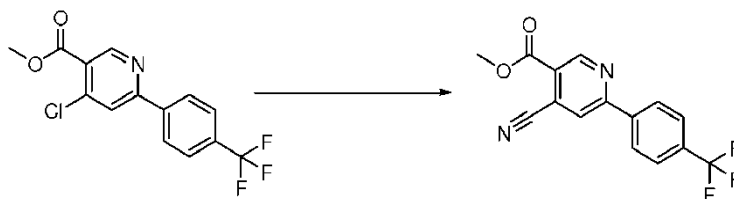
5

Una mezcla de 4,6-dicloropiridina-3-carboxilato de metilo (10 g, 48,54 mmol, 2,00 Eq), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (4,6 g, 24,22 mmol, 1,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (800 mg, 1,09 mmol, 0,05 Eq) y carbonato de potasio (10 g, 72,36 mmol, 3,00 Eq) en 1,4-dioxano (100 ml)/agua (10 ml) se agitó durante 3 h a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua helada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (5,6 g, 73 %) en forma de un sólido blanco.

10

15

Etapa 2: Preparación de 4-ciano-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo

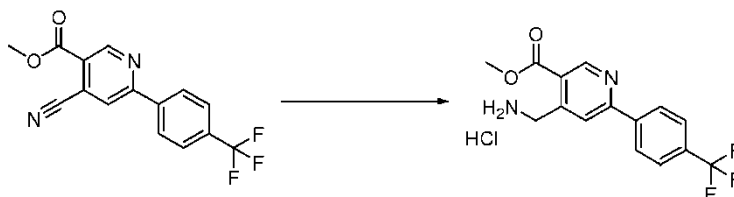


20

En un tubo sellado de 30 ml se introdujo 4-cloro-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo (2 g, 6,34 mmol, 1,00 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (740 mg, 6,30 mmol, 1,00 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (320 mg, 0,31 mmol, 0,05 Eq) y dppf (350 mg, 0,63 mmol, 0,10 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 90 min a 110 °C. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (0,8 g, 41 %) en forma de un sólido amarillo.

25

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de 4-(aminometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo

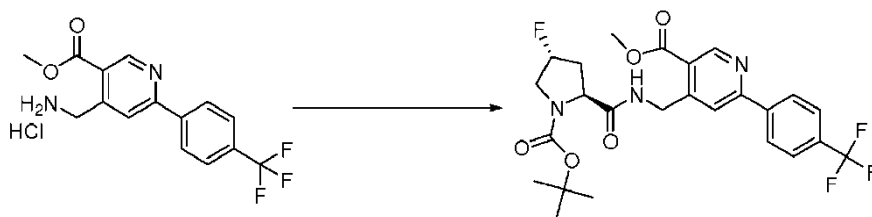


30

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 4-ciano-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,49 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (10 mg), metanol (10 ml) y cloruro de hidrógeno concentrado (0,1 ml). La solución resultante se mantuvo con atmósfera de H<sub>2</sub> y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y la solución se concentró a vacío para dar el compuesto del título (147 mg, 87 %) en forma de un sólido amarillo.

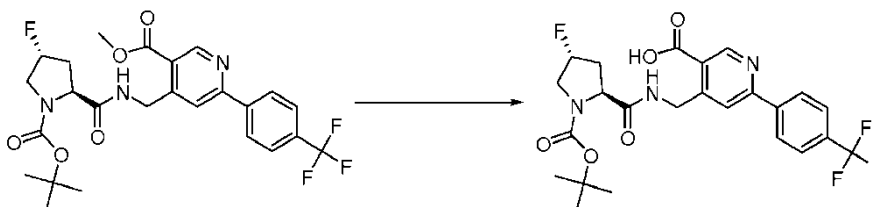
35

Etapa 4: Preparación de 4-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo



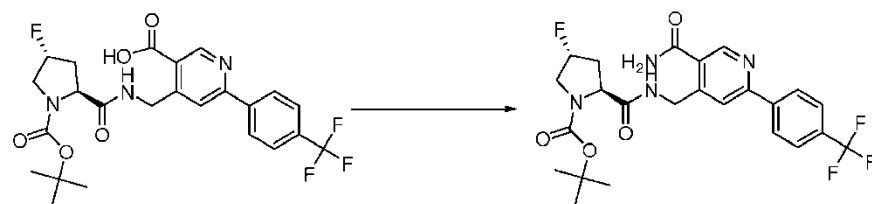
Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (67 mg, 0,29 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de 4-(aminometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 Eq), HATU (131 mg, 0,34 mmol, 1,20 Eq) y DIEA (111 mg, 0,86 mmol, 3,00 Eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar el compuesto del título (100 mg, 66 %) en forma de un sólido blanco.

10 Etapa 5: Preparación de ácido 4-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido]metil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxílico



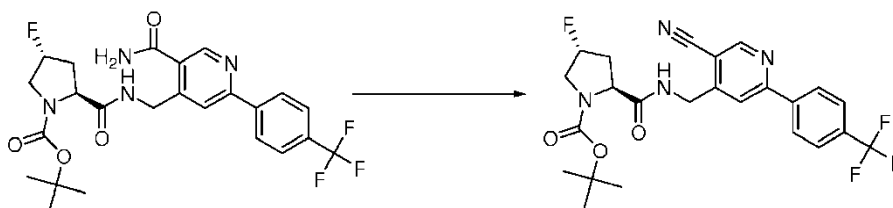
15 Se le añadió LiOH (46 mg, 1,92 mmol, 2,00 Eq) en agua (2 ml) gota a gota a una solución con agitación de 4-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido]metil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 0,95 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. Después de estar en agitación durante 14 h a temperatura ambiente, la reacción a continuación se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas acuosas se combinaron y el valor de pH de la solución se ajustó a 7 con ácido cítrico acuoso. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (396 mg, 81 %) en forma de un sólido amarillo.

25 Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-carbamoiil-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Una mezcla de ácido 4-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido]metil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxílico (336 mg, 0,66 mmol, 1,00 Eq), NH<sub>4</sub>Cl (42 mg, 0,79 mmol, 1,20 Eq), HATU (299 mg, 0,79 mmol, 1,20 Eq) y DIEA (254 mg, 1,97 mmol, 3,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar el compuesto del título (130 mg, 39 %) en forma de un sólido amarillo.

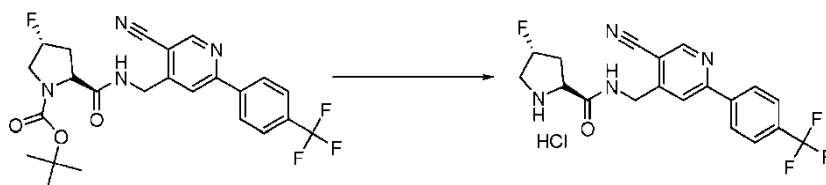
35 Etapa 7: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-ciano-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una solución de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-carbamoi]l-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]metil]carbamoi]l-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,25 mmol, 1,00 Eq), TFAA (107 mg, 0,51 mmol, 2,00 Eq) y TEA (38 mg, 0,38 mmol, 1,50 Eq) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo. Esto dio como resultado el compuesto del título (74 mg, 59 %) en forma de un sólido amarillo.

10

Etapa 8: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[5-ciano-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

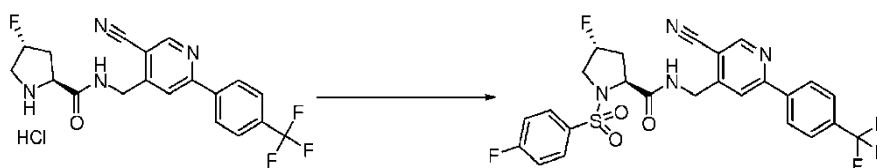


15

Una solución de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-ciano-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]metil]carbamoi]l-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (74 mg, 0,15 mmol, 1,00 Eq) y TFA (2 ml, 26,93 mmol, 179,20 Eq) en diclorometano (4 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se mezcló con 0,5 ml de cloruro de hidrógeno (6 M) y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (56 mg, 87 %) en forma de un sólido blanco.

20

Etapa 9: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[5-ciano-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



25

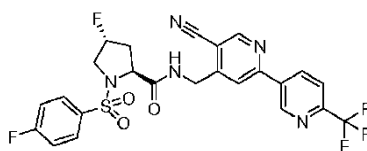
Una mezcla de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (31 mg, 0,16 mmol, 1,20 Eq), clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[5-ciano-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (56 mg, 0,13 mmol, 1,00 Eq) y TEA (40 mg, 0,40 mmol, 3,00 Eq) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (25,4 mg, 35 %) en forma de un sólido amarillo claro.

30

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,31-8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,73-7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,28-7,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,15-4,96 (m, 2H), 4,68-4,57 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,34-4,28 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,97-3,61 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 1H).

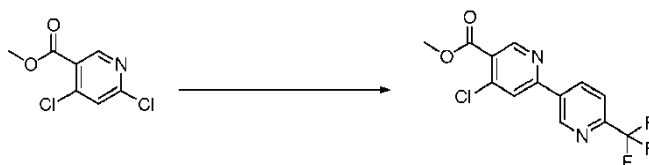
35

**Ejemplo 79: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



40

Etapa 1: Preparación de 4-cloro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo



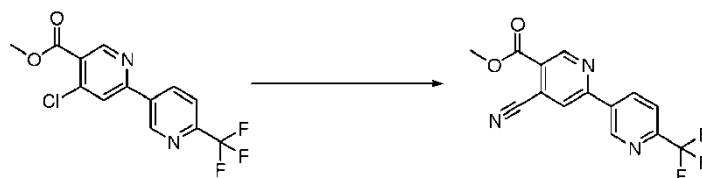
45

Una mezcla de 4,6-dicloropiridina-3-carboxilato de metilo (5,5 g, 26,70 mmol, 2,00 Eq), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (2,5 g, 13,09 mmol, 1,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (480 mg, 0,66 mmol, 0,05 Eq) y carbonato de potasio (5,5 g, 39,80 mmol, 3,00 Eq) en 1,4-dioxano (100 ml)/agua (10 ml) se agitó durante 3 h a 70 °C. Después, la reacción se



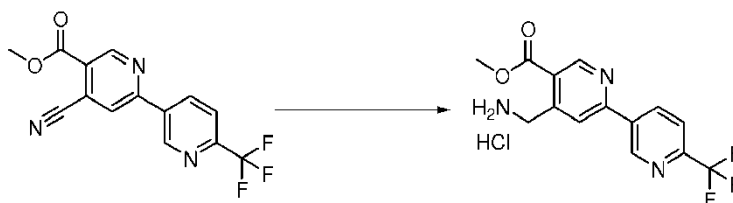
inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado el compuesto del título (2,0 g, 48 %) en forma de un sólido blanquecino.

5 Etapa 2: Preparación de 4-ciano-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo



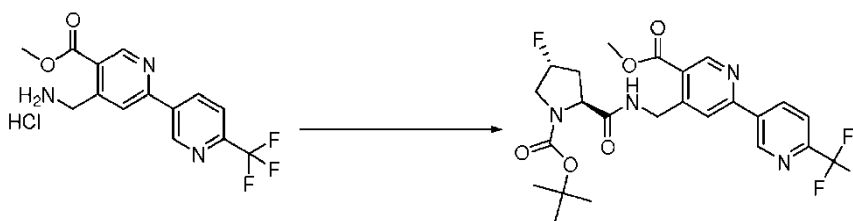
10 En un tubo sellado de 30 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 4-cloro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,26 mmol, 1,00 Eq),  $Zn(CN)_2$  (148 mg, 1,26 mmol, 1,00 Eq),  $Pd_2(dba)_3CHCl_3$  (131 mg, 0,13 mmol, 0,10 Eq) y dppf (140 mg, 0,25 mmol, 0,20 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml). La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 90 min a 105 °C. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (342 mg, 88 %) en forma de un sólido amarillo.

15 Etapa 3: Preparación de clorhidrato de 4-(aminometil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo



20 Una suspensión de 4-ciano-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,65 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (20 mg, 0,19 mmol, 0,30 Eq) en metanol (10 ml)/HCl acuoso concentrado (0,3 ml) se mantuvo con atmósfera de  $H_2$  y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. La mezcla resultante se lavó con 20 ml de hexano para dar el compuesto del título (224 mg, 99 %) en forma de un sólido marrón.

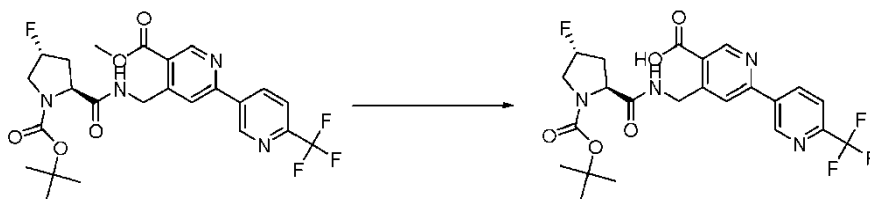
25 Etapa 4: Preparación de 4-(((2*R*,4*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo



30 Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,64 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de 4-(aminometil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (224 mg, 0,64 mmol, 1,00 Eq), HATU (294 mg, 0,77 mmol, 1,20 Eq) y DIEA (249 mg, 1,93 mmol, 3,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (212 mg, 63 %) en forma de un sólido amarillo.

35 Etapa 5: Preparación de ácido 4-(((2*R*,4*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico

40

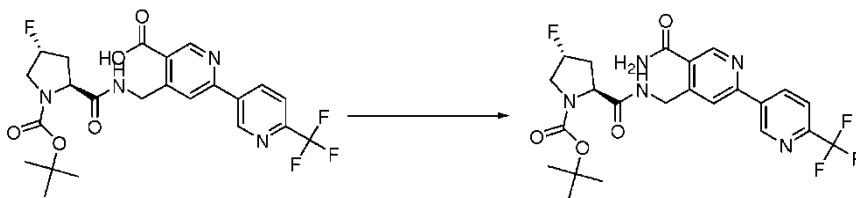


Una solución de LiOH (46 mg, 1,92 mmol, 2,00 Eq) en agua (2 ml) se le añadió gota a gota a una solución de 4-(((2*R*,4*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 0,95 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 50 ml de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con HCl (6 M). La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (191 mg) en forma de un sólido verde que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

10

Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-carbamoil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15

20

Una solución de ácido 4-(((2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidin-2-il]formamido)metil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico (191 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq), NH<sub>4</sub>Cl (30 mg, 0,56 mmol, 1,50 Eq), HATU (171 mg, 0,45 mmol, 1,20 Eq) y DIEA (145 mg, 1,12 mmol, 3,00 Eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con 10 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (7:1). Esto dio como resultado 100 mg (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

25

30

Etapa 7: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

35



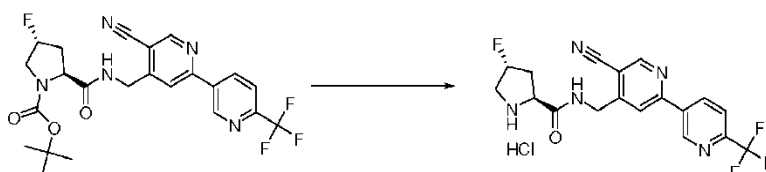
Una solución de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-carbamoil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 Eq), TFAA (82 mg, 0,39 mmol, 2,00 Eq) y TEA (20 mg, 0,20 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido amarillo

40

45

Etapa 8: Preparación de clorhidrato de (2*R*,4*R*)-*N*-((5-ciano-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

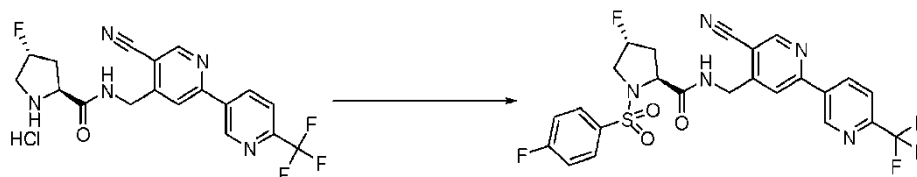
50



Una mezcla de (2*R*,4*R*)-2-((5-ciano-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metil)carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (74 mg, 0,15 mmol, 1,00 Eq) y TFA (2 ml, 26,93 mmol, 179,20 Eq) en diclorometano (4 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 0,5 ml de HCl (6 M). La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (56 mg, 87 %) en forma de un sólido blanco

40

Etapa 9: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



5

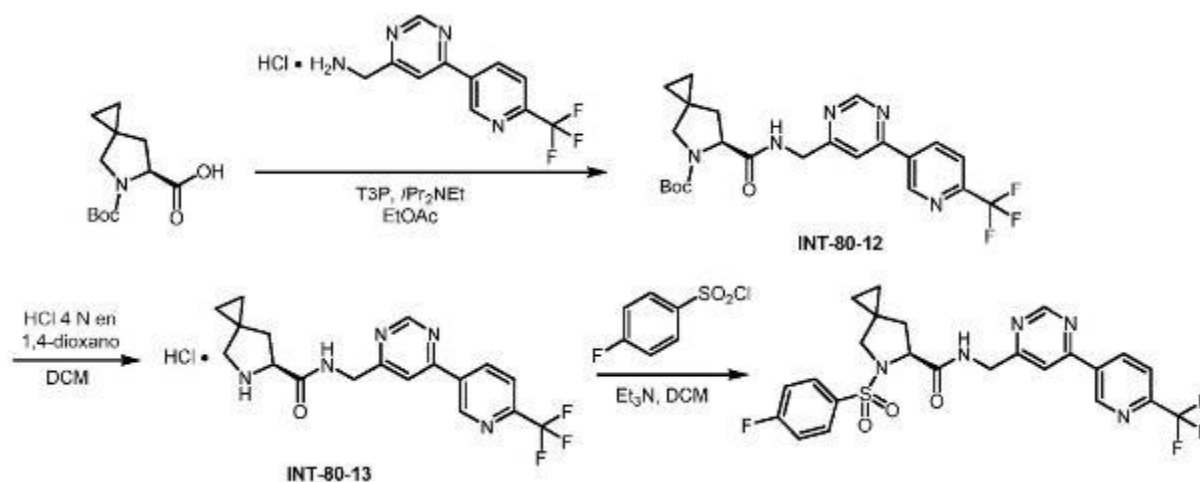
Una solución de cloruro de clorhidrato de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (49 mg, 0,25 mmol, 1,20 Eq), (2*S*,4*R*)-*N*-([5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (91 mg, 0,21 mmol, 1,00 Eq) y TEA (64 mg, 0,63 mmol, 3,00 Eq) en diclorometano (3 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (15,9 mg, 14 %) en forma de un sólido blanco.

10

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70-8,68 (dd,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,81-7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 5,16-5,03 (m, 2H), 4,64-4,58 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,15-2,35 (m, 1H).

15

**Ejemplo 80: Preparación de (S)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida.**



20

Etapa 1: (S)-6-(((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)carbamoyl)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo (INT-80-12)

A una solución de ácido (5*S*)-6-*tert*-butoxicarbonil-6-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxílico (200 mg, 0,83 mmol) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metanamina (265 mg, 0,91 mmol) en acetato de etilo (8,3 ml) se le añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (50 % en peso) en acetato de etilo (0,74 ml, 1,24 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,43 ml, 2,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se le añadió una porción adicional de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (50 % en peso) en acetato de etilo (1,48 ml, 2,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 72 h. Se le añadió una porción adicional de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (50 % en peso) en acetato de etilo (1,48 ml, 2,48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo cloruro de amonio ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con EtOAc al 0-100 % en heptano para dar el compuesto deseado en forma de una espuma marrón (295 mg, 76 %).

30

35

EM-IES:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  478,3

Etapa 2: (S)-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (INT-80-13)

40

A una solución de (5*S*)-5-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metilcarbamoyl]-6-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (295 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano

(2,0 ml, 8,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se usó directamente sin purificación adicional.

EM-IES: [M-HCl]<sup>+</sup> 376,1

5

Etapas 3: (S)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida

10

A (S)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida en bruto (122 mg, 0,29 mmol) disuelta en diclorometano (3 ml) se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (63 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto del título parcialmente purificado. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (110,6 mg, 70 %) en forma de un sólido blanco.

15

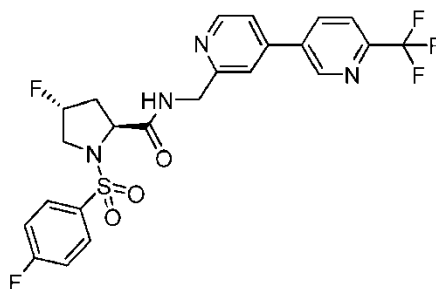
EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 536,14

20

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,98 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,84-8,77 (m, 1H), 8,22 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,58-7,46 (m, 2H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,45 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,93-1,78 (m, 2H), 0,62-0,52 (m, 1H), 0,52-0,41 (m, 1H), 0,27-0,17 (m, 1H), 0,17-0,06 (m, 1H).

25

**Ejemplo 81: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



30

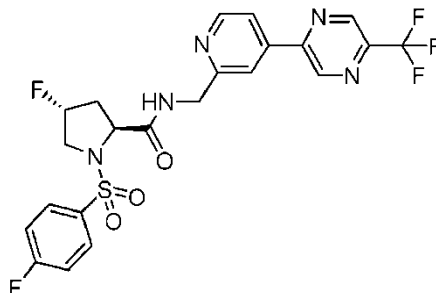
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

35

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,24-9,15 (m, 1H), 9,05-8,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,73-8,66 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,51-8,44 (m, 1H), 8,07-7,95 (m, 3H), 7,89-7,84 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,82-7,75 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 5,29-5,10 (m, 1H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,29-4,18 (dd, J = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 3,77-3,57 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,23-2,02 (dddd, J = 42,4, 13,8, 9,9, 3,4 Hz, 1H), CLEM (IES) m/z:527,12 [M+H]<sup>+</sup>

40

**Ejemplo 82: Preparación de (4S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



45

La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

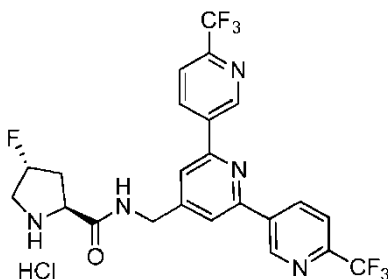
50

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,53-9,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,33-9,30 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 9,06-8,98 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,79-8,74 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,17-8,13 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,09-8,05 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 5,31-5,12 (d, J = 52,5 Hz, 1H), 4,59-4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,29-4,22 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H),

3,75-3,57 (m, 2H), 2,47-2,31 (td,  $J = 16,5, 16,0, 6,8$  Hz, 1H), 2,24-2,02 (dddd,  $J = 42,1, 13,8, 9,6, 3,4$  Hz, 1H), CLEM (IES)  $m/z$ : 528,11  $[M+H]^+$

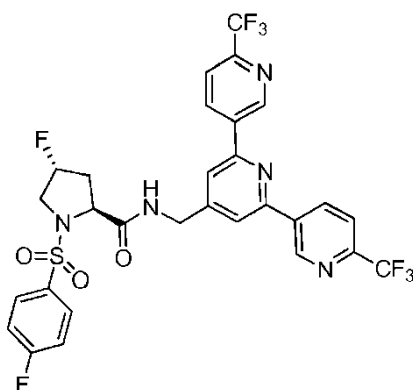
**Ejemplo 83: Preparación de (2S,4R)-N-[[2,6-bis[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

Etapa 1: Clorhidrato de (2S,4R)-N-((6,6"-bis(trifluorometil)-[3,2':6',3"-terpiridin]-4'-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



El compuesto del título (60 mg, 98 %) se preparó siguiendo el procedimiento de desprotección de Boc del **ejemplo 2, etapa 2**, a partir de (2S,4R)-2-[[[2,6-bis[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg, 0,11 mmol) y HCl 4 M en dioxano (4 ml) en DCM (4 ml). CLEM (IES\_Fórmico\_MeCN):  $[MH^+]$  = 514.

Etapa 2: (2S,4R)-N-[[2,6-bis[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.

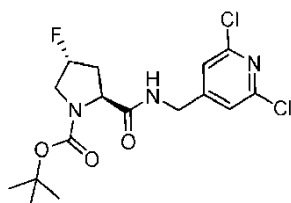


El compuesto del título (48 mg, 65 %) se preparó siguiendo el procedimiento de acoplamiento de sulfonamida del **ejemplo 2, etapa 3** a partir de clorhidrato de (2S,4R)-N-[[2,6-bis[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (27 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,4 mmol) en DCM (6 ml).

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,58 (dt,  $J = 2,2, 0,7$  Hz, 2H), 9,11 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,92-8,85 (m, 2H), 8,23 (d,  $J = 0,8$  Hz, 2H), 8,07 (dd,  $J = 8,3, 0,8$  Hz, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 5,22 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,70-4,52 (m, 2H), 4,24 (dd,  $J = 10,1, 7,1$  Hz, 1H), 3,77-3,60 (m, 2H), 2,44 (dd,  $J = 17,2, 7,7$  Hz, 2H), 2,24-2,03 (m, 1H).

**Ejemplo 84: Preparación de (2S,4R)-N-[[2-cloro-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

Etapa 1: (2S,4R)-2-(((2,6-dicloropiridin-4-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

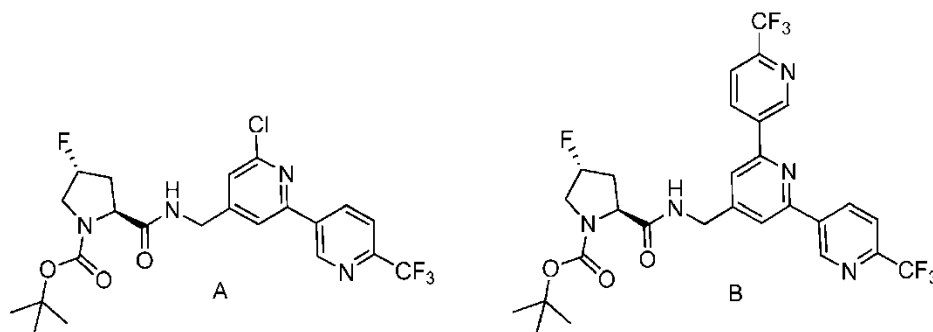


El compuesto del título (1473 mg, 66 %) se preparó siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida del ejemplo 7, etapa 7, a partir de (2,6-dicloro-4-piridil)metanamina (1,00 g, 5,65 mmol),

5 ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (1320 mg, 5,66 mmol), HATU (2210 mg, 5,81 mmol) y trietilamina (2,05 ml, 14,7 mmol) en DMF (12 ml). CLEM (IES\_Fórmico\_MeCN): [MH<sup>+</sup>] = 392.

10

Etapa 2: (2*S*,4*R*)-2-(((6-cloro-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y (2*S*,4*R*)-2-(((6,6''-bis(trifluorometil)-[3,2':6',3''-terpiridin]-4'-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

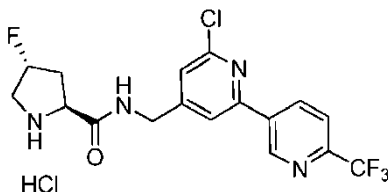


15

Los compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 8, etapa 1, a partir de (2*S*,4*R*)-2-[[2,6-dicloro-4-piridil]metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (157 mg, 0,40 mmol), ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (105 mg, 0,55 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (31 mg., 0,040 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M (0,41 ml, 0,41 mmol, 1,0 mol/l) en acetonitrilo (4 ml). Compuesto A (72 mg, 36 %): CLEM (IES\_Fórmico\_MeCN): [MH<sup>+</sup>] = 503. Compuesto B (68 mg, 28 %): CLEM (IES\_Fórmico\_MeCN): [MH<sup>+</sup>] = 614.

20

Etapa 3: Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-((6-cloro-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

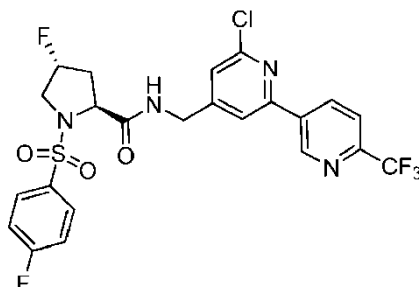


25

El compuesto del título (61 mg, 97 %) se preparó siguiendo el procedimiento de desprotección de Boc del ejemplo 2, etapa 2, a partir de (2*S*,4*R*)-2-[[2-cloro-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (72 mg, 0,1432 mmol) y HCl 4 M en dioxano (5 ml) en DCM (5 ml). CLEM (IES\_Fórmico\_MeCN): [MH<sup>+</sup>] = 403.

30

Etapa 4: (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-cloro-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida

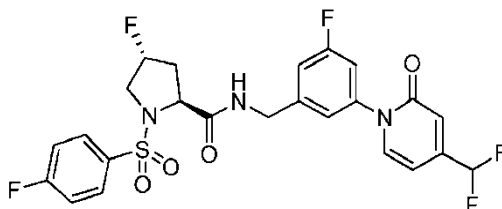


35

El compuesto del título (47 mg, 61 %) se preparó siguiendo el procedimiento de acoplamiento de sulfonamida del ejemplo 2, etapa 3, a partir de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-cloro-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (61 mg, 0,14 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonylo (33 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) en DCM (5 ml).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,38 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 9,03 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,71-8,64 (m, 1H), 8,14 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,05 (dd,  $J = 8,3, 0,8$  Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,60 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 5,20 (d,  $J = 52,6$  Hz, 1H), 4,60-4,41 (m, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,79-3,57 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,23-1,98 (m, 1H).

5 **Ejemplo 85: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-[[3-fluoro-5-[2-oxo-4-(trifluorometil)-1-piridil]fenil]metil]-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

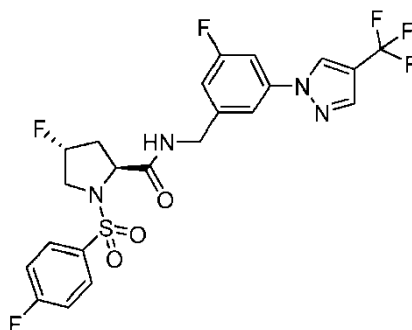


10 La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 86.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,93-8,86 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,92-7,87 (dt,  $J = 7,2, 0,9$  Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 3H), 6,94-6,89 (dq,  $J = 2,0, 1,0$  Hz, 1H), 6,56-6,51 (dd,  $J = 7,2, 2,0$  Hz, 1H), 5,28-5,09 (m, 1H), 4,50-4,33 (m, 2H), 4,21-4,11 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,73-3,54 (m, 2H), 2,44-2,30 (td,  $J = 15,2, 14,7, 6,1$  Hz, 1H), 2,19-1,96 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z:560,11 [M+H]<sup>+</sup>

15

**Ejemplo 86: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[3-fluoro-5-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



20

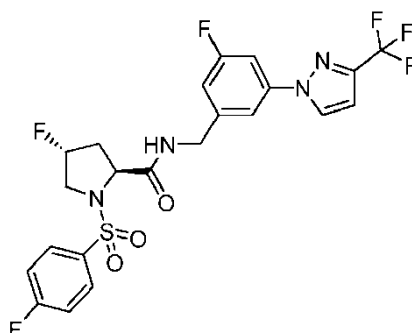
Una solución que contenía (2S,4R)-N-[(3-bromo-5-fluoro-fenil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida (80 mg, 0,1676 mmol), 4-(trifluorometil)-1h-pirazol (48,0 mg, 0,3352 mmol), yoduro de cobre (31,92 mg, 0,1676 mmol), N,N-dimetiletilendiamina (0,036 ml, 0,34 mmol) y carbonato de potasio (48,65 mg, 0,3520 mmol) en 1,4-dioxano (1,7 ml) se agitó a 100 °C 18 h. El producto en bruto se filtró con celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano con elución con EtOAc al 80 %), después se sometió a HPLC de fase inversa para dar 60,9 mg, 68,23 % de rendimiento.

25

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,19-9,14 (t,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,95-8,88 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,28-8,22 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,77-7,72 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,71-7,65 (dt,  $J = 10,0, 2,2$  Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,25-7,18 (ddd,  $J = 9,5, 2,4, 1,3$  Hz, 1H), 5,30-5,10 (m, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,22-4,13 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,20-1,97 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z:533,11 [M+H]<sup>+</sup>

30

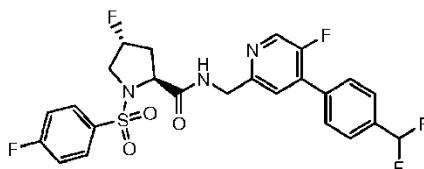
35 **Ejemplo 87: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



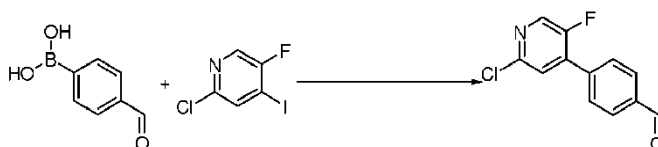
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 86.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,95-8,89 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,75-8,71 (dq,  $J = 2,7, 1,0$  Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,28-7,19 (ddd,  $J = 9,6, 2,3, 1,4$  Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 5,30-5,08 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,22-4,13 (dd,  $J = 9,8, 7,2$  Hz, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 2,46-2,29 (td,  $J = 16,3, 7,2$  Hz, 1H), 2,18-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :533,11 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Ejemplo 88: Preparación de (2S,4R)-N-[[4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

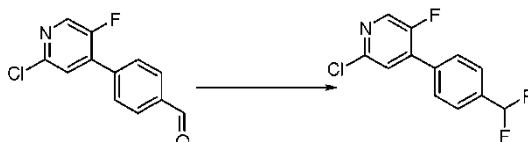


15 Etapa 1: Preparación de 4-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)benzaldehído



20 Una mezcla de ácido (4-formilfenil)borónico (500 mg, 3,33 mmol, 1,00 Eq), 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (575 mg, 2,23 mmol, 0,70 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (80 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio (930 mg, 6,73 mmol, 2,00 Eq) y 1,4-dioxano (15 ml)/agua(1,5 ml) se agitó durante 12 h a 75 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (520 mg, 66 %) en forma de un sólido blanquecino.

25 Etapa 2: Preparación de 2-cloro-4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridina



30 Se le añadió DAST (3,56 g, 22,09 mmol, 10,00 Eq) gota a gota a una mezcla de 4-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)benzaldehído (520 mg, 2,21 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (130 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción después se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1) para dar el compuesto del título (500 mg, 88 %) en forma de un sólido blanco.

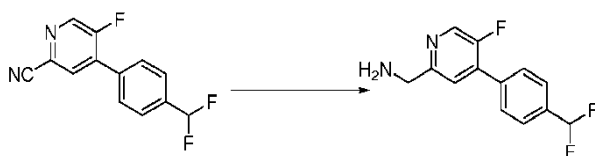
35 Etapa 3: Preparación de 4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridina-2-carbonitrilo



40 Una mezcla de 2-cloro-4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridina (500 mg, 1,94 mmol, 1,00 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (272 mg, 2,32 mmol, 1,20 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (200 mg, 0,19 mmol, 0,10 Eq) y dppf (214 mg, 0,39 mmol, 0,20 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (16 ml) se agitó durante 1,5 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (440 mg, 91 %) en forma de un sólido amarillo claro.

45 Etapa 4: Preparación de [4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metanamina

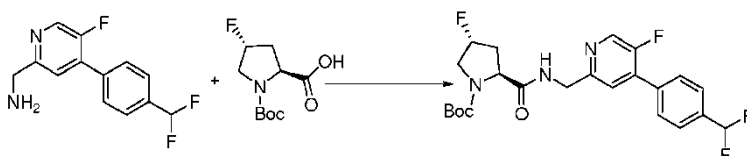




Una mezcla de 4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridina-2-carbonitrilo (440 mg, 1,77 mmol, 1,00 Eq), metanol (40 ml) y paladio sobre carbono (400 mg, 3,76 mmol, 2,10 Eq) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (420 mg, 94 %) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-[[[4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

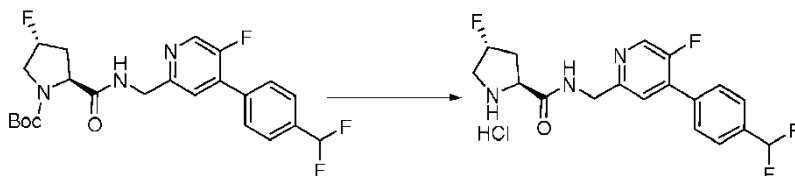
10



Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[[[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (92 mg, 0,39 mmol, 1,00 Eq), *N,N*-dimetilformamida (20 ml), DIEA (154 mg, 1,19 mmol, 3,00 Eq), HATU (226 mg, 0,59 mmol, 1,50 Eq) y 4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metanamina (100 mg, 0,40 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (120 mg, 65 %) en forma de un sólido blanquecino.

20

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

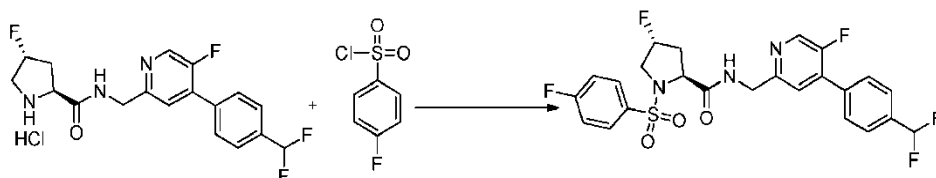


25

Una mezcla de (2*S*,4*R*)-2-[[[4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (138 mg, 0,30 mmol, 1,00 Eq) y HCl (solución saturada en 5 ml de dioxano) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (120 mg, en bruto) en forma de un sólido blanquecino.

30

Etapa 7: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



35

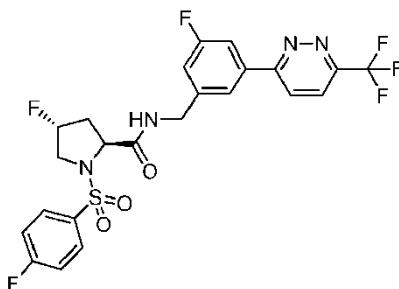
Una mezcla de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[4-[4-(difluorometil)fenil]-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (120 mg, 0,33 mmol, 1,00 Eq), diclorometano (10 ml), TEA (99 mg, 0,98 mmol, 3,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (64 mg, 0,33 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1:2) para dar el compuesto del título (41,4 mg, 24 %) en forma de un sólido blanquecino.

40

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01-8,99 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,98-7,97 (m, 2H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 3H), 5,28-5,10 (d, *J* = 27 Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 1H).

45

**Ejemplo 89: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



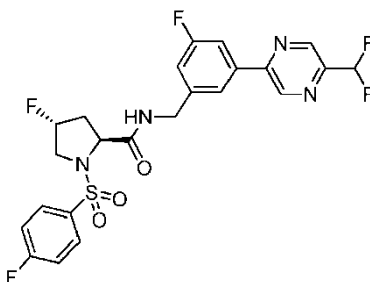
5

El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento general del ejemplo 91.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,97-8,90 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,59-8,55 (m, 1H), 8,41-8,37 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,09-8,04 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,50-7,39 (m, 3H), 5,29-5,10 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,22-4,14 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,74-3,58 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :545,2 [M+H]<sup>+</sup>

10

**Ejemplo 90: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[3-[5-(difluorometil)pirazin-2-il]-5-fluorofenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida.**



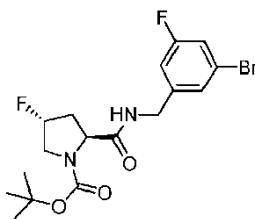
15

El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento general del ejemplo 91.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,43-9,40 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 9,06-9,02 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 8,96-8,89 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,06-8,02 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,95-7,88 (dt,  $J = 9,8, 2,0$  Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,40-7,33 (dd,  $J = 9,7, 2,1$  Hz, 1H), 7,32-7,03 (t,  $J = 54,2$  Hz, 1H), 5,30-5,09 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,24-4,14 (dd,  $J = 9,8, 7,2$  Hz, 1H), 3,76-3,71 (q,  $J = 2,0, 1,5$  Hz, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 2,43-2,29 (dt,  $J = 16,5, 7,9$  Hz, 1H), 2,20-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :527,2 [M+H]<sup>+</sup>

20

**Ejemplo 91: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

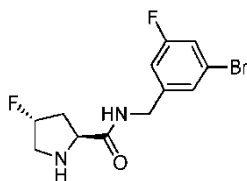


**(2*S*,4*R*)-2-((3-bromo-5-fluorobenzil)carbamoyl)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

30

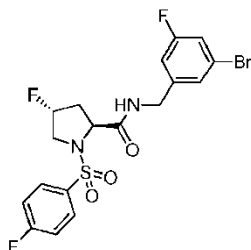
A una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (A, 2000 mg, 8,6 mmol) y (3-bromo-5-fluoro-fenil)metanamina (1,9 g, 9,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (34 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 ml, 13 mmol) y HATU (4,0 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por medio de rotovap. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano con elución con EtOAc al 50 %) para dar 3,24 g, 90 % de rendimiento. CLEM (IES)  $m/z$ : 419,1 [M+H]<sup>+</sup>

35



**(2S,4R)-N-(3-bromo-5-fluorobencil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida**

5 A una solución de (2S,4R)-2-[(3-bromo-5-fluoro-fenil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (820 mg, 1,956 mmol) en 1,4-dioxano (6,519 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (4,9 ml, 19,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h. La reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 318,9 [M+H]<sup>+</sup>

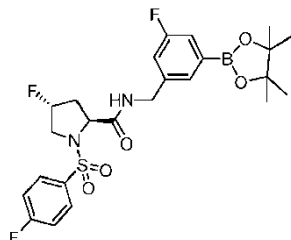


10

**(2S,4R)-N-(3-bromo-5-fluorobencil)-4-fluoro-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida**

15 A una solución de (2S,4R)-N-[(3-bromo-5-fluoro-fenil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (624 mg, 1,9553 mmol) en diclorometano (39 ml) se le añadió trietilamina (5,45 ml, 39,11 mmol), después cloruro de 4-fluorobencenosulfonylo (571,0 mg, 2,933 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por medio de rotovap. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano con elución con EtOAc al 65 %) para dar 933,4 mg, 89,46 % de rendimiento. CLEM (IES) m/z: 477,0 [M+H]<sup>+</sup>

20

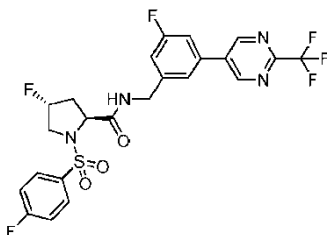


**(2S,4R)-4-fluoro-N-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida**

25

A una solución de (2S,4R)-N-[(3-bromo-5-fluoro-fenil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida (205 mg, 0,4295 mmol) y bis(pinacolato)diboro (166,9 mg, 0,6442 mmol) en 1,4-dioxano (8,60 ml, 100,6 mmol) se le añadió acetato de potasio (126,5 mg, 0,0805 ml, 1,288 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaladio(II) (31,74 mg, 0,04295 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, después se calentó 85 °C 18 h. La reacción se filtró con celite. El producto en bruto se concentró y se llevó a la siguiente etapa. CLEM (IES) m/z: 525,1 [M+H]<sup>+</sup>

30



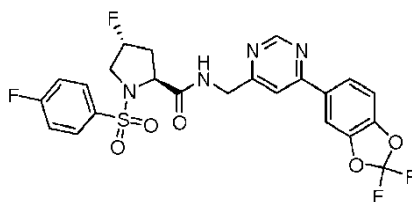
**(3S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida**

35

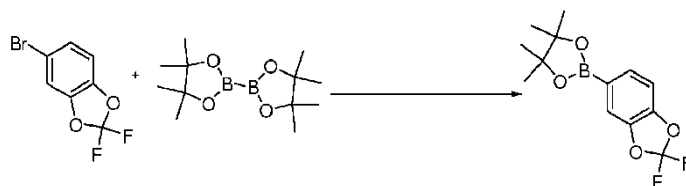
Se desgasificó una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (225 mg, 0,4291 mmol), 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (153,9 mg, 0,6442 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (31,74 mg, 0,04295 mmol) y carbonato de cesio (279,9 mg, 0,8590 mmol) en agua (2,0 ml) y acetonitrilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La reacción se filtró con celite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hep con elución con EtOAc al 70 %), después se sometió a HPLC de fase inversa para dar 111,2 mg, 47,55 % de rendimiento.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,46-9,37 (s, 2H), 8,98-8,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 1H), 5,31-5,09 (m, 1H), 4,56-4,37 (m, 2H), 4,23-4,13 (dd, *J* = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 3,77-3,55 (m, 2H), 2,47-2,29 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 1H),. CLEM (IES) *m/z*:545,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 92: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[6-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxamida.**

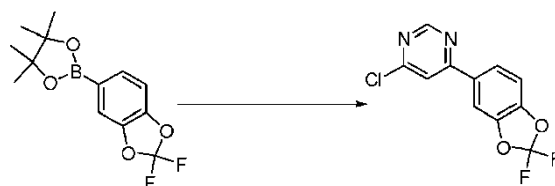


Etapa 1: Preparación de 2-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



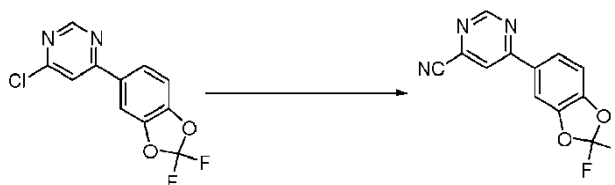
Una solución de 5-bromo-2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol (1 g, 4,22 mmol, 1,00 Eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,2 g, 4,73 mmol, 1,10 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (300 mg, 0,41 mmol, 0,10 Eq) y AcOK (800 mg, 8,15 mmol, 2,00 Eq) en dioxano (20 ml) se agitó toda la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para dar el compuesto del título (900 mg, 75 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-6-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidina



Una solución de 2-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (800 mg, 2,82 mmol, 1,00 Eq), 4,6-dicloropirimidina (640 mg, 4,30 mmol, 1,50 Eq), carbonato de potasio (776 mg, 5,61 mmol, 2,00 Eq) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (328 mg, 0,28 mmol, 0,10 Eq) en dioxano (15 ml)/agua (3 ml) se agitó toda la noche a 100 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) para dar el compuesto del título (570 mg, 75 %) en forma de un sólido blanco.

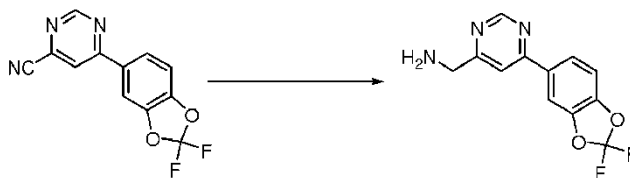
Etapa 3: Preparación de 6-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidina-4-carbonitrilo



Una solución de 4-cloro-6-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidina (500 mg, 1,85 mmol, 1,00 Eq), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (180 mg, 0,16 mmol, 0,10 Eq) y Zn(CN)<sub>2</sub> (330 mg, 2,81 mmol, 1,50 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante

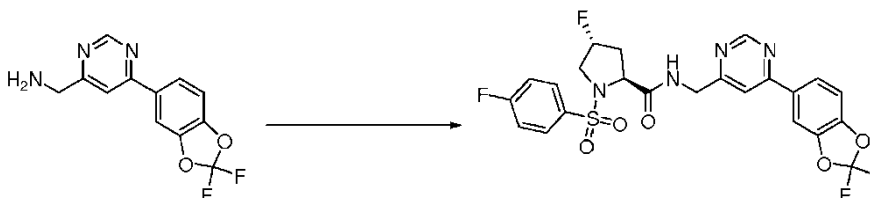
1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado el compuesto del título (360 mg, 75 %) en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 4: Preparación de [6-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidin-4-il]metanamina



10 Una mezcla de 6-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidina-4-carbonitrilo (340 mg, 1,30 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (100 mg, 0,94 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno (2 gotas) en metanol (80 ml) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (100:5) para dar el compuesto del título (220 mg, 64 %) en forma de un sólido blanco.

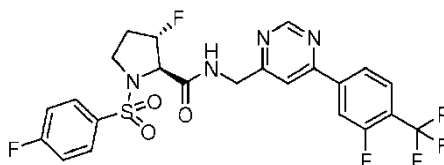
15 Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-N-[[6-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



20 Una solución de ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (110 mg, 0,38 mmol, 1,0 Eq), HATU (172 mg, 0,45 mmol, 1,2 Eq) y DIEA (200 mg, 1,55 mmol, 2,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Después se le añadió [6-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)pirimidin-4-il]metanamina (100 mg, 0,38 mmol, 1,0 Eq) y la solución resultante se agitó durante otras 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (43,2 mg, 21 %) en forma de un sólido blanco.

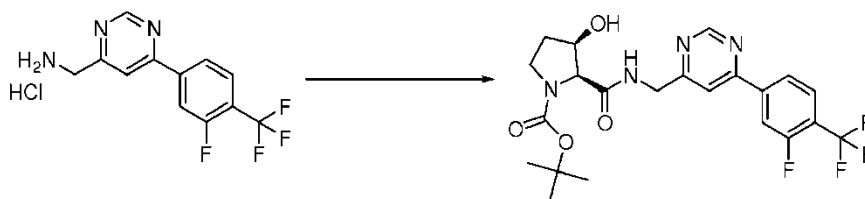
25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (s, 1H), 8,06-8,02 (m, 3H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,15-5,02 (d, *J* = 51,2 Hz, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,29 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,34-2,17 (m, 1H).

**Ejemplo 93: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-N-((6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**



35

Etapa 1: Preparación de (2S,3R)-2-((6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

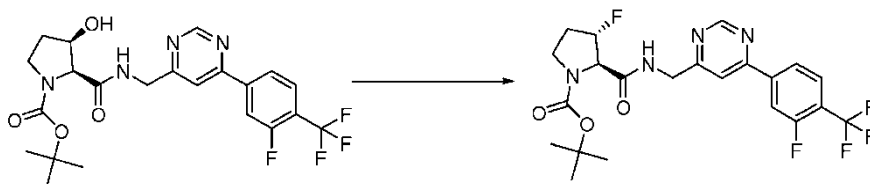


40

Una mezcla de ácido (2S,3R)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (209 mg, 0,90 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de [6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il]metanamina (280 mg, 0,91 mmol, 1,00 Eq), HATU (414 mg,

1,09 mmol, 1,20 Eq) y DIEA (351 mg, 2,72 mmol, 3,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (270 mg, 62 %) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 2: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-2-((6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

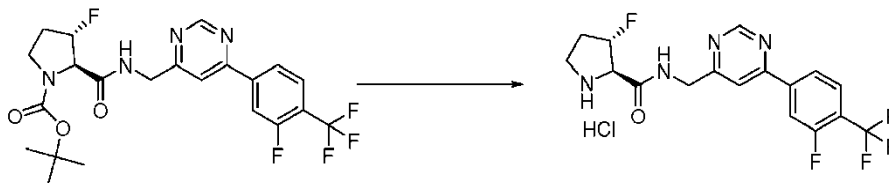


10

Se le añadió DAST (36,6 mg, 0,23 mmol, 2,20 Eq) lentamente a una solución de (2S,3R)-2-(((6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)carbamoil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 °C en un baño de agua/hielo. Después, la reacción se inactivó con agua helada, se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano, se lavó con 2 x 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturada y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo(3:1) para dar el compuesto del título, 57 mg (en bruto) en forma de un sólido marrón.

15

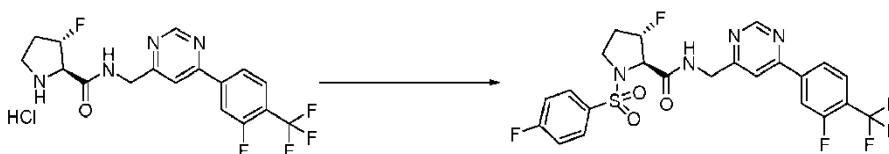
Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (2R,3S)-3-fluoro-N-((6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida



Una solución de (2R,3S)-3-fluoro-2-(((6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (57 mg, 0,12 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (44 mg, 89 %) en forma de un sólido marrón.

25

Etapa 4: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-N-((6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida



30

Una mezcla de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (24 mg, 0,12 mmol, 1,20 Eq), clorhidrato de (2R,3S)-3-fluoro-N-((6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida (44 mg, 0,10 mmol, 1,00 Eq) y TEA (31,5 mg, 0,31 mmol, 3,00 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1) para dar el compuesto del título (21,4 mg, 38 %) en forma de un sólido blanco.

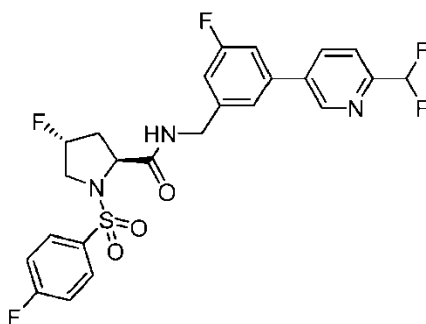
35

40

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,10-8,06 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,94-7,91 (m, 3H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,38-5,25 (d, J = 50,8 Hz, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,43-4,37 (d, J = 22,0 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H).

45

**Ejemplo 94: Preparación de (2S,4R)-N-[[3-[6-(difluorometil)-3-piridil]-5-fluorofenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

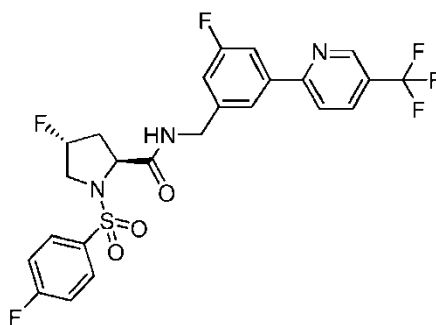


La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,07-9,04 (dd,  $J = 2,3, 0,8$  Hz, 1H), 8,93-8,87 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,35-8,30 (dd,  $J = 8,2, 2,3$  Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,65-7,62 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,62-7,56 (ddd,  $J = 10,0, 2,5, 1,6$  Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,30-7,23 (ddd,  $J = 9,8, 2,4, 1,5$  Hz, 1H), 7,17-6,86 (t,  $J = 54,9$  Hz, 1H), 5,30-5,10 (d,  $J = 52,7$  Hz, 1H), 4,54-4,37 (m, 2H), 4,23-4,13 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,76-3,56 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,20-1,99 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z:526,12 [M+H]<sup>+</sup>

10

**Ejemplo 95: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



15

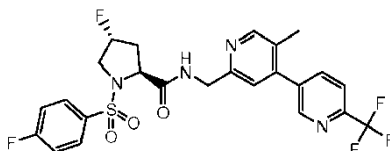
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 91.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,09-9,03 (dt,  $J = 1,9, 0,9$  Hz, 1H), 8,95-8,87 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,03-7,93 (m, 3H), 7,91-7,83 (ddd,  $J = 10,2, 2,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,36-7,28 (ddd,  $J = 9,5, 2,4, 1,3$  Hz, 1H), 5,31-5,10 (d,  $J = 52,5$  Hz, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,23-4,13 (dd,  $J = 9,8, 7,1$  Hz, 1H), 3,79-3,57 (m, 2H), 2,46-2,29 (td,  $J = 16,5, 15,8, 7,1$  Hz, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z:544,11 [M+H]<sup>+</sup>

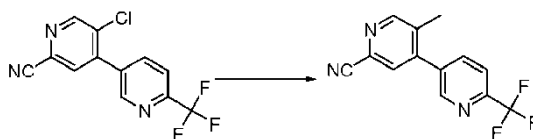
25

**Ejemplo 96: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[5-metil-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

30



Etapa 1: Preparación de 5-metil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo

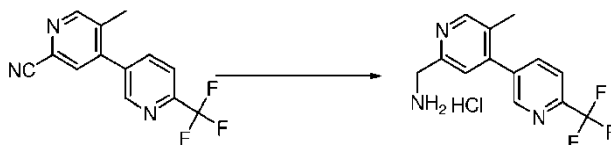


35

Una mezcla de 5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (1,08 g, 3,81 mmol, 1,00 Eq) en dioxano (50 ml), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (560 mg, 0,77 mmol, 0,20 Eq) y Zn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4,2 ml, 5,72 mmol, 1,30 Eq) se agitó durante toda la noche a 65 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (15:100). Esto dio como resultado el compuesto del título (292 mg, 29 %) en forma de un aceite amarillo.

35

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de [5-metil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina

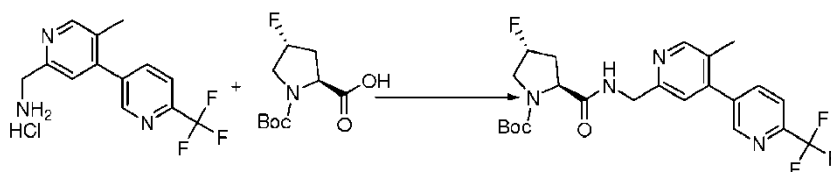


5

Una mezcla de 5-metil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (280 mg, 1,06 mmol, 1,00 Eq) en metanol (40 ml), paladio sobre carbono (50 mg, 0,47 mmol, 0,40 Eq) y cloruro de hidrógeno concentrado (1 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (263 mg, 81 %) en forma de un sólido blanquecino.

10

Etapa 3: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[[[5-metil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



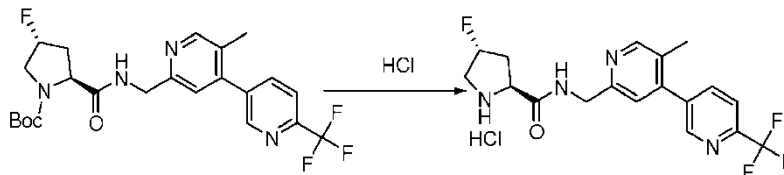
15

Una mezcla de clorhidrato de [5-metil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (260 mg, 0,86 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,86 mmol, 1,00 Eq), DIEA (1,11 g, 8,59 mmol, 10,00 Eq) y HATU (392 mg, 1,03 mmol, 1,20 Eq) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100:5) para dar el compuesto del título (380 mg, 92 %) en forma de un aceite marrón.

20

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[[5-metil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

25



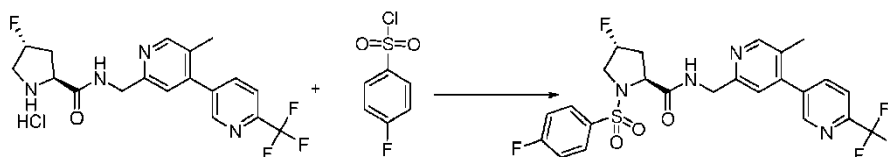
30

Una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[[[5-metil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (380 mg, 0,79 mmol, 1,00 Eq) en HCl (solución saturada en 50 ml de 1,4-dioxano) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (285 mg, 86 %) en forma de un sólido marrón claro.

35

Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[[5-metil-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

35



40

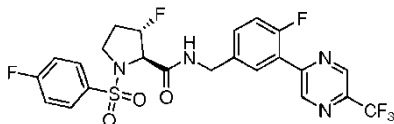
Una mezcla de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[[5-metil-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (285 mg, 0,680 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml), TEA (687 mg, 6,789 mmol, 10,000 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (200 mg, 1,028 mmol, 1,500 Eq) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (71,6 mg, 19 %) en forma de un sólido blanco.

45

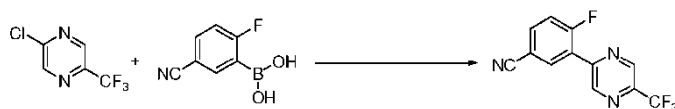


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92-8,83 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 8,01-7,91 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 3H), 5,27-5,01 (d,  $J = 52,2$  Hz, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,38-2,14 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H).

5 **Ejemplo 97: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-N-([4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



10 Etapa 1: Preparación de 4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]benzonitrilo



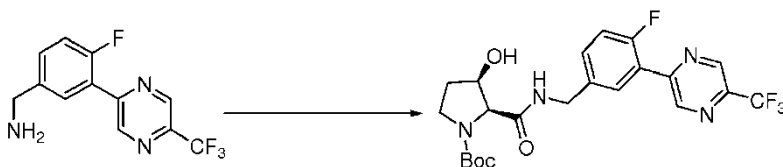
15 Una mezcla de ácido (5-ciano-2-fluorofenil)borónico (91 mg, 0,55 mmol, 1,00 Eq), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (100 mg, 0,55 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (63 mg, 0,05 mmol, 0,10 Eq) y carbonato de potasio (152 mg, 1,10 mmol, 2,00 Eq) en 1,4-dioxano (2 ml)/agua(0,4 ml) se agitó toda la noche a  $95^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido amarillo claro

20 Etapa 2: Preparación de [4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metanamina



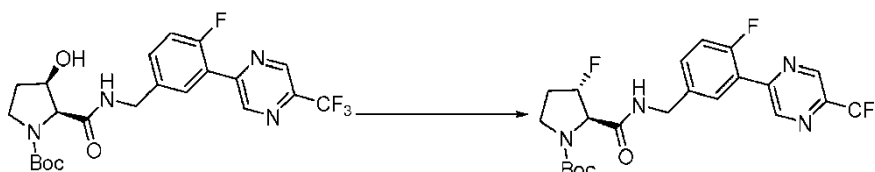
25 Una mezcla de 4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]benzonitrilo (200 mg, 0,75 mmol, 1,0 Eq), paladio sobre carbono (50 mg, 0,47 mmol, 1,00 Eq) y HCl (conc.) (1 gota) en metanol (20 ml) se agitó durante 20 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (95 mg, 47 %) en forma de un sólido marrón.

30 Etapa 3: Preparación de (2S,3R)-2-[[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]carbamoyl]-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



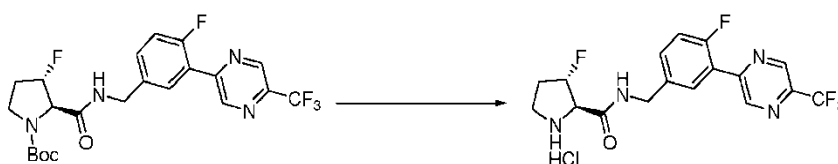
35 Una mezcla de ácido (2S,3R)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (90 mg, 0,39 mmol, 1,00 Eq), DIEA (226 mg, 1,75 mmol, 2,00 Eq) y HATU (160 mg, 0,42 mmol, 1,20 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Después se le añadió [4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metanamina (95 mg, 0,35 mmol, 1,00 Eq) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (160 mg, 85 %) en forma de un sólido amarillo claro.

45 Etapa 4: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-2-[[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]carbamoyl]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



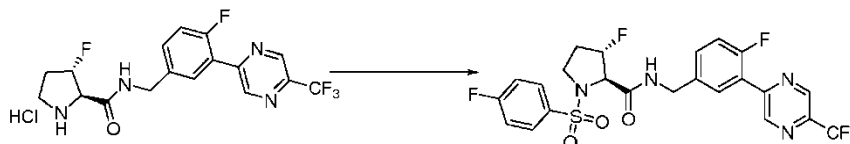
5 Se le añadió DAST (220 mg, 1,36 mmol, 3,00 Eq) gota a gota a una solución con agitación de (2*S*,3*R*)-2-[[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]carbamoi]l]-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0,45 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La solución de reacción se extrajo con 100 ml de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (65 mg, 29 %) en forma de un aceite incoloro.

10 Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida



15 Una solución de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]carbamoi]l]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0,13 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en dioxano (6 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido marrón.

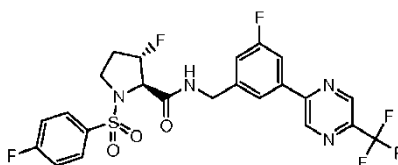
20 Etapa 6: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfo]l]pirrolidina-2-carboxamida



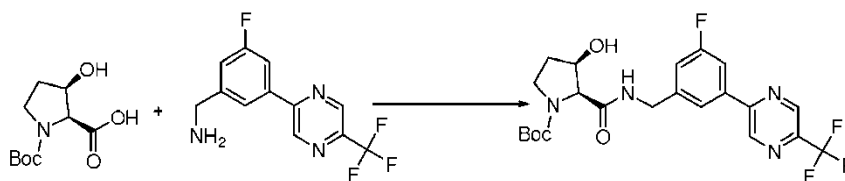
25 Una mezcla de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (60 mg, 0,14 mmol, 1,00 Eq), TEA (42 mg, 0,42 mmol, 3,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfo]l] (30 mg, 0,15 mmol, 1,10 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluyó con 50 ml de DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado el compuesto del título (23,7 mg, 31 %) en forma de un sólido blanco.

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 5,44-5,31 (dd, *J* = 50,4 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,63-4,49 (m, 2H), 4,34-4,29 (d, *J* = 22,0 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,16-1,90 (m, 2H).

35 **Ejemplo 98: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfo]l]pirrolidina-2-carboxamida.**



40 Etapa 1: Preparación de (2*S*,3*R*)-2-[[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]carbamoi]l]-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



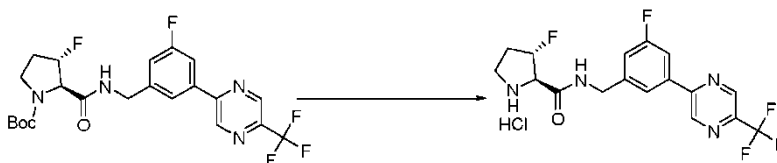
5 Una mezcla de ácido (2S,3R)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico (358 mg, 1,55 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), [3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metanamina (420 mg, 1,55 mmol, 1,00 Eq), DIEA (1 g, 7,74 mmol, 5,00 Eq) y HATU (707 mg, 1,86 mmol, 1,20 Eq) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción después se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (400 mg, 53 %) en forma de un sólido blanco.

10 Etapa 2: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-2-[[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



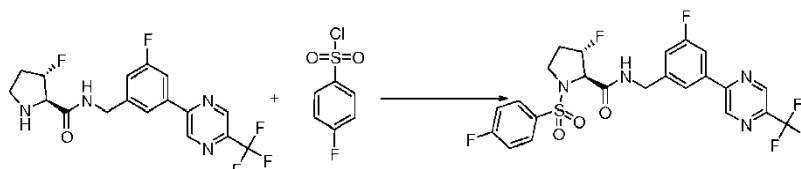
15 Se le añadió DAST (81 mg, 0,50 mmol, 1,20 Eq) gota a gota a una solución de (2S,3R)-2-[[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]carbamoil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a 5 °C en un baño de agua/hielo. Después, la reacción después se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (100 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

25 Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (2R,3S)-3-fluoro-*N*-[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]pirrolidina-2-carboxamida



30 Una solución de (2R,3S)-3-fluoro-2-[[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 Eq) en HCl saturado (20 ml) en 1,4-dioxano se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (75 mg, 87 %) en forma de un sólido blanco.

35 Etapa 4: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-*N*-[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida

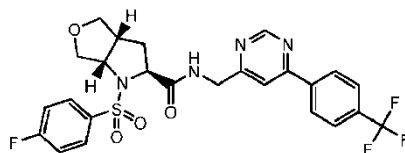


40 Una mezcla de clorhidrato de (2R,3S)-3-fluoro-*N*-[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (75 mg, 0,18 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml), TEA (182 mg, 1,80 mmol, 10,10 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (53 mg, 0,27 mmol, 1,50 Eq) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar el compuesto del título (32,2 mg, 33 %) en forma de un sólido blanco.

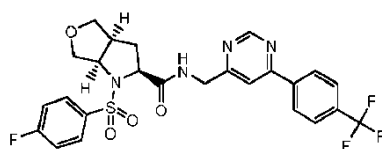
45

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,50 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,08-9,05 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 5,24-5,11 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,49-4,46 (m, 2H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 2H).

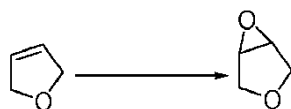
5 **Ejemplo 99 y Ejemplo 100: Preparación de (2S,3aR,6aS)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-[(6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxamida.**



10 **y (2S,3aS,6aR)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-[(6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxamida.**

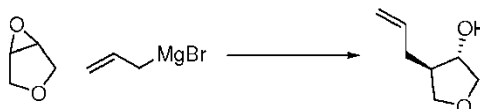


15 Etapa 1: Preparación de 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano



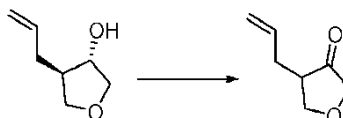
20 Se le añadió m-CPBA (88 g, 509,95 mmol, 1,20 Eq) en varios lotes a una solución de 2,5-dihidrofurano (30 g, 428,02 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (300 ml) a  $\sim 0^\circ\text{C}$ . Después de 12 h a temperatura ambiente la solución resultante se diluyó con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  saturado y se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío a baja temperatura. Esto dio como resultado el compuesto del título (30 g, en bruto) en forma de un aceite incoloro

25 Etapa 2: Preparación de (3R,4S)-4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-ol



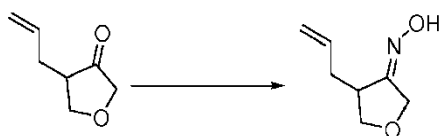
30 Se le añadió bromo(prop-2-en-1-il)magnesio (300 ml, 2,06 mol, 2,00 Eq) gota a gota a una mezcla de 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano (12,9 g, 149,84 mmol, 1,00 Eq) y  $\text{CuI}$  (2,85 g, 14,96 mmol, 0,10 Eq) en tetrahidrofurano (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$ - $5^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 3 h a  $0^\circ\text{C}$ , se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac.) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) para dar el compuesto del título (5 g, 26 %) en forma de un aceite amarillo claro.

35 Etapa 3: Preparación de 4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-ona



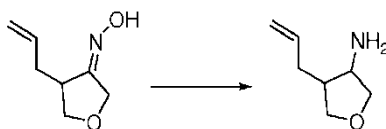
40 Una mezcla de (3S,4R)-4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-ol (3,5 g, 27,31 mmol, 1,00 Eq) y PCC (13 g, 60,31 mmol, 2,00 Eq) en diclorometano (160 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (2,0 g, 58 %) en forma de un líquido gris.

45 Etapa 4: Preparación de N-[(3Z)-4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-iliden]hidroxilamina



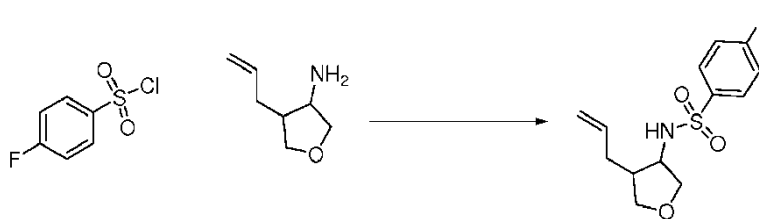
Una mezcla de 4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-ona (2,25 g, 17,84 mmol, 1,00 Eq),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (2,46 g, 35,40 mmol, 2,00 Eq) y piridina (1,4 g, 17,48 mmol, 1,00 Eq) en etanol (50 ml) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (1,3 g, 52 %) en forma de un aceite incoloro.

10 Etapa 5: Preparación de 4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-amina



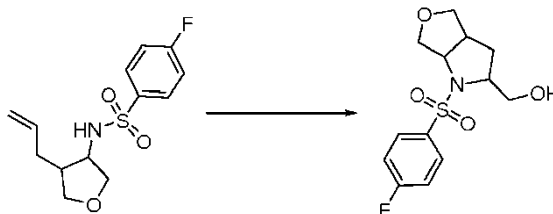
15 Se le añadió  $\text{LiAlH}_4$  (1,186 g, 31,25 mmol, 3,00 Eq) en lotes a una solución de *N*-[(3*Z*)-4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-iliden]hidroxilamina (1,17 g, 8,29 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (25 ml) a 0 °C-5 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y 2 h a 45 °C. Después, la reacción se inactivó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  acuoso. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,46 g, en bruto) en forma de un líquido incoloro.

20 Etapa 6: Preparación de 4-fluoro-*N*-[4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-il]benceno-1-sulfonamida



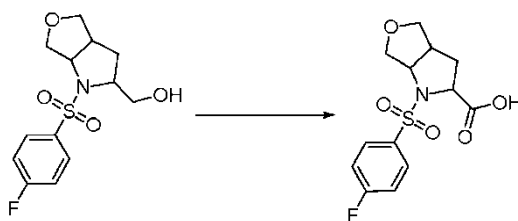
25 Una solución de 4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-amina (1,35 g, 10,61 mmol, 1,00 Eq), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,65 g, 8,48 mmol, 0,80 Eq), TEA (2,14 g, 21,15 mmol, 2,00 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (50 mg, 0,41 mmol, 0,05 Eq) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para dar el compuesto del título (1,46 g, 48 %) en forma de un aceite naranja.

30 Etapa 7: Preparación de [1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-hexahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-2-il]metanol



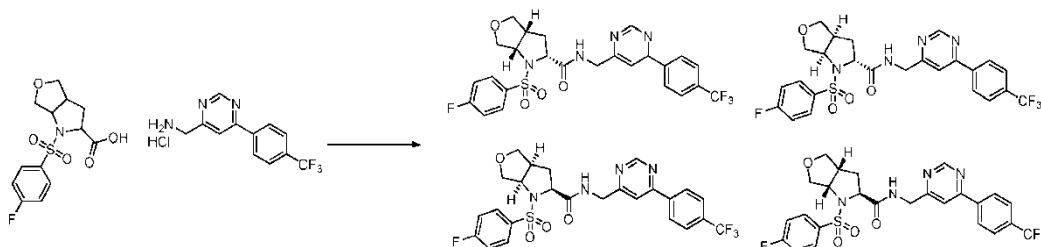
35 Una mezcla de 4-fluoro-*N*-[4-(prop-2-en-1-il)oxolan-3-il]benceno-1-sulfonamida (1,57 g, 5,50 mmol, 1,00 Eq), peroximonosulfato de potasio (6,77 g, 11,01 mmol, 2,00 Eq) y TsOH (105,8 mg, 0,61 mmol, 0,10 Eq) en agua (15 ml)/MeCN (30 ml) se agitó durante 12 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (700 mg, 42 %) en forma de un aceite amarillo claro

45 Etapa 8: Preparación de ácido 1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-hexahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-2-carboxílico en forma de un blanquecino



Una solución de [1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-il]metanol (700 mg, 2,32 mmol, 1,00 Eq) en acetona (40 ml) se mezcló con una solución de CrO<sub>3</sub> (1,163 g, 11,63 mmol, 5,00 Eq) en agua (5 ml) que contenía ácido sulfúrico (1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con metanol. Después de 15 min la mezcla se vertió en 200 ml de salmuera. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (630 mg, 86 %) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 9: Preparación de (2S,3aR,6aS)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-N-([6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxamida **Y** (2R,3aS,6aR)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-N-([6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxílico (600 mg, 1,90 mmol, 1,00 Eq), HATU (794,2 mg, 2,09 mmol, 1,10 Eq), DIEA (735,3 mg, 5,69 mmol, 3,00 Eq) y clorhidrato de [6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (550 mg, 1,90 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). La mezcla se separó por HPLC preparativa quiral para dar (2S,3aR,6aS)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-N-([6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxamida (47,9 mg, 5 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 4,84$  min (Repaired IA (CHIRALPAK IA), 0,46 × 10 cm, 5 μm, Hex(TEA al 0,1 %):EtOH = 50:50, 1,0 ml/min).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,26 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,77-7,74 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,26-7,11 (m, 3H), 4,68-4,60 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H).

También se aisló (2R,3aS,6aR)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-N-([6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxamida (51,5 mg, 5 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 12,96$  min (Lux Cellulose-4, 0,46 × 15 cm, 5 μm, Hex(TEA al 0,1 %):EtOH = 50:50, 1,0 ml/min).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,87-7,83 (b, 1H), 7,76-7,73 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 4,85-4,64 (m, 2H), 4,42-4,38 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H).

Se aisló (2S,3aS,6aR)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-N-([6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxamida (36 mg, 3 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 3,27$  min (Repaired IA (CHIRALPAK IA), 0,46 × 10 cm, 5 μm, Hex(TEA al 0,1 %):EtOH = 50:50, 1,0 ml/min).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,77-7,74 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,26-7,12 (m, 3H), 4,62-4,61 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H).

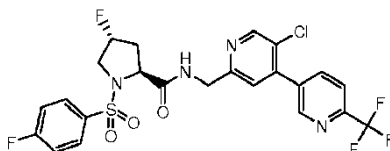
Se aisló (2R,3aR,6aS)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-N-([6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-hexahidro-1H-furo[3,4-b]pirrol-2-carboxamida (34,3 mg, 3 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 6,60$  min (Lux Cellulose-4, 0,46 × 15 cm, 5 μm, Hex(TEA al 0,1 %):EtOH = 50:50, 1,0 ml/min).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,24 (s, 1H), 8,37-8,34 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,96-7,91 (q, 2H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,76-7,73 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 4,86-4,64 (m, 2H), 4,42-4,38 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H).

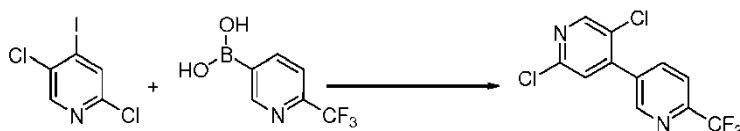
5 La esteoquímica del anillo bicíclico de los compuestos anteriores se asignó de forma arbitraria. La esteoquímica de 2-prolina es la que se muestra.

**Ejemplo 101: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

10



Etapa 1: Preparación de 2,5-dicloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina

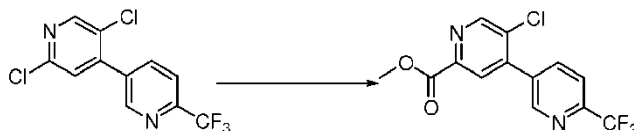


15

Una mezcla de 2,5-dicloro-4-yodopiridina (10 g, 36,511 mmol, 1,00 Eq), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (6,7 g, 35,094 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2,67 g, 3,649 mmol, 0,10 Eq), 1,4-dioxano (250 ml), carbonato de potasio (15 g, 108,534 mmol, 3,00 Eq) y agua (25 ml) se agitó durante 12 h a  $80^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y la solución se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto dio como resultado el compuesto del título (9,9 g, 93 %) en forma de un sólido blanco.

20

25 Etapa 2: Preparación de 5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carboxilato de metilo

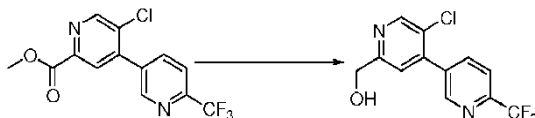


30

Una mezcla de 2,5-dicloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina (8,8 g, 30,027 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2,2 g, 3,007 mmol, 0,10 Eq), metanol (120 ml), TEA (9,1 g, 89,930 mmol, 2,995 Eq) se agitó durante 12 h a  $60^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (4,5 g, 47 %) en forma de un sólido blanco.

35

Etapa 3: Preparación de [5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanol



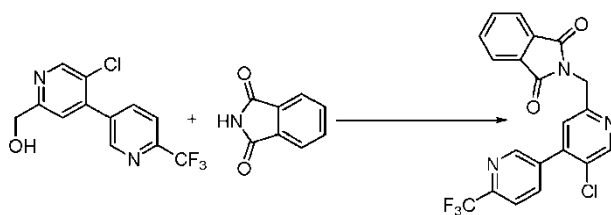
40

Se le añadió DIBAL-H (47,5 ml, 1M en hexanos, 3,00 Eq) gota a gota a una solución de 5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 15,790 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (200 ml) a  $-70^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 30 min a  $-70^\circ\text{C}$ . Después, la reacción se inactivó con metanol a  $-70^\circ\text{C}$  y después se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,9 g) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 10 min a  $0^\circ\text{C}$ , la mezcla se inactivó a continuación con  $\text{HCl}$  1 N a  $0^\circ\text{C}$ . La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (4,2 g, 92 %) en forma de un sólido amarillo claro.

45

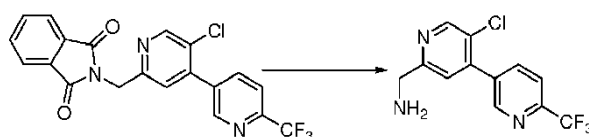
Etapa 4: Preparación de 2-([5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona

50



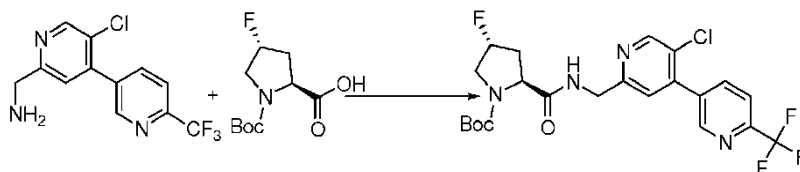
5 Se le añadió DIAD (6,0 g, 29,672 mmol, 1,992 Eq) gota a gota a una mezcla de [5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanol (4,3 g, 14,897 mmol, 1,000 Eq), 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (4,4 g, 29,905 mmol, 2,008 Eq) y PPh<sub>3</sub> (7,8 g, 29,739 mmol, 1,996 Eq) en tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 12 h a temperatura ambiente la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (6,0 g, 96 %) en forma de un sólido blanquecino.

10 Etapa 5: Preparación de [5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina



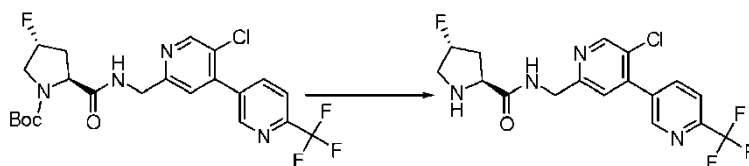
15 Una mezcla de 2-([5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (6,0 g, 14,362 mmol, 1,000 Eq), metanol (150 ml) y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (7,2 g, 143,826 mmol, 10,014 Eq) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (7,5 g) en forma de un sólido amarillo claro.

20 Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-2-([5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonyl]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (4,1 g, 17,579 mmol, 1,00 Eq), *N,N*-dimetilformamida (50 ml), DIEA (4,5 g, 34,818 mmol, 1,98 Eq), HATU (7,9 g, 20,777 mmol, 1,18 Eq) y [5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (7,5 g, 26,072 mmol, 1,48 Eq) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (4,5 g, 51 %) en forma de un sólido blanquecino.

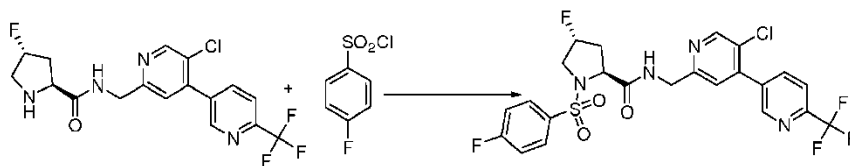
35 Etapa 7: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



40 Una solución de (2*S*,4*R*)-2-([5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 6,960 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (100 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (2,5 g, 89 %) en forma de un sólido blanquecino.



Etapa 8: (2*S*,4*R*)-*N*-([5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



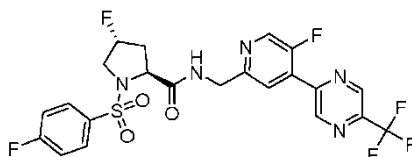
5

Una solución de (2*S*,4*R*)-*N*-([5-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (2,5 g, 6,207 mmol, 1,00 Eq), diclorometano (100 ml), TEA (1,9 g, 18,777 mmol, 3,025 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (1,3 g, 6,680 mmol, 1,08 Eq) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). El producto en bruto se purificó mediante recristalización a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,66 g, 76 %) en forma de un sólido blanco.

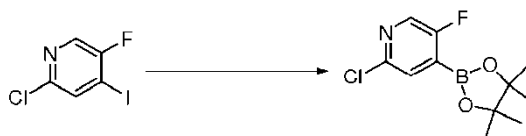
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 3H), 7,67-7,64 (a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 5,13-5,00 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,94-3,61 (m, 2H), 2,55-2,21 (m, 2H).

**Ejemplo 102: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-([5-fluoro-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piridin-2-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

20



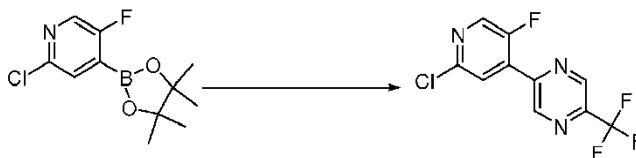
Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



25

Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (500 mg, 1,94 mmol, 1,00 Eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (544 mg, 2,14 mmol, 1,10 Eq), KOAc (572 mg, 5,83 mmol, 3,00 Eq) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (142 mg, 0,19 mmol, 0,10 Eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó durante 14 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (272 mg) en forma de un sólido amarillo.

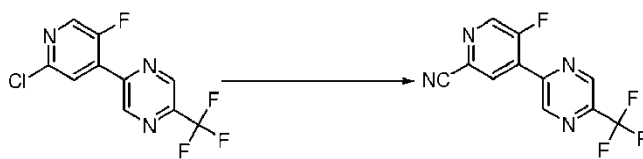
Etapa 2: Preparación de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)pirazina



Una mezcla de ácido (2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)borónico (3g, 17,11 mmol, 3,10 Eq), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (1 g, 5,48 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (200 mg, 0,27 mmol, 0,05 Eq) y carbonato de potasio (2,26g, 16,35 mmol, 3,00 Eq) en agua (2 ml)/1,4-dioxano (20 ml) se agitó durante 14 h a 75 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (500 mg, 33 %) en forma de un sólido blanco.

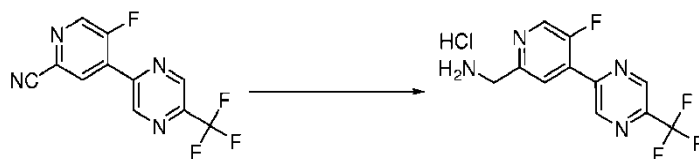
45

Etapa 3: Preparación de 5-fluoro-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piridina-2-carbonitrilo



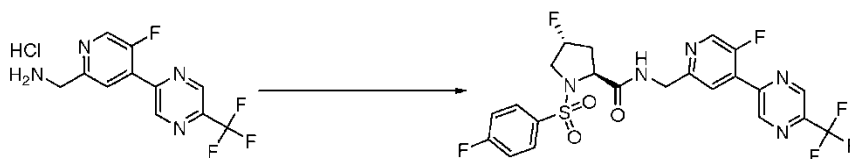
5 Una mezcla de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)pirazina (500 mg, 1,80 mmol, 1,00 Eq),  $Zn(CN)_2$  (253 mg, 2,15 mmol, 1,20 Eq),  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (186 mg, 0,18 mmol, 0,10 Eq) y dppf (200 mg, 0,36 mmol, 0,20 Eq) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida se irradió con microondas durante 1 h en atmósfera de nitrógeno a 100 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (250 mg, 52 %) en forma de un sólido amarillo

10 Etapa 4: Preparación de clorhidrato de [5-fluoro-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piridin-2-il]metanamina



15 Una suspensión de 5-fluoro-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0,75 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (50 mg) y cloruro de hidrógeno (0,5 ml, conc.) en 20 ml de metanol se agitó durante 1 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido marrón.

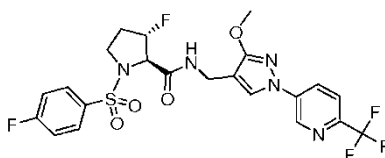
20 Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[5-fluoro-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piridin-2-il]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



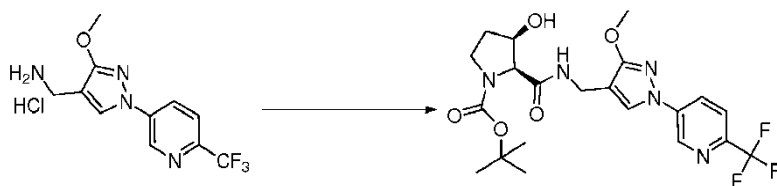
25 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (47 mg, 0,16 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de [5-fluoro-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piridin-2-il]metanamina (50 mg, 0,16 mmol, 1,00 Eq), HATU (74 mg, 0,19 mmol, 1,20 Eq) y DIEA (63 mg, 0,49 mmol, 3,00 Eq) en 3 ml de tetrahidrofurano se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (19,7 mg, 22 %) en forma de un sólido blanco.

30 RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,32 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20-7,90 (m, 3H), 7,29-7,20 (m, 2H), 5,13-5,0 (d,  $J = 39$  Hz, 1H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,28-4,24 (t, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 1H).

35 **Ejemplo 103: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-[(3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



40 Etapa 1: Preparación de (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-[[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

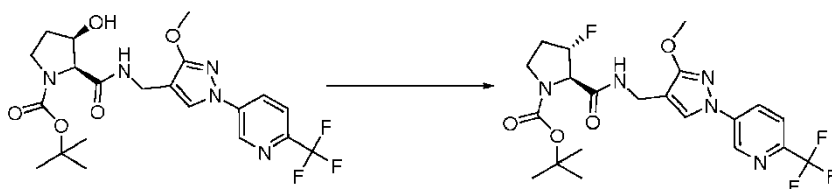


Una solución de ácido (2*S*,3*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (108 mg, 0,47 mmol, 1,20 Eq), HATU (222 mg, 0,58 mmol, 1,50 Eq), DIEA (151 mg, 1,17 mmol, 3,00 Eq) y clorhidrato de [3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina (120 mg, 0,39 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para dar el compuesto del título (150 mg, 79 %) en forma de un sólido amarillo claro.

5

10

Etapa 2: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoi]pirrolidina-1-carboxilato



15

20

25

Se le añadió DAST (109 mg, 0,48 mmol, 3,00 Eq) gota a gota a una solución de (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoi]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,23 mmol, 1,0 Eq) en diclorometano (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (65 mg, 59 %) en forma de un sólido amarillo claro.

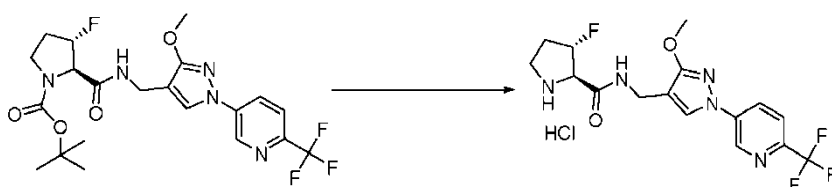
20

25

30

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

25



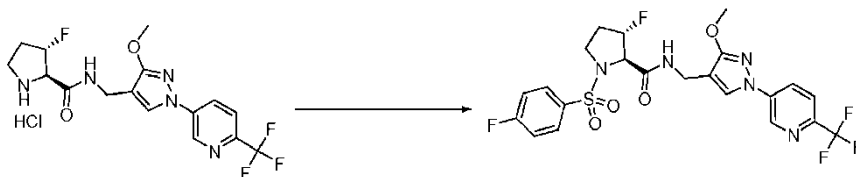
Una mezcla de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoi]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (65 mg, 0,13 mmol, 1,00 Eq) y HCl saturado en 1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (61 mg) en forma de un aceite amarillo.

30

35

Etapa 4: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-[[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

35



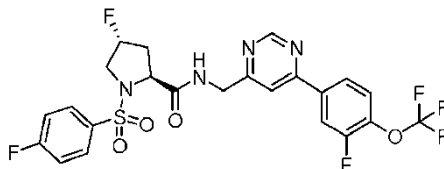
Una solución de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol, 1,00 Eq), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (25 mg, 0,13 mmol, 1,10 Eq), 4-dimetilaminopiridina (1 mg, 0,01 mmol, 0,10 Eq) y TEA (30 mg, 0,30 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (3 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (29,53 mg) en forma de un sólido blanco.

40

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,98 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,52-7,36 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 5,38-5,26 (d,  $J = 50,4$  Hz, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,15-1,85 (m, 2H).

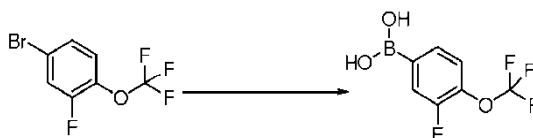
5

**Ejemplo 104: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-([6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



10

Etapa 1: Preparación de ácido [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico



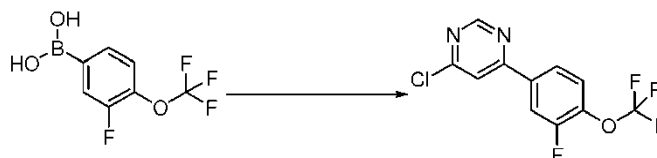
15

Se le añadió *n*-BuLi (2,3 ml, 2,5M en hexanos, 1,50 Eq) gota a gota a una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benzene (1 g, 3,86 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a  $-78$  °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a  $-78$  °C se le añadió borato de tris(propan-2-ilo) (1,1 g, 5,85 mmol, 1,50 Eq) gota a gota a  $-78$  °C. La solución resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó con NaOH 3 N. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con cloruro de hidrógeno acuoso 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,6 g) en forma de un aceite amarillo.

20

25

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina

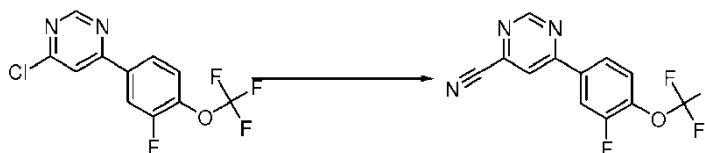


30

Una mezcla de ácido [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (500 mg, 2,23 mmol, 1,00 Eq), 4,6-dicloropirimidina (660 mg, 4,43 mmol, 2,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (82 mg, 0,11 mmol, 0,05 Eq) y carbonato de potasio (616 mg, 4,46 mmol, 2,00 Eq) en agua (1 ml)/1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 14 h a  $75$  °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (150 mg, 23 %) en forma de un sólido blanco.

35

Etapa 3: Preparación de 6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo

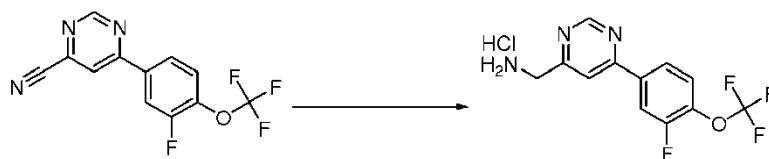


40

Una mezcla de 4-cloro-6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina (150 mg, 0,51 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (72 mg, 0,61 mmol, 1,20 Eq),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (53 mg, 0,05 mmol, 0,10 Eq) y dppf (57 mg, 0,10 mmol, 0,20 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se irradió con microondas durante 1 h a  $100$  °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (120 mg, 83 %) en forma de un sólido amarillo.

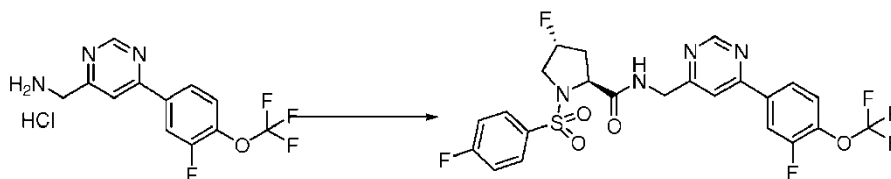
45

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de [6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanamina



5 Una mezcla de 6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo (120 mg, 0,42 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (40 mg, 0,38 mmol, 0,90 Eq) y cloruro de hidrógeno (6 M, 0,1 ml) en metanol (20 ml) se agitó durante 20 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (133 mg, 97 %) en forma de un sólido marrón.

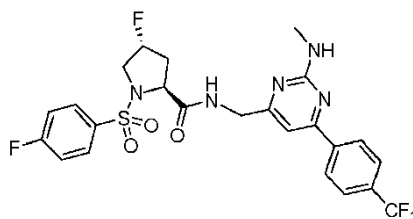
10 Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



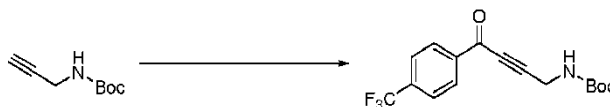
15 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (119 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de [6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (133 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq), EDCI (158 mg, 0,82 mmol, 2,00 Eq), HOBT (61 mg, 0,45 mmol, 1,10 Eq) y DIEA (159 mg, 1,23 mmol, 3,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6,6 mg, 3 %) en forma de un sólido blanco.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,44-7,38 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,17-4,90 (m, 2H), 4,61-4,54 (dd, *J* = 3,9 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,35-4,29 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,96-3,66 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 1H).

**Ejemplo 105: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[2-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



30 Etapa 1: Preparación de *N*-[4-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]but-2-in-1-il]carbamato de *tert*-butilo



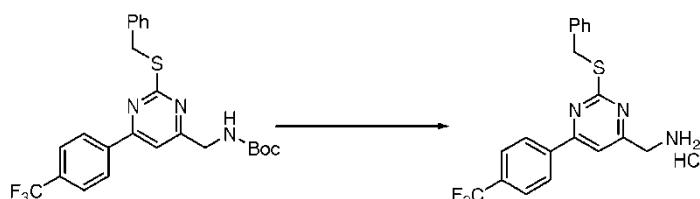
35 Una mezcla de *N*-(prop-2-in-1-il)carbamato de *tert*-butilo (5 g, 32,22 mmol, 1,0 Eq), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,25 g, 3,21 mmol, 0,10 Eq), CuI (1,84 g, 9,66 mmol, 0,20 Eq), cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (6,5 g, 31,17 mmol, 1,00 Eq) y TEA (3,2 g, 31,62 mmol, 1,0 Eq) en THF (150 ml) se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración, el líquido se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado el compuesto del título (10 g, 98 %) en forma de un sólido marrón.

40 Etapa 2: Preparación de *N*-[[2-(bencilsulfanil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]carbamato de *tert*-butilo



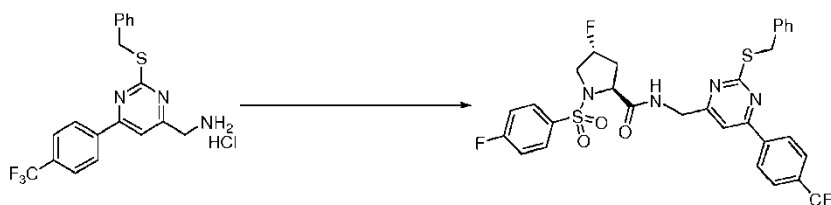
Una mezcla de *N*-[4-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]but-2-in-1-il]carbamato de *tert*-butilo (10 g, 30,55 mmol, 1,0 Eq), clorhidrato de carbamimidotioato de bencilo (6,3 g, 31,08 mmol, 1,00 Eq) y carbonato de potasio (6,35 g, 45,95 mmol, 1,50 Eq) en CH<sub>3</sub>CN (150 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado el compuesto del título (7 g, 48 %) en forma de un sólido amarillo.

10 Etapa 3: Preparación de clorhidrato de [2-(benzilsulfanil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanamina



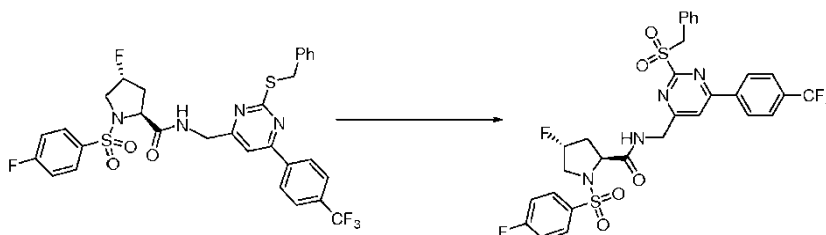
15 Una solución de *N*-[[2-(benzilsulfanil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]carbamato de *tert*-butilo (3 g, 6,31 mmol, 1,00 Eq) y HCl saturado en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado el compuesto del título (2,5g, 96 %) en forma de un sólido marrón claro.

20 Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-(benzilsulfanil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



25 Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (276,5 mg, 0,95 mmol, 1,00 Eq), HATU (433 mg, 1,14 mmol, 1,20 Eq), DIEA (367,5 mg, 2,84 mmol, 3,0 Eq) y clorhidrato de [2-(benzilsulfanil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (400 mg, 0,97 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (360 mg, 57 %) en forma de un aceite amarillo claro.

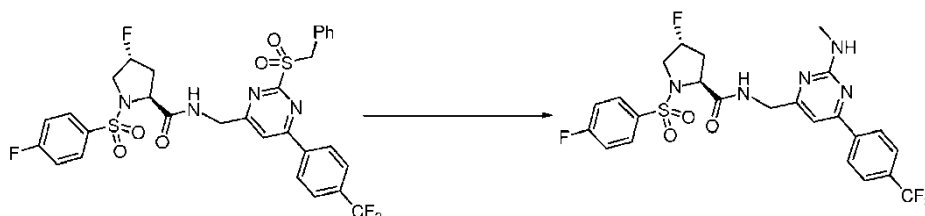
30 Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[2-(fenilmetano)sulfonyl]-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



35 Una solución de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-(benzilsulfanil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (360 mg, 0,55 mmol, 1,00 Eq) y *m*-CPBA (385 mg, 2,23 mmol, 4,00 Eq) en diclorometano (30 ml) se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 50 ml de DCM, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El

residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:3). Esto dio como resultado el compuesto del título (260 mg, 69 %) en forma de un aceite incoloro.

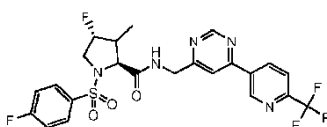
5 Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-[[2-(metilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



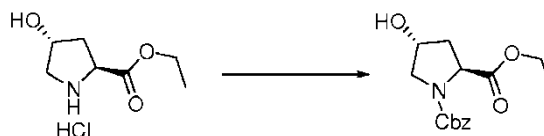
10 Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-[[2-(fenilmetano)sulfonil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 Eq) y CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (100 mg, 3,22 mmol, 21,00 Eq) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (41,7mg, 51 %) en forma de un sólido blanco.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25-8,19 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 3H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,13-5,00 (d, *J* = 52,0 Hz, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H).

20 **Ejemplo 106: Preparación de (2*S*,3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-3-metil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-etilo



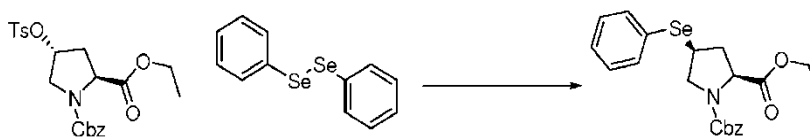
25 Se le añadió Cbz-Cl (70 g, 410,33 mmol, 2,00 Eq) en diclorometano (50 ml) gota a gota a una mezcla de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de etilo (40 g, 204,45 mmol, 1,00 Eq) y TEA (83 g, 820,24 mmol, 4,00 Eq) en diclorometano (400 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente.  
30 La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar el compuesto del título (60 g) en forma de un aceite amarillo claro.

35 Etapa 2: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-[[4-(metilbenceno)sulfonil]oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-etilo



40 Se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (24,0 g, 125,89 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (200 ml) gota a gota a una solución de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-etilo (18,6 g, 63,41 mmol, 0,50 Eq), TEA (16,5 g, 163,06 mmol, 1,30 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,19 mmol) en diclorometano (1 l) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 12 h a 30 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (25 g, 44 %) en forma de un aceite incoloro.  
45

Etapa 3: Preparación de (2*S*,4*S*)-4-(fenilselanil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-etilo

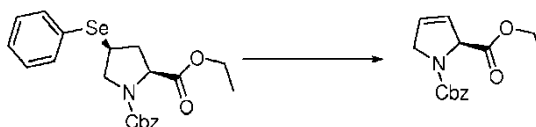


5

Una mezcla de (fenildiselanil)benceno (109 g, 349,21 mmol, 1,20 Eq) y  $\text{NaBH}_4$  (13 g, 343,62 mmol, 1,20 Eq) en etanol (600 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esto se le añadió (2*S*,4*R*)-4-[[4-metilbenceno)sulfonyl]oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-etilo (78 g, 174,30 mmol, 1,00 Eq). La solución resultante se sometió a reflujo toda la noche y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (32 g, 42 %) en forma de un aceite incoloro.

10

Etapas 4: Preparación de (2*S*)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-etilo



15

Se le añadió piridina (52 mg, 0,66 mmol, 1,40 Eq) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 131 mg, 3,85 mmol, 2,50 Eq) de forma secuencial a una solución de (2*S*,4*S*)-4-(fenilselanil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-etilo (200 mg, 0,46 mmol, 1,00 Eq) en DCM (20 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado el compuesto del título (100 mg, 79%) en forma de un aceite incoloro.

20

Etapas 5: Preparación de (2*S*)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de 3-bencil 2-etilo

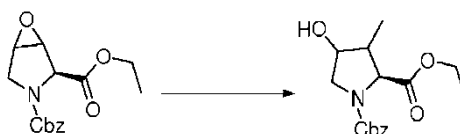


25

Se le añadió *m*-CPBA (36 g, 208,62 mmol, 6,00 Eq) en porciones a una solución con agitación de (2*S*)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-etilo (9,5 g, 34,51 mmol, 1,00 Eq) en cloroformo (300 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (4 g, 40 %) en forma de un aceite amarillo claro.

30

Etapas 6: Preparación de 4-hidroxi-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-etilo



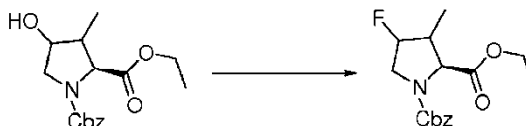
35

Se le añadió  $\text{CH}_3\text{Li}$  (20 ml, 5,00 Eq) gota a gota a una mezcla de  $\text{CuI}$  (2,8 g, 14,70 mmol, 2,40 Eq) en éter (60 ml) a -10 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 min a -10 °C se le añadió una solución de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de 3-bencil 2 etilo (1,8 g, 6,18 mmol, 1,00 Eq) en éter (13 ml) gota a gota a -10 °C. Después de 1 h a -10 °C, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/éter dietílico (5:1) para dar el compuesto del título (700 mg, 37 %) en forma de un aceite marrón.

40

Etapas 7: Preparación de (2*S*)-4-fluoro-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-etilo

45





Se le añadió DAST (8,4 g, 36,68 mmol, 6,00 Eq) gota a gota a una solución de (2S)-4-hidroxi-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1 bencil 2-etilo (2,7 g, 8,79 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (100 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (710 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 8: Preparación de ácido (2S)-1-[(benciloxi)carbonil]-4-fluoro-3-metilpirrolidina-2-carboxílico

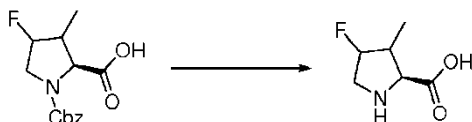


10

Una mezcla de (2S)-4-fluoro-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1 bencil 2-etilo (710 mg, 2,30 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (276 mg, 11,52 mmol, 5,00 Eq) en metanol (30 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y el valor de pH de la solución se ajustó a 4 con HCl diluido. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (480 mg, 74 %) en forma de un aceite en bruto.

15

Etapa 9: Preparación de ácido (2S)-4-fluoro-3-metilpirrolidina-2-carboxílico

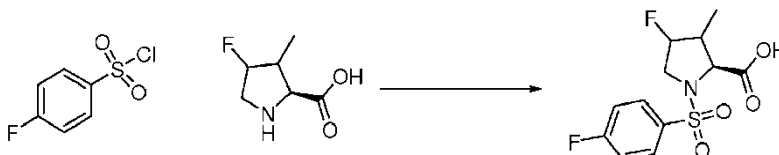


20

Una mezcla de ácido (2S)-1-[(benciloxi)carbonil]-4-fluoro-3-metilpirrolidina-2-carboxílico (480 mg, 1,71 mmol, 1,00 Eq) y paladio sobre carbono (50 mg) en metanol (30 ml) se agitó toda la noche a 35 °C en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido marrón claro en bruto.

25

Etapa 10: Preparación de ácido (2S)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-3-metilpirrolidina-2-carboxílico



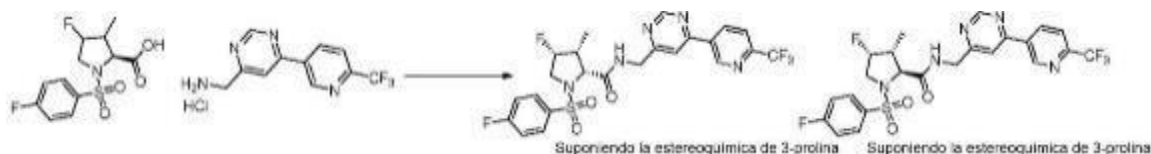
30

Una mezcla de ácido (2S)-4-fluoro-3-metilpirrolidina-2-carboxílico (250 mg, 1,70 mmol, 1,00 Eq), TEA (515 mg, 5,09 mmol, 3,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (330 mg, 1,70 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 10-11 con carbonato de sodio acuoso. La solución resultante se lavó con acetato de etilo. El valor de pH de la fase acuosa se ajustó a ~1 con HCl diluido. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (330 mg) en forma de un sólido marrón que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Etapa 11: Preparación de (2R,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-3-metil-N-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

40



45

Una mezcla de ácido (2S)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-3-metilpirrolidina-2-carboxílico (160 g, 524,08 mmol, 1,00 Eq), HATU (239 g, 628,57 mmol, 1,20 Eq), DIEA (135 g, 1,04 mol, 2,00 Eq) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (153 g, 526,37 mmol, 1,00 Eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (4:1). El

producto en bruto se separó por HPLC preparativa quiral para dar el compuesto del título (7,3 mg) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 5,14$  min (Lux Cellulose-4,  $0,46 \times 5$  cm,  $3 \mu\text{m}$ , Hex:EtOH = 80:20, 1,0 ml/min).

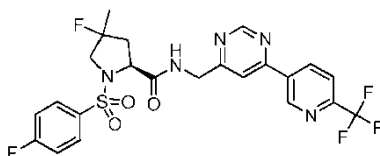
5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,70 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,80-7,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,89-4,71 (d,  $J = 52,2$  Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 3,89-3,64 (m, 3H), 2,51-2,34 (m, 1H), 1,19 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

10 También se aisló (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-3-metil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (82 mg) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 4,08$  min (Lux Cellulose-4,  $0,46 \times 5$  cm,  $3 \mu\text{m}$ , Hex:EtOH = 80:20, 1,0 ml/min).

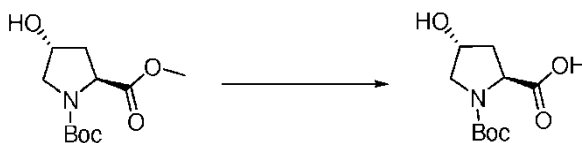
15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,70 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,80-7,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 5,04-4,96 (dd,  $J = 17,7$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,89-4,71 (d,  $J = 52,2$  Hz, 1H), 4,53-4,46 (dd,  $J = 18,0$  Hz,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 3,89-3,64 (m, 3H), 2,51-2,34 (m, 1H), 1,19 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

La estereoquímica de la 3-prolina de los dos compuestos anteriores se asignó arbitrariamente. La estereoquímica de 2-prolina y 4-prolina de los dos compuestos anteriores es la que se muestra.

20 **Ejemplo 107: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

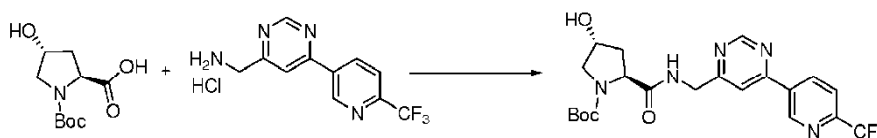


25 Etapa 1: Preparación de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico



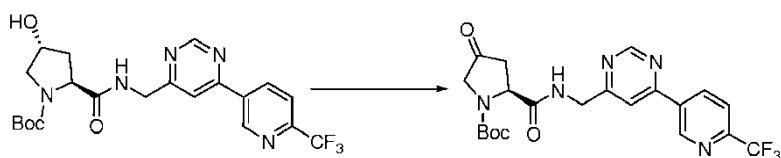
30 Una mezcla de 2-metil (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (6,45 g, 26,30 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (3,16 g, 131,95 mmol, 5,00 Eq) en agua (50 ml)/metanol (50 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. El valor de pH de la fase acuosa se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (3,5 g, 58 %) en forma de un jarabe incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato



40 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (3,5 g, 15,14 mmol, 1,00 Eq), HATU (8,6 g, 22,62 mmol, 1,50 Eq), DIEA (7,84 g, 60,66 mmol, 4,00 Eq) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (4,4 g, 15,14 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (6,8 g, 96 %) en forma de un sólido marrón claro.

50 Etapa 3: Preparación de (2*S*)-4-oxo-2-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



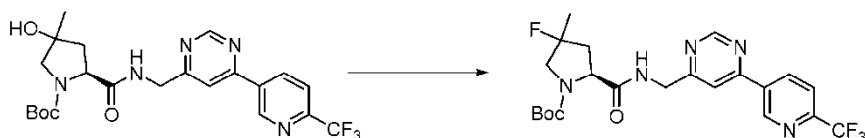
Una mezcla de (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,23 g, 2,63 mmol, 1,00 Eq), Dess-Martin (1,34 g, 3,16 mmol, 1,20 Eq) en diclorometano (25 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (960 mg, 78 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4: Preparación de (2S)-4-hidroxi-4-metil-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



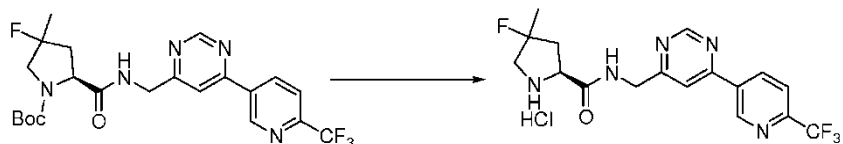
Se le añadió MeMgBr (1,4 ml, 2,00 Eq) a una mezcla de (2S)-4-oxo-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (960 mg, 2,06 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (15 ml) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 5 h a 0 °C, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1) para dar el compuesto del título (250 mg, 25 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 5: Preparación de (2S)-4-fluoro-4-metil-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



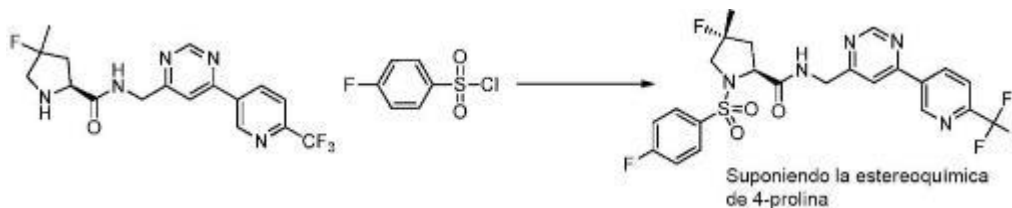
Se le añadió DAST (170,6 mg, 0,74 mmol, 3,00 Eq) gota a gota a una mezcla de (2S)-4-hidroxi-4-metil-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 0,35 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (3 ml) a -10 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a -10 °C, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (160 mg, 94 %) en forma de un sólido naranja.

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (2S)-4-fluoro-4-metil-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (2S)-4-fluoro-4-metil-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en dioxano (5 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (186 mg) en forma de un sólido naranja.

Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metil-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

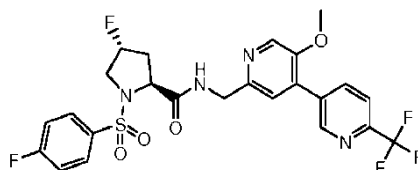


Una mezcla de (2*S*)-4-fluoro-4-metil-*N*-([6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida (186 mg, 0,49 mmol, 1,00 Eq), TEA (196 mg, 1,94 mmol, 4,00 Eq), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (113 mg, 0,58 mmol, 1,20 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (6 mg, 0,05 mmol, 0,10 Eq) en diclorometano (5 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (51,7 mg, 20 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 1,94$  min (CHIRALPAK IC-3, 0,46 x 5 cm, 3  $\mu$ m, Hex:EtOH = 70:30, 1,0 ml/min).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,45 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,15-9,11 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,81-8,78 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 3H), 7,50-7,44 (t, 2H), 4,54-4,52 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,74-2,48 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,19-2,02 (m, 1H), 1,43-1,36 (d,  $J = 9,0$  Hz, 3H).

La estereoquímica de 4-prolina del compuesto anterior se asignó de forma arbitraria. La estereoquímica de 2-prolina para el compuesto anterior es la que se muestra.

**Ejemplo 108: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-([5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

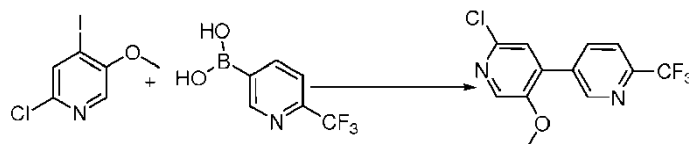


Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4-yodo-5-metoxipiridina



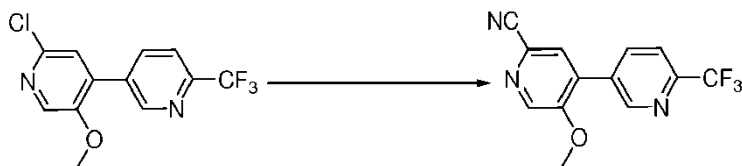
Se le añadió hidruro de sodio (1,2 g, 60 % en aceite mineral, 2,30 Eq) en porciones a una solución con agitación de clorhidrato de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ol (3,80 g, 13,02 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min a 0 °C se le añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (2,22 g, 15,64 mmol, 1,20 Eq) a la solución. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (2,9 g, 83 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina



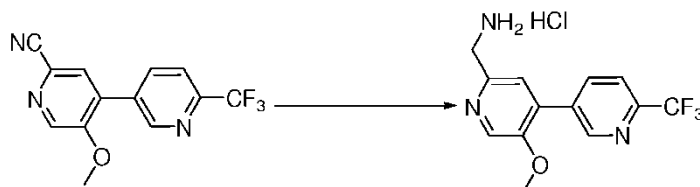
Una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-metoxipiridina (1 g, 3,71 mmol, 1,00 Eq) en dioxano (30 ml), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (710 mg, 3,72 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (271 mg, 0,37 mmol, 0,10 Eq), carbonato de potasio (1,532 g, 11,08 mmol, 3,00 Eq) y agua (3 ml) se agitó durante 5 h a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (100:3). Esto dio como resultado el compuesto del título (510 mg, 48 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Preparación de 5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo



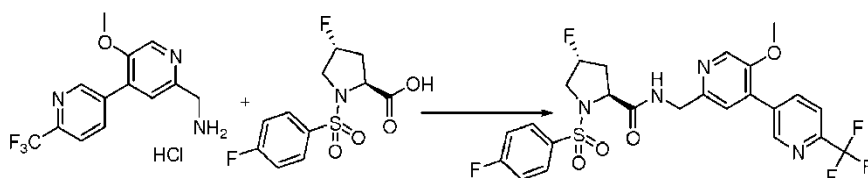
5 Una mezcla de 2-cloro-5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina (400 mg, 1,39 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml),  $Zn(CN)_2$  (162 mg, 1,38 mmol, 1,00 Eq), DPPF (77 mg, 0,14 mmol, 0,10 Eq) y  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (72 mg, 0,07 mmol, 0,05 Eq) se irradió con microondas durante 1 h a 110 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (15:100). Esto dio como resultado el compuesto del título (440 mg) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de [5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina



15 Una mezcla de 5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (150 mg, 0,54 mmol, 1,00 Eq), metanol (30 ml), paladio sobre carbono (30 mg), cloruro de hidrógeno (0,6 ml, concentrado) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (325 mg) en forma de un sólido amarillo.

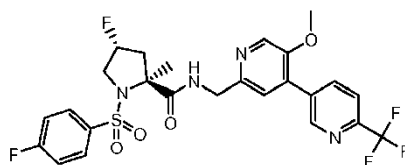
20 Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



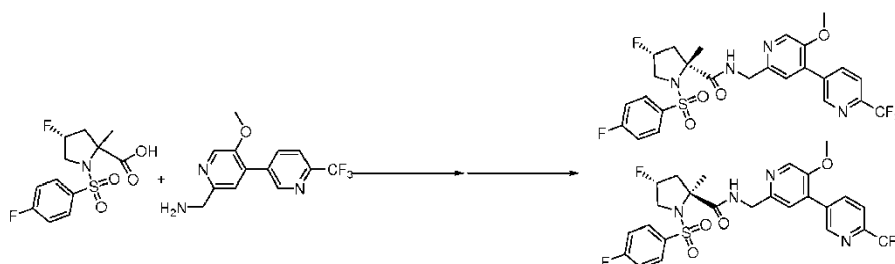
25 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (291 mg, 1,00 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), clorhidrato de [5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (320 mg, 1,00 mmol, 1,00 Eq), DIEA (1,29 g, 9,98 mmol, 10,00 Eq) y HATU (570 mg, 1,50 mmol, 1,50 Eq) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado el compuesto del título (55,7 mg, 10 %) en forma de un sólido blanco.

35 RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,95-8,90 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 5,27-5,01 (d,  $J = 52,8$  Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,39-2,00 (m, 2H).

40 **Ejemplo 109: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-2-metil-pirrolidina-2-carboxamida.**



45 Etapa 1: Preparación de (2*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-2-metil-pirrolidina-2-carboxamida



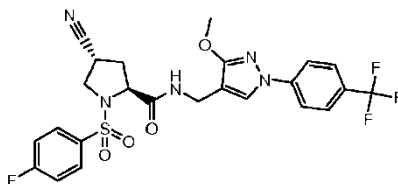
5 Una mezcla de [5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (150 mg, 0,530 mmol, 1,000 Eq), DMF (5 ml), DIEA (190 mg, 1,470 mmol, 2,776 Eq), HATU (280 mg, 0,736 mmol, 1,391 Eq) y ácido (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (157 mg, 0,514 mmol, 0,971 Eq) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1). El producto en bruto (200 mg) se volvió a purificar por HPLC preparativa quiral eluyendo con hexanos y etanol (retención etanol al 20,0 % 20 min) para dar el compuesto del título (89,5 mg, 30 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 2,68$  min (CHIRALPAK IC, 4,6 x 100 mm, 5  $\mu$ m, MeOH (0,1 %) = 10 % al 50 % en 4,0 min, retención 2,0 min al 50 %, 4 ml/min).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 5,20 (d,  $J = 52,8$  Hz, 1H), 4,86-4,49 (m, 2H), 4,07-3,95 (m, 4H), 3,73-3,57 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,27-2,08 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

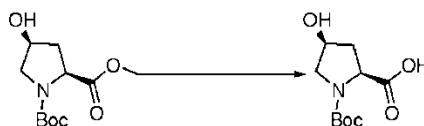
20 También se aisló (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[5-metoxi-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-2-metilpirrolidina-2-carboxamida (37,1 mg, 12 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 2,46$  min (CHIRALPAK IC, 4,6 x 100 mm, 5  $\mu$ m, MeOH (0,1 %) = 10 % al 50 % en 4,0 min, retención 2,0 min al 50 %, 4 ml/min).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 5,20 (d,  $J = 52,8$  Hz, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,86-3,75 (m, 1H), 2,60-2,27 (m, 1H), 1,75 (s, 3H).

25 **Ejemplo 110: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-ciano-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

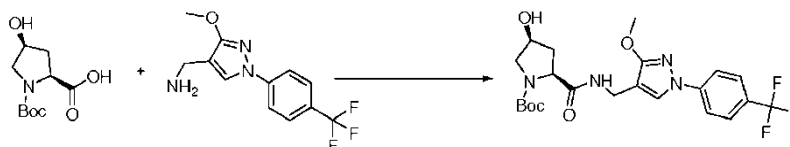


30 Etapa 1: Preparación de ácido (2*S*,4*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico



35 Una mezcla de 2-metil (2*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (5 g, 20,39 mmol, 1,00 Eq), metanol (100 ml), agua (20 ml) e hidróxido de sodio (2,85 g, 71,26 mmol, 3,50 Eq) se agitó durante 12 h a 20 °C. La solución resultante se concentró y se disolvió en agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 3-4 con HCl al 5 %, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (2,4 g, 51 %) en forma de un sólido blanco.

40 Etapa 2: Preparación de (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-[[[3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

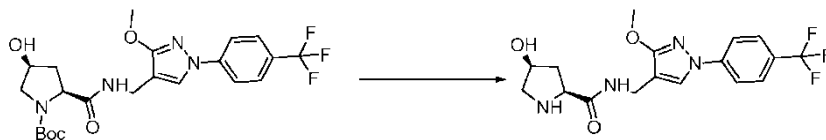


Una mezcla de ácido (2*S*,4*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (500 mg, 2,16 mmol, 1,00 Eq), diclorometano (20 ml), EDCI (412,5 mg, 2,15 mmol, 1,00 Eq), HOBT (292,5 mg, 2,16 mmol, 1,00 Eq) y 3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-ilmetanamina (600 mg, 2,21 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante 1 h a 20 °C. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1). Esto dio como resultado el compuesto del título (630 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco.

5

Etapa 3: Preparación de (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-*N*-([3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida

10

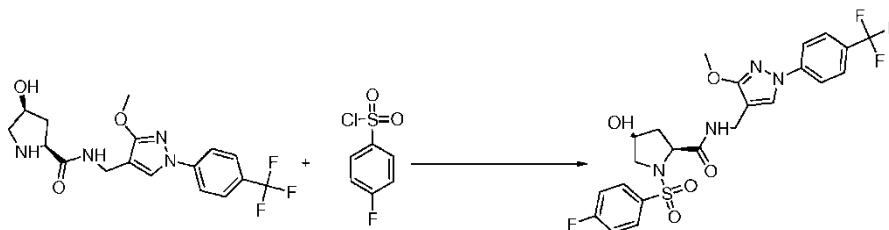


15

Una solución de (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-[[[3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g, 3,30 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml)/ ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó durante 12 h a 20 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 8-9 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,2 g, 95 %) en forma de un sólido amarillo.

20

Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*S*)-1-[4-(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-hidroxi-*N*-([3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida



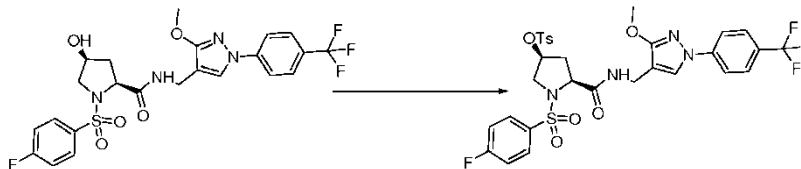
25

Una solución de (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-*N*-([3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida (1,2 g, 3,12 mmol, 1,00 Eq), diclorometano (60 ml), TEA (630 mg, 6,23 mmol, 2,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (606 mg, 3,11 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante 12 h a 20 °C. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (1,1 g, 65 %) en forma de un sólido blanco.

30

Etapa 5: Preparación de 4-metilbenceno-1-sulfonato de (3*S*,5*S*)-1-[4-(4-fluorobenceno)sulfonyl]-5-[[[3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoil]pirrolidin-3-ilo

35

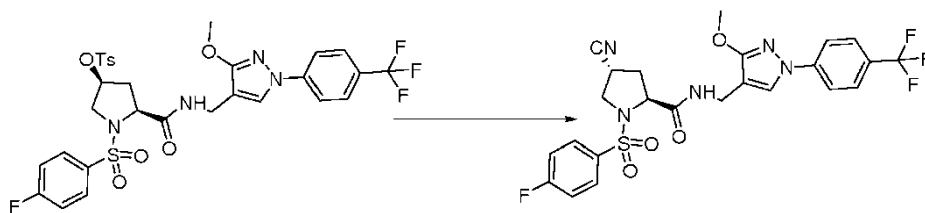


40

Una mezcla de (2*S*,4*S*)-1-[4-(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-hidroxi-*N*-([3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida (1,1 g, 2,03 mmol, 1,00 Eq), TEA (615 mg, 6,08 mmol, 3,00 Eq), Tesco (578 mg, 3,03 mmol, 1,50 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (25 mg, 0,20 mmol, 0,10 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 24 h a 20 °C. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (1 g, 71 %) en forma de un sólido blanco.

45

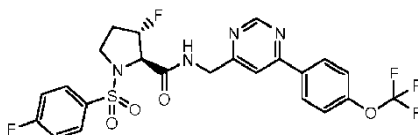
Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-ciano-1-[4-(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-([3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida



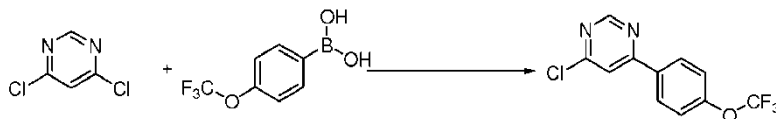
Una mezcla de 4-metilbenceno-1-sulfonato de (3*S*,5*S*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-5-[[[3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil]carbamoyl]pirrolidin-3-ilo (1,1 g, 1,58 mmol, 1,00 Eq), DMSO (6 ml) y NaCN (93 mg, 1,90 mmol, 1,20 Eq) se agitó durante 48 h a 50 °C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (43,1 mg, 5 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90-7,85 (m, 3H), 7,71-7,64 (m, 4H), 7,31-7,26 (s, 2H), 4,35-4,23 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H).

**Ejemplo 111: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

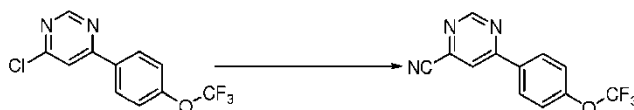


Etapa 1: Preparación de 4-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina



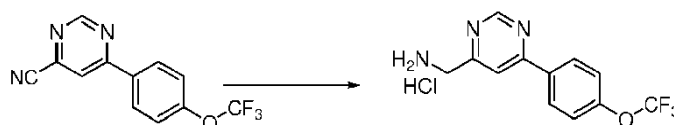
Una mezcla de ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (5 g, 24,28 mmol, 1,00 Eq) en 1,4-dioxano (50 ml), agua (10 ml), 4,6-dicloropirimidina (3,59 g, 24,10 mmol, 1,00 Eq), carbonato de potasio (6,67 g, 48,26 mmol, 1,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,2 g, 1,64 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante 3 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó por recristalización de acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (3,6 g, 54 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo



Una mezcla de 4-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina (500 mg, 1,82 mmol, 1,00 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (256 mg, 2,18 mmol, 1,20 Eq), dppf (150 mg, 0,27 mmol, 0,30 Eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (100 mg, 0,11 mmol, 0,20 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se irradió con microondas durante 3 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado el compuesto del título (200 mg, 41 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de [6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanamina

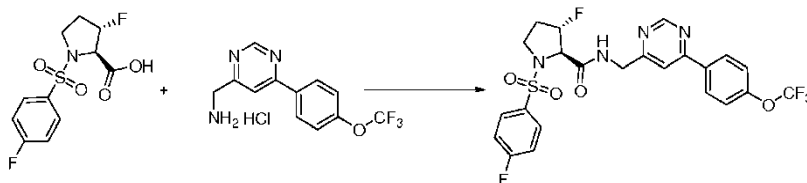


Una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo (200 mg, 0,75 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (100 mg, 0,94 mmol, 1,00 Eq), etanol (10 ml) y cloruro de hidrógeno concentrado (0,2 ml) se agitó durante 10 min a



temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (65 mg, 32 %) en forma de un sólido amarillo.

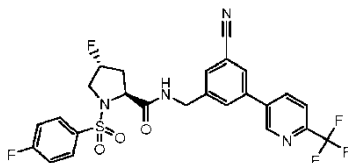
5 Etapa 4: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



10 Una mezcla de clorhidrato de [6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (65 mg, 0,24 mmol, 1,00 Eq), ácido (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (70 mg, 0,24 mmol, 1,00 Eq), DIPEA (93 mg, 0,72 mmol, 3,00 Eq) y HATU (182 mg, 0,48 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto dio como resultado el compuesto del título (23 mg, 18 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,21-9,17 (m, 2H), 8,35 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,54-7,49 (m, 4H), 5,33-5,15 (d,  $J = 52,2$  Hz, 1H), 4,57-4,40 (m, 3H), 3,71-3,66 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,33-3,15 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 2H).

20 **Ejemplo 112: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[3-ciano-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida.**

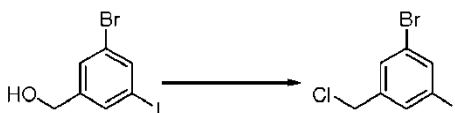


25 Etapa 1: Preparación de (3-bromo-5-yodofenil)metanol



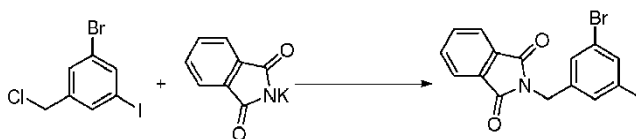
30 Se le añadió  $\text{BH}_3$ .THF (51 ml, 1 mol/l en THF) gota a gota a una solución de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (10 g, 30,59 mmol, 1,00 Eq) en THF (50 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó con agua a 0 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (8,5 g, 89 %) en forma de un sólido blanquecino.

35 Etapa 2: Preparación de 1-bromo-3-(clorometil)-5-yodobenceno



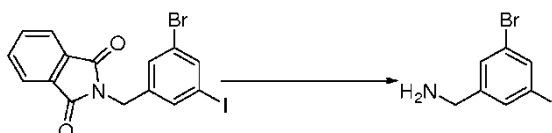
40 Una mezcla de (3-bromo-5-yodofenil)metanol (3,00 g, 9,59 mmol, 1,00 Eq), diclorometano (20 ml) y dicloruro de sulfuro (2,20 g, 19,21 mmol, 2,00 Eq) se agitó durante 1 h a 0 °C. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título (2 g, 63%) en forma de un sólido blanco.

45 Etapa 3: Preparación de 2-[[3-bromo-5-yodofenil]metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona



Una mezcla de 1-bromo-3-(clorometil)-5-yodobenceno (2,00 g, 6,04 mmol, 1,00 Eq) y 2-potasio-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1,68 g, 9,07 mmol, 1,50 Eq) en DMF (15 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (2,5 g, 94 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: Preparación de (3-bromo-5-yodofenil)metanamina



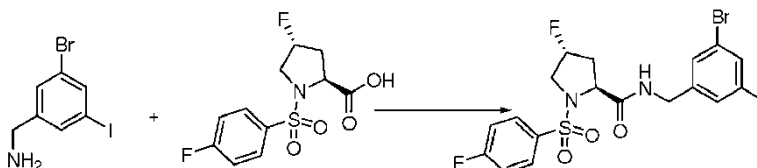
10

Una mezcla de 2-[(3-bromo-5-yodofenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (3,00 g, 6,79 mmol, 1,00 Eq), metanol (50 ml) y  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3,40 g, 67,92 mmol, 10,00 Eq) se agitó durante 12 h a 50 °C. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (2 g, 94 %) en forma de un aceite amarillo.

15

Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-N-[(3-bromo-5-yodofenil)metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida

20

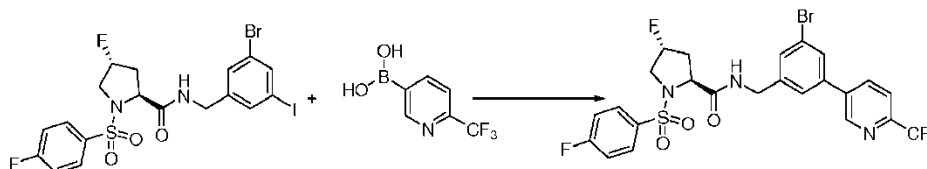


25

Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (780,00 mg, 2,68 mmol, 1,00 Eq), DMF (10,01 ml), HATU (1527,34 mg, 4,02 mmol, 1,50 Eq), DIEA (1038,31 mg, 8,03 mmol, 3,00 Eq) y (3-bromo-5-yodofenil)metanamina (1002,44 mg, 3,21 mmol, 1,20 Eq) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (1,2 g, 77%) en forma de un sólido blanco.

30

Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-N-[(3-bromo-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



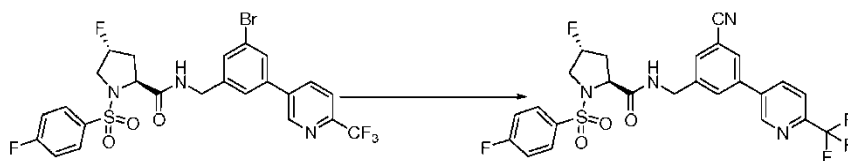
35

Una mezcla de ácido de [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (130,50 mg, 0,68 mmol, 1,00 Eq), (2S,4R)-N-[(3-bromo-5-yodofenil)metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (400,01 mg, 0,68 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (50,02 mg, 0,07 mmol, 0,10 Eq), carbonato de potasio (380 mg, 2,75 mmol, 4,00 Eq) y 1,4-dioxano (15 ml)/agua(3 ml) se agitó durante 12 h a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (260 mg, 63 %) en forma de un sólido amarillo claro.

40

Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-N-[[3-ciano-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida

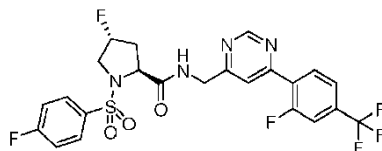
45



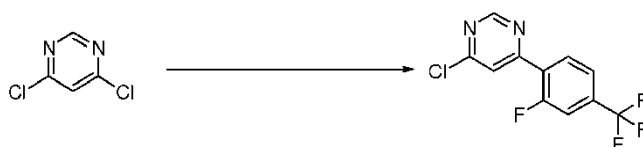
Una mezcla de (2S,4R)-N-([3-bromo-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)-4-fluoro-1-[(4fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (220 mg, 0,36 mmol, 1,00 Eq), DMF (3 ml), dppf (55 mg, 0,10 mmol, 0,30 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (43 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (33 mg, 0,04 mmol, 0,10 Eq) se irradió con microondas durante 2 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto en bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (92 mg, 46 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,90-7,71 (m, 7H), 7,43 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 5,05 (d, J = 52,5 Hz, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,72-3,49 (m, 1H), 2,61-2,41 (m, 1H), 2,35-2,00 (m, 1H).

**Ejemplo 113: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-((6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**

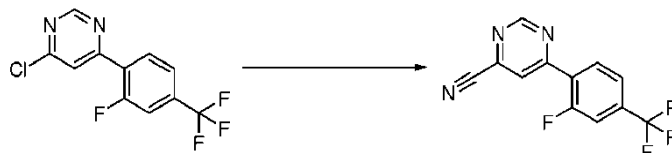


Etapa 1: Preparación de 4-cloro-6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidina



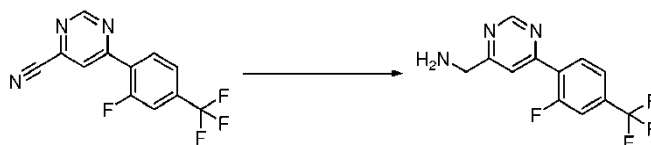
Una mezcla de ácido [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (1 g, 4,81 mmol, 1,00 Eq), 4,6-dicloropirimidina (2 g, 13,42 mmol, 3,00 Eq), carbonato de potasio (1,66 g, 12,01 mmol, 2,50 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (180 mg, 0,25 mmol, 0,05 Eq) en 1,4-dioxano (15 ml)/agua(1 ml) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (0,7 g, 53 %) en forma de un sólido marrón.

Etapa 2: Preparación de 6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo



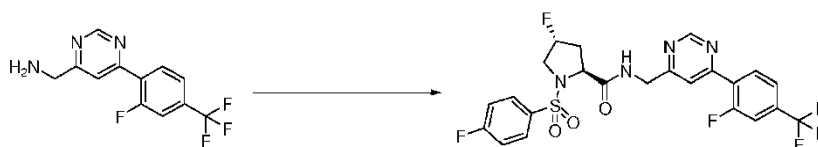
Una mezcla de 4-cloro-6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (2,2 g, 7,95 mmol, 1,00 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (564 mg, 4,80 mmol, 0,60 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (414 mg, 0,40 mmol, 0,05 Eq), dppf (446 mg, 0,80 mmol, 0,10 Eq) y Zn (50 mg, 0,76 mmol, 0,10 Eq) en DMA (15 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (730 mg, 34 %) en forma de un sólido marrón.

Etapa 3: Preparación de [6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanamina



5 Una mezcla de 6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo (300 mg, 1,12 mmol, 1,00 Eq) en acetato de etilo (5 ml), metanol (5 ml, 123,49 mmol, 110,00 Eq) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (200 mg, 1,42 mmol, 1,30 Eq) se agitó durante 15 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío para dar el compuesto del título 280 mg) en forma de un aceite marrón.

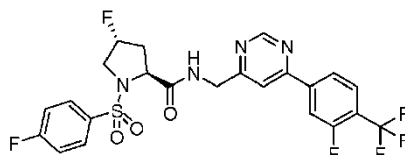
10 Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.



15 Una solución de [6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (280 mg, 1,03 mmol, 1,00 Eq), ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (300 mg, 1,03 mmol, 1,00 Eq), EDCI (297 mg, 1,55 mmol, 1,50 Eq), HOBT (153 mg, 1,13 mmol, 1,10 Eq) y DIEA (267 mg, 2,07 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (28,4 mg, 5 %) en forma de un sólido blanco.

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 8,35-8,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,62-7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49-7,46 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 5,16-4,99 (d, *J* = 52,2 Hz, 1H), 4,77-4,66 (s, 2H), 4,33-4,27 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,97-3,49 (m, 2H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,42-2,04 (m, 1H).

25 **Ejemplo 114: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-([6-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

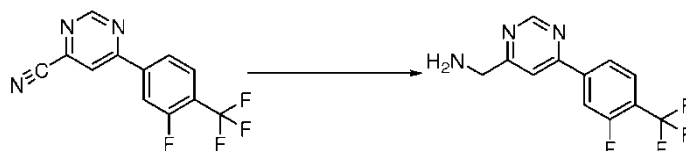


30 Etapa 1: Preparación de 6-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo



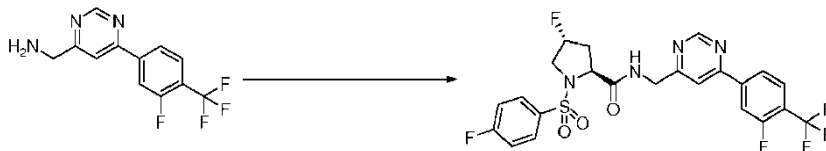
35 Una mezcla de 4-cloro-6-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (200 mg, 0,72 mmol, 1,00 Eq), dppf (80 mg, 0,14 mmol, 0,20 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (124 mg, 1,06 mmol, 1,50 Eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (72 mg, 0,07 mmol, 0,10 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se irradió con microondas durante 2 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (160 mg, 80 %) en forma de un sólido amarillo.

40 Etapa 2: Preparación de [6-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanamina



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 6-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo (160 mg, 0,60 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (160 mg, 1,50 mmol, 2,50 Eq), metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). La solución resultante se mantuvo con atmósfera de H<sub>2</sub> durante 10 min a temperatura ambiente. Después, los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (120 mg, 74 %) en forma de un sólido amarillo.

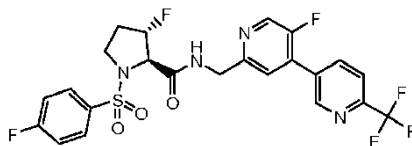
Etapa 3: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-([6-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



Una solución de [6-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (120 mg, 0,44 mmol, 1,00 Eq), ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (128 mg, 0,44 mmol, 1,00 Eq), EDCI (170 mg, 0,89 mmol, 2,00 Eq), HOBT (65,7 mg, 0,49 mmol, 1,10 Eq) y DIEA (114 mg, 0,88 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó durante 13 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua/hielo, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (34,7 mg, 14 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,19-8,08 (m, 3H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 5,17-4,91 (m, 2H), 4,54-4,53 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,36-4,30 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,95-3,65 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,34-2,13 (m, 1H).

**Ejemplo 115: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

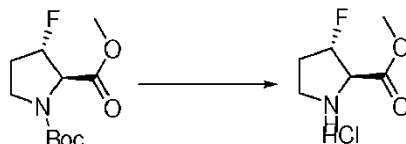


Etapa 1: Preparación de 2-metil (3*S*)-3-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo



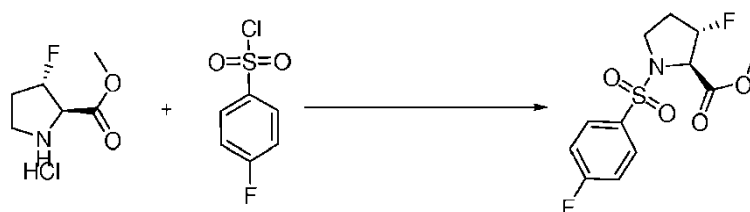
A una mezcla de 2-metil (3*R*)-3-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (760 mg, 3,10 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml, 314,60 mmol, 1,00 Eq) se le añadió DAST (1,1 g, 4,80 mmol, 3,00 Eq) gota a gota con agitación a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (420 mg, 55 %) en forma de un aceite marrón.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (3*S*)-3-fluoropirrolidina-2-carboxilato de metilo



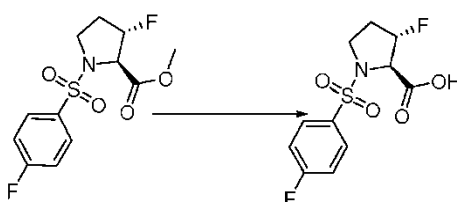
Una mezcla de 2-metil (3*S*)-3-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (420 mg, 1,70 mmol, 1,00 Eq) y HCl (solución saturada en 10 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título (320 mg, en bruto) en forma de un aceite marrón.

Etapa 3: Preparación de (3*S*)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxilato de metilo



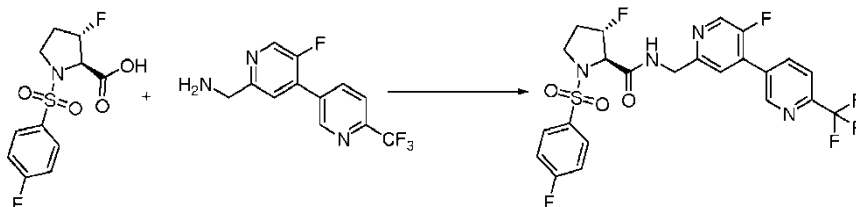
Una mezcla de clorhidrato de (3S)-3-fluoropirrolidina-2-carboxilato de metilo (320 mg, 2,17 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml), TEA (661 mg, 6,53 mmol, 3,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (844 mg, 4,34 mmol, 2,00 Eq) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (520 mg, 78 %) en forma de un sólido marrón.

10 Etapa 4: Ácido (3S)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico



Una mezcla de (3S)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,66 mmol, 1,00 Eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y ácido sulfúrico (50 %) (10 ml, 187,61 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (228 mg, en bruto) en forma de un aceite amarillo.

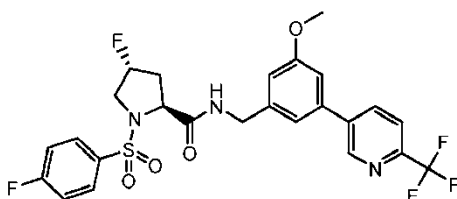
20 Etapa 5: Preparación de (2R,3S)-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida



25 Una mezcla de [5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (100 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq) en DMF (10 ml), ácido (3S)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (92 mg, 0,32 mmol, 1,00 Eq), DIPEA (133 mg, 1,03 mmol, 3,00 Eq) y HATU (258 mg, 0,68 mmol, 2,00 Eq) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1). Esto dio como resultado el compuesto del título (45,2 mg, 23 %) en forma de un sólido blanco.

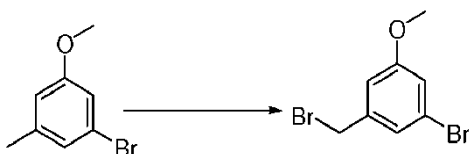
35 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,11-9,09 (m, 1H), 8,73 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,71 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,27-5,10 (d,  $J = 51,6$  Hz, 1H), 4,59-4,35 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,27-2,08 (m, 2H).

**Ejemplo 116: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[3-metoxi-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



40

Etapa 1: Preparación de 1-bromo-3-(bromometil)-5-metoxibenceno

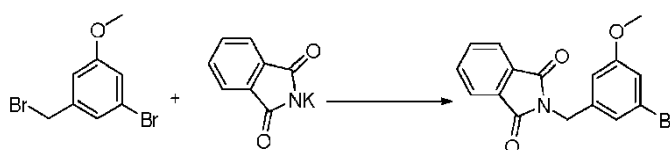


5

Una mezcla de NBS (5,31 g, 29,83 mmol, 1,20 Eq), AIBN (2,04 g, 12,42 mmol, 0,50 Eq), CCl<sub>4</sub> (100 ml) y 1-bromo-3-metoxi-5-metilbenceno (5,00 g, 24,87 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante 12 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100) para dar el compuesto del título (6 g, 86 %) en forma de un sólido amarillo claro.

10

Etapa 2: Preparación de 2-[(3-bromo-5-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona

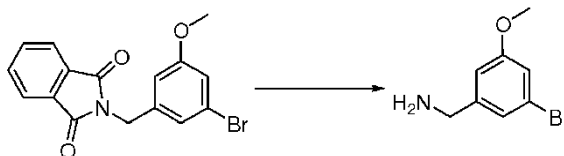


15

Una mezcla de 2-potasio-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (5,95 g, 32,12 mmol, 1,00 Eq), DMF (30 ml) y 1-bromo-3-(bromometil)-5-metoxibenceno (6 g, 21,43 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante 12 h a 50 °C. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para dar el compuesto del título (5 g, 45 %) en forma de un sólido blanco.

20

Etapa 3: Preparación de (3-bromo-5-metoxifenil)metanamina

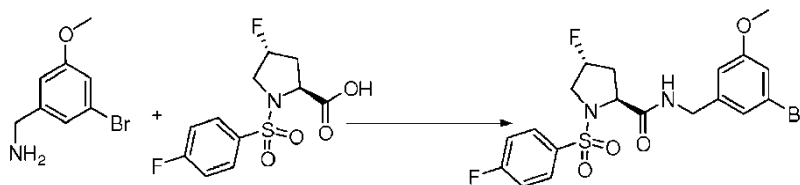


25

Una mezcla de 2-[(3-bromo-5-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (4,90 g, 14,15 mmol, 1,00 Eq), metanol (50 ml) y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (7,09 g, 141,63 mmol, 10,00 Eq) se agitó durante 3 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3 g, 98 %) en forma de un aceite amarillo.

30

Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[(3-bromo-5-metoxifenil)metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



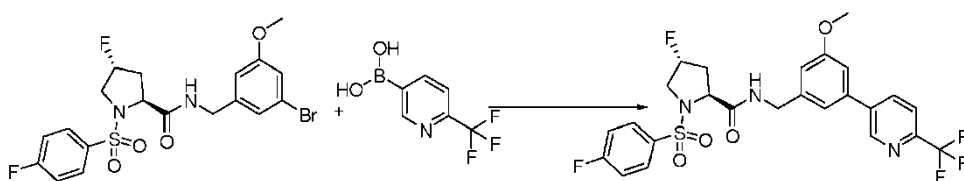
35

Una mezcla ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (1,00 g, 3,43 mmol, 1,00 Eq), *N,N*-dimetilformamida (20 ml), HATU (1,96 g, 5,15 mmol, 1,50 Eq), DIEA (1,33 g, 10,29 mmol, 3,00 Eq) y (3-bromo-5-metoxifenil)metanamina (890 mg, 4,12 mmol, 1,20 Eq) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (1 g, 60 %) en forma de un sólido amarillo.

40

Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[3-metoxi-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

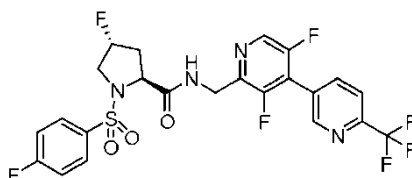
45



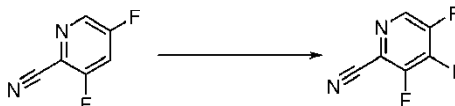
5 Una mezcla de (2S,4R)-N-[(3-bromo-5-metoxifenil)metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (500 mg, 1,02 mmol, 1,00 Eq), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (400 mg, 2,10 mmol, 2,10 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (80 mg, 0,11 mmol, 0,10 Eq), carbonato de potasio (560 mg, 4,05 mmol, 4,00 Eq) y 1,4-dioxano (20 ml)/agua (4 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1). El producto en bruto (230 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (152 mg, 27 %) en forma de un sólido blanco.

15 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29-7,18 (m, 4H), 7,02 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 51,3 Hz, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,70-3,52 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 1H).

15 **Ejemplo 117: Preparación de (2S,4R)-N-[(3,5-difluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

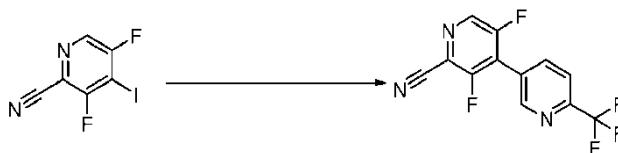


20 Etapa 1: Preparación de 3,5-difluoro-4-yodopiridina-2-carbonitrilo



25 Se le añadió LDA (841,14 mg, 7,85 mmol, 1,10 Eq) gota a gota a una solución de 3,5-difluoropiridina-2-carbonitrilo (1,00 g, 7,14 mmol, 1,00 Eq) en tetrahydrofurano (15 ml). a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de estar en agitación durante 30 min a -78 °C se le añadió una solución de I<sub>2</sub> (1,81 g, 7,13 mmol, 1,00 Eq) en tetrahydrofurano (8 ml) gota a gota. La reacción resultante se agitó a -78 °C durante 40 minutos, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (920 mg, 48 %) en forma de un sólido amarillo.

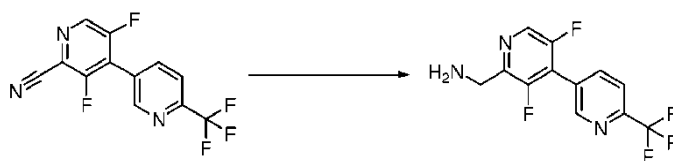
30 Etapa 2: Preparación de 3,5-difluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo



35 Una mezcla de 3,5-difluoro-4-yodopiridina-2-carbonitrilo (650,00 mg, 2,44 mmol, 1,00 Eq), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (1399,64 mg, 7,33 mmol, 3,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (99,78 mg, 0,12 mmol) y carbonato de sodio (518,01 mg, 4,89 mmol, 2,00 Eq) en agua(4,5 ml)/tolueno (40 ml) se agitó toda la noche a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre anhidro sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para dar el compuesto del título (220 mg, 32 %) en forma de un sólido blanco

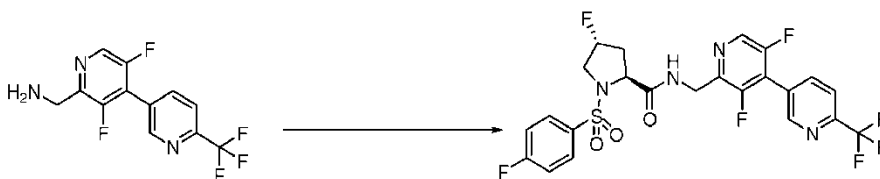
45 Etapa 3: Preparación de [3,5-difluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina





En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujo 3,5-difluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (20 mg, 0,07 mmol, 1,00 Eq), metanol (15 ml), paladio sobre carbono (20 mg, 0,19 mmol, 2,70 Eq) y cloruro de hidrógeno concentrado (0,05 ml). Se introdujo gas hidrógeno a la mezcla anterior. La solución resultante se agitó durante 15 min a 25 °C. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

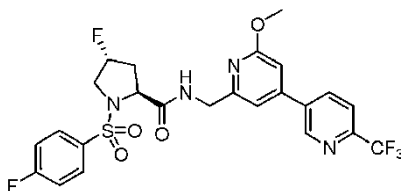
Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[3,5-difluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



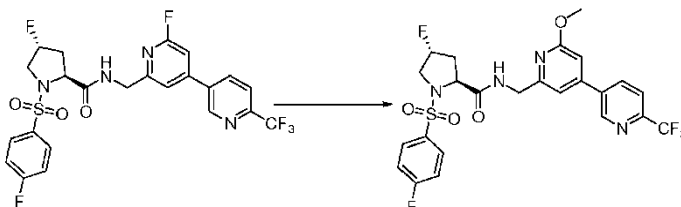
Una solución de [3,5-difluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (50 mg, 0,17 mmol, 1,00 Eq), ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (50,3 mg, 0,17 mmol, 1,00 Eq), EDCI (66,4 mg, 0,35 mmol, 2,00 Eq), HOBT (25,7 mg, 0,19 mmol, 1,10 Eq) y DIEA (44,6 mg, 0,35 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (10 mg, 10 %) en forma de un sólido blanquecino.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10-8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 4H), 7,23-7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,16-4,99 (d, *J* = 52,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,33-4,27 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,99-3,86 (m, 1H), 2,53-2,26 (m, 2H).

**Ejemplo 118: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



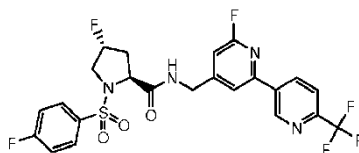
Etapa 1: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-metoxi-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



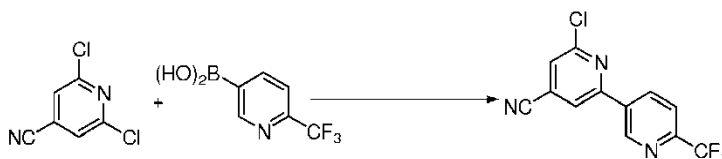
Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[3,5-difluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (55 mg, 0,10 mmol, 1,00 Eq), metanol (5 ml, 123,49 mmol, 1222,50 Eq) y MeONa (6 mg, 0,11 mmol, 1,10 Eq) se agitó toda la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto (48,6 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12,5 mg, 22 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,22-5,09 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,63-4,53 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90-3,70 (m, 2H), 2,54-2,16 (m, 2H).

5 **Ejemplo 119: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-([2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



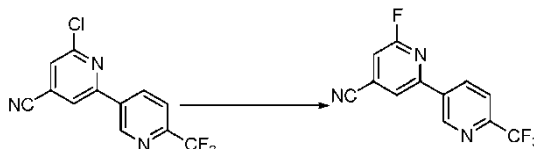
10 Etapa 1: Preparación de 2-cloro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-4-carbonitrilo



15 Una mezcla de 2,6-dicloropiridina-4-carbonitrilo (5,00 g, 28,90 mmol, 1,00 Eq), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (1,82 g, 9,53 mmol, 0,30 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,18 g, 1,44 mmol, 0,05 Eq), carbonato de sodio (6,13 g, 57,84 mmol, 2,00 Eq) y agua (12 ml)/1,4-dioxano (100 ml) se agitó durante 1 h a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a vacío. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (2,6 g, 32 %) en forma de un sólido blanco.

20

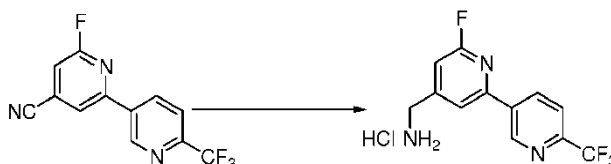
Etapa 2: Preparación de 2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-4-carbonitrilo



25 Una mezcla de 2-cloro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-4-carbonitrilo (1,5 g, 5,29 mmol, 1,00 Eq), KF (928 mg, 15,97 mmol, 4,00 Eq) y 30 ml de DMSO se agitó durante 5 h a 110 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se concentró a vacío y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (1,1 g, 78 %) en forma de un sólido blanco.

30

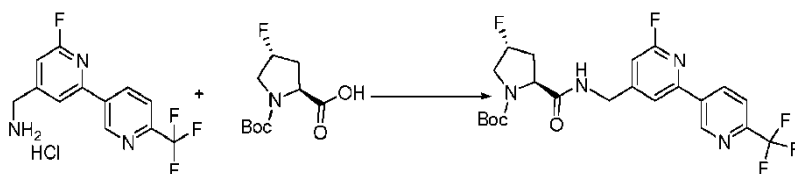
Etapa 3: Preparación de clorhidrato de [2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metanamina



35 Una mezcla de 2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-4-carbonitrilo (3 g, 11,23 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (500 mg) y cloruro de hidrógeno (2 ml) en 60 ml de tetrahidrofurano se agitó durante 12 h en atmósfera de hidrógeno a 40 °C. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (3 g, 87 %) en forma de un sólido amarillo claro.

40

Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-2-[[[2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

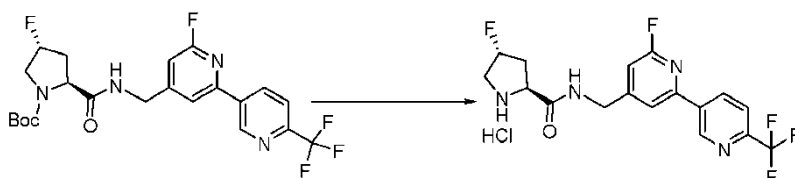


5

Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (3 g, 12,86 mmol, 1,00 Eq), HOBT (1,74 g, 12,88 mmol, 1,10 Eq), EDCI (4,47 g, 23,32 mmol, 2,00 Eq), DIEA (3,02 g, 23,37 mmol, 2,00 Eq) y clorhidrato de [2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metanamina (3,6 g, 11,70 mmol, 1,00 Eq) en 300 ml de tetrahidrofurano se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado el compuesto del título (4 g, 64 %) en forma de un sólido amarillo claro.

10

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

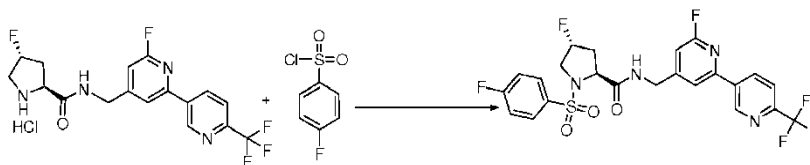


15

Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[[[2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4 g, 8,22 mmol, 1,00 Eq) en 100 ml de HCl (solución saturada en 1,4-dioxano) se agitó durante 2 h a 40 °C. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con hexano para dar el compuesto del título (4 g) en forma de un sólido amarillo claro.

20

Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxamida



25

Una mezcla de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[2-fluoro-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (4 g, 9,46 mmol, 1,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (115 mg, 0,94 mmol, 0,10 Eq), TEA (3,83 g, 37,85 mmol, 4,00 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (2,2 g, 11,30 mmol, 1,20 Eq) en 200 ml de diclorometano se agitó durante 3 h a 40 °C. La solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (1,204 g, 23 %) en forma de un sólido blanco.

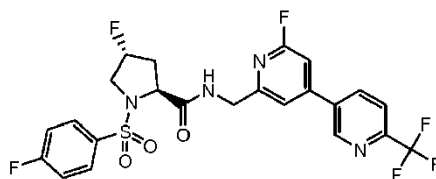
30

35

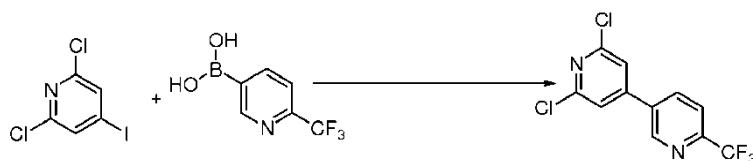
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,13-4,99 (d, *J* = 51,6 Hz, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,74-3,59 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 1H).

**Ejemplo 120: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[6-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

40

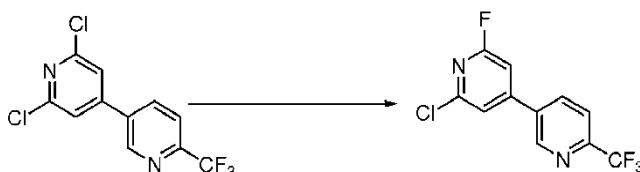


Etapa 1: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[6-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (7,00 g, 25,56 mmol, 1,00 Eq), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (4,88 g, 25,56 mmol, 1,00 Eq), 1,4-dioxano (100 ml), carbonato de sodio (5,42 g, 51,14 mmol, 2,00 Eq) y agua (2 ml) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para dar el compuesto del título (6,5 g, 87 %) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo



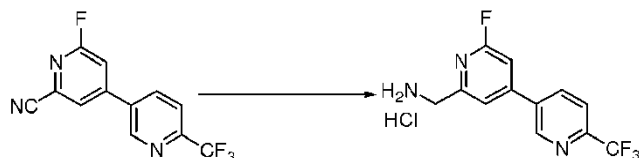
Una mezcla de 2,6-dicloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina (5,00 g, 17,06 mmol, 1,00 Eq), DMSO (15 ml, 211,18 mmol, 12,40 Eq) y KF (990 mg, 17,04 mmol, 1,00 Eq) se agitó toda la noche a 150 °C en un baño de aceite. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para dar el compuesto del título (3,8 g, 81 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Preparación de 6-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo



Una mezcla de 6-cloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (1 g, 3,53 mmol, 1,00 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (420 mg, 3,58 mmol, 1,00 Eq), Zn (20 mg, 0,31 mmol, 0,09 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (190 mg, 0,18 mmol, 0,05 Eq), dppf (100 mg, 0,18 mmol, 0,05 Eq) y DMA (4 ml, 43,02 mmol, 12,20 Eq) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para dar el compuesto del título (410 mg) en forma de un sólido blanco.

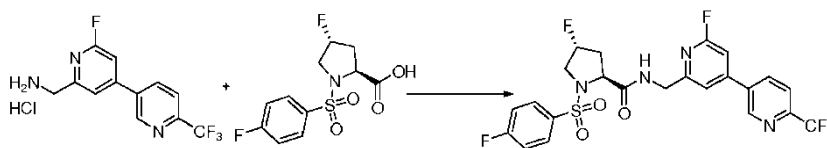
Etapa 4: Preparación de clorhidrato de [6-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina



Una mezcla de 6-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0,75 mmol, 1,00 Eq), tetrahidrofurano (30 ml), paladio sobre carbono (200 mg, 1,88 mmol, 2,50 Eq) y cloruro de hidrógeno concentrado (0,1 ml) se agitó durante 8 h a 25 °C. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido amarillo claro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[6-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

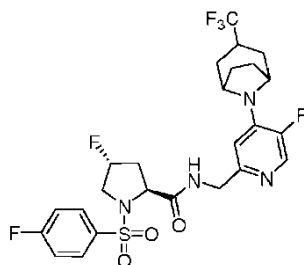
45



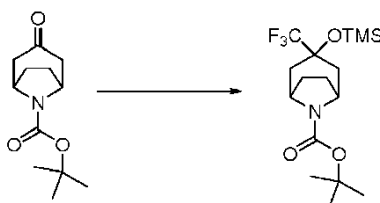
Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (214,79 mg, 0,74 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de [6-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (200,00 mg, 0,74 mmol, 1,00 Eq), tetrahidrofurano (10 ml), HOBT (109,61 mg, 0,81 mmol, 1,10 Eq), EDCI (282,73 mg, 1,47 mmol, 2,00 Eq) y DIEA (190,61 mg, 1,47 mmol, 2,00 Eq) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto (50,8 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21,2 mg, 5 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,52-8,49 (m, 2H), 8,04-8,00 (m, 2H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 5,23-5,10 (d, *J* = 52 Hz, 1H), 4,65-4,54 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 2,54-2,53 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H).

**Ejemplo 121: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[(5-fluoro-4-[3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

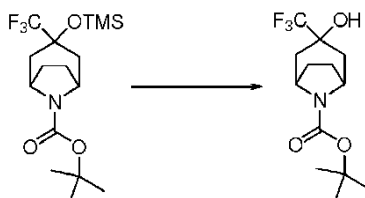


Etapa 1: Preparación de 3-(trifluorometil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



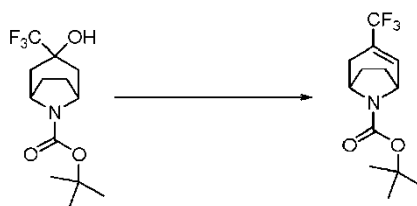
Una solución de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 88,78 mmol, 1,00 Eq), trimetil(trifluorometil)silano (38 g, 267,24 mmol, 3,00 Eq) y TBAF (4 ml, 61,02 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (180 ml) se agitó durante 1 día a 60 °C y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (19 g, 58 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Preparación de 3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



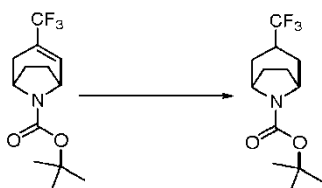
Una mezcla de 3-(trifluorometil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (7,0 g, 19,05 mmol, 1,0 Eq) y metanoperoxato de potasio (4 g, 28,73 mmol, 1,50 Eq) en metanol (100 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (6g) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 3: Preparación de 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno



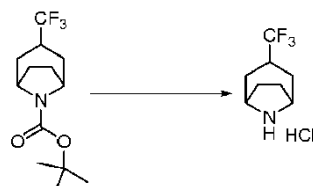
5 Se le añadió cloruro de tionilo (7 g, 58,84 mmol, 6,00 Eq) y piridina (4,7 g, 59,42 mmol, 6,0 Eq) gota a gota a una solución de 3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 10,16 mmol, 1,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (122 mg, 0,10 Eq) en 1,4-dioxano (100 ml) a 0 °C. La solución resultante se calentó a 60 °C durante 12 h, se inactivó con solución de bicarbonato de sodio (200 ml), se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (900 mg, 50 %) en forma de un sólido amarillo claro

10 Etapa 4: Preparación de 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



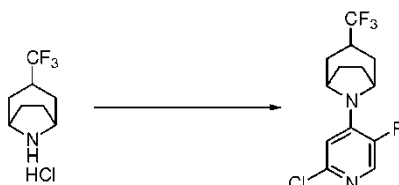
15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con atmósfera de H<sub>2</sub> se introdujo 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 3,25 mmol, 1,00 Eq) y paladio sobre carbono (30 mg) en metanol (15 ml). La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (800 mg, 88 %) en forma de un aceite amarillo claro

20 Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano



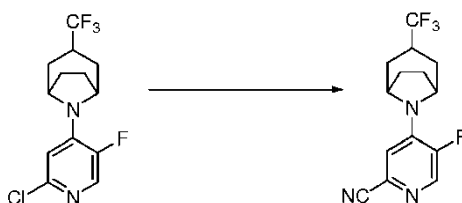
25 Una solución de 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,86 mmol, 1,00 Eq) y HCl saturado en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (400 mg, 65 %) en forma de un sólido blanco

Etapa 6: Preparación de 8-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano



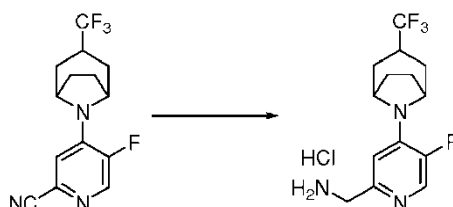
30 En un tubo sellado de 20 ml, purgado y mantenido con atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo clorhidrato de 3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (400 mg, 1,85 mmol, 1,00 Eq), 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (860 mg, 3,34 mmol, 1,80 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (385 mg, 0,37 mmol, 0,20 Eq), Xantphos (400 mg, 0,69 mmol, 0,40 Eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g, 5,52 mmol, 3,00 Eq) y metilbenceno (6 ml). La solución resultante se agitó toda la noche a 110 °C y se concentró a vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 580 mg del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro

40 Etapa 7: Preparación de 5-fluoro-4-[3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]piridina-2-carbonitrilo



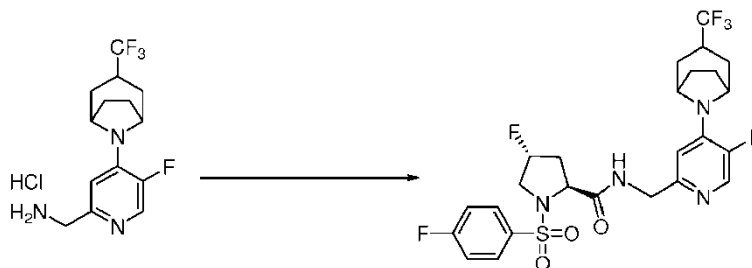
En un tubo sellado de 20 ml purgado y mantenido con atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 8-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (760 mg, 2,46 mmol, 1,00 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (248 mg, 0,24 mmol, 0,10 Eq), dppf (265 mg, 0,48 mmol, 0,20 Eq), dicarbonitrilo de zinc (282 mg, 2,40 mmol, 1,00 Eq), Zn (15,5 mg, 0,24 mmol, 0,10 Eq) y DMA (8 ml). La solución resultante se agitó toda la noche a 110 °C, se diluyó con 20 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (120 mg, 16%) en forma de un sólido blanco.

Etapa 8: Preparación de clorhidrato de [5-fluoro-4-[3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-il]metanamina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con atmósfera inerte de H<sub>2</sub> se introdujo 5-fluoro-4-[3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]piridina-2-carbonitrilo (120 mg, 0,40 mmol, 1,00 Eq), metanol (20 ml), paladio sobre carbono (100 mg) y cloruro de hidrógeno (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título 120 mg (88 %) en forma de un sólido marrón claro.

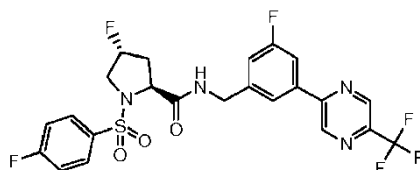
Etapa 9: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(5-fluoro-4-[3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-il]metil)-1-(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



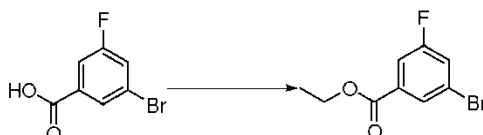
Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (170 mg, 0,58 mmol, 1,50 Eq), HATU (227 mg, 0,60 mmol, 1,50 Eq), DIEA (154 mg, 1,19 mmol, 3,00 Eq) y clorhidrato de [5-fluoro-4-[3-(trifluorometil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-il]metanamina (120 mg, 0,35 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 56,8 mg (28 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86-8,84 (m, 1H), 8,15-8,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,49-7,43 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,92-6,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,27-5,10 (d, *J* = 51,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,39-4,16 (m, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,14-2,07 (s, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 4H).

**Ejemplo 122: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: Preparación de 3-bromo-5-fluorobenzoato de etilo

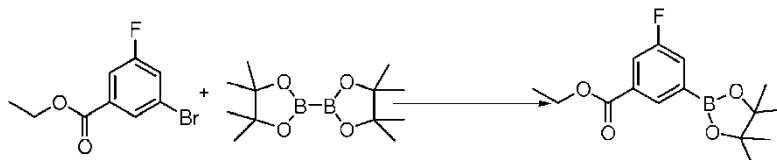


5

Una mezcla de ácido 3-bromo-5-fluorobenzoico (2 g, 9,13 mmol, 1,00 Eq), etanol (40 ml) y ácido sulfúrico (3 ml) se agitó toda la noche a 85 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,9 g, 84%) en forma de un sólido marrón claro.

10

Etapa 2: Preparación de 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo

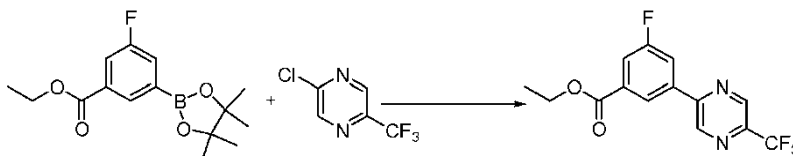


15

Una mezcla de 3-bromo-5-fluorobenzoato de etilo (800 mg, 3,24 mmol, 1,00 Eq) en dioxano (30 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,24 g, 4,88 mmol, 1,50 Eq), AcOK (959 mg, 9,77 mmol, 3,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (477 mg, 0,65 mmol, 0,20 Eq) se agitó toda la noche a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (700 mg, en bruto) en forma de un sólido negro en bruto.

20

Etapa 3: Preparación de 3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]benzoato de etilo



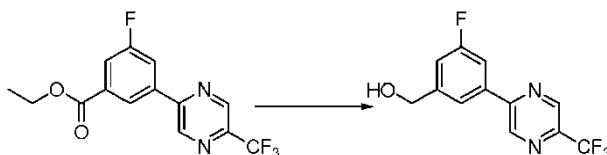
25

Una mezcla de 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo (700 mg, 2,38 mmol, 1,00 Eq) en dioxano (15 ml), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (437 mg, 2,39 mmol, 1,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (352 mg, 0,48 mmol, 0,20 Eq) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,35 g, 7,21 mmol, 3,00 Eq) se agitó toda la noche a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100) para dar el compuesto del título (300 mg, 40 %) en forma de un sólido blanquecino.

30

Etapa 4: Preparación de [3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metanol

35

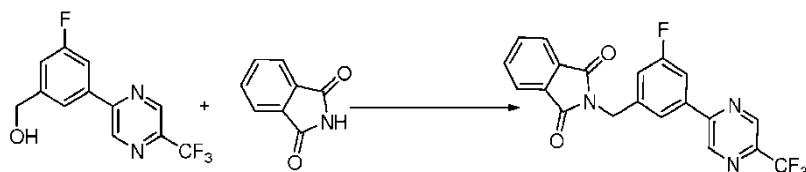


Se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (73 mg, 1,92 mmol, 2,00 Eq) en varios lotes a una solución de 3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]benzoato de etilo (300 mg, 0,95 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min a 0 °C la reacción se inactivó con agua. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (7:100) para dar el compuesto del título (160 mg, 62 %) en forma de un sólido blanquecino.

40

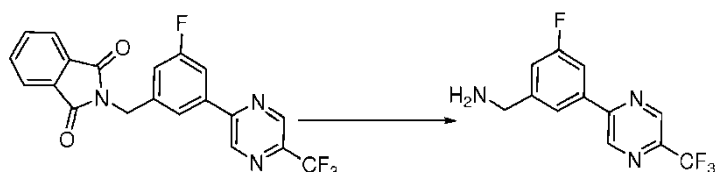


Etapa 5: Preparación de 2-([3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona



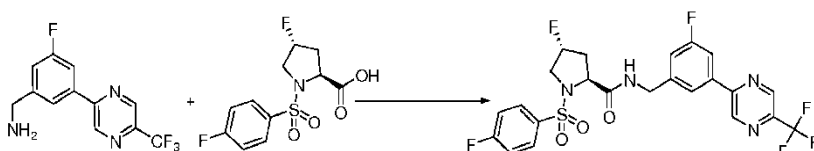
5 Se le añadió DIAD (134 mg, 0,66 mmol, 1,20 Eq) gota a gota a una solución de [3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metanol (150 mg, 0,55 mmol, 1,00 Eq), 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (98 mg, 0,67 mmol, 1,20 Eq) y PPh<sub>3</sub> (288 mg, 1,10 mmol, 2,00 Eq) en 10 ml de THF a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (7:100) para dar el compuesto del título (230 mg) en forma de un sólido blanco.

Etapa 6: Preparación de [3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metanamina



15 Una solución de 2-([3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (230 mg, 0,57 mmol, 1,00 Eq) en etanol (7 ml) y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O (7 ml, 144,03 mmol, 251,30 Eq) se agitó toda la noche a 60 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100:10) para dar el compuesto del título (100 mg, 64 %) en forma de un sólido blanquecino.

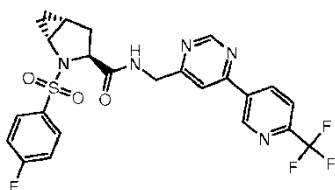
Etapa 7: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida



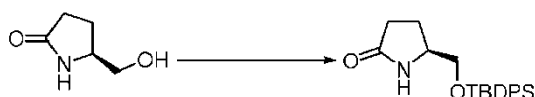
25 Una mezcla de [3-fluoro-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]fenil]metanamina (104 mg, 0,38 mmol, 1,00 Eq), ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (168 mg, 0,58 mmol, 1,50 Eq), *N,N*-dimetilformamida (5 ml), DIEA (150 mg, 1,16 mmol, 3,00 Eq) y HATU (220 mg, 0,58 mmol, 1,50 Eq) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (20:100) para dar el compuesto del título (15,7 mg, 8 %) en forma de un sólido blanco.

35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,39-9,38 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00-7,88 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 3H), 5,50-5,22 (d, *J* = 83,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,39-2,04 (m, 1H).

**Ejemplo 123: Preparación de (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida.**

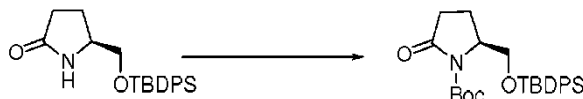


Etapa 1: Preparación de (5*S*)-5-[[*(terc*-butildifenilsilil)oxi]metil]pirrolidin-2-ona



Una mezcla de (5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (20 g, 173,72 mmol, 1,00 Eq), 1H-imidazol (26 g, 381,92 mmol, 2,20 Eq), 4-dimetilaminopiridina (2,12 g, 17,35 mmol, 0,10 Eq) y TBDPS-Cl (50 g, 181,91 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (800 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (62,7 g, en bruto) en forma de cristal incoloro.

10 Etapa 2: Preparación de (2S)-2-[[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



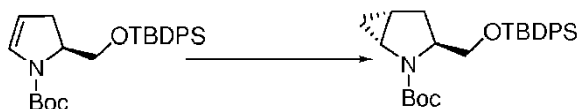
15 Una mezcla de (5S)-5-[[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]pirrolidin-2-ona (62,7 g, 177,35 mmol, 1,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (24 g, 196,45 mmol, 1,10 Eq) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (38,6 g, 176,86 mmol, 1,00 Eq) en acetonitrilo (800 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (50:1) para dar el compuesto del título (45 g, 56 %) en forma de un sólido blanco.

20 Etapa 3: Preparación de (2S)-2-[[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo



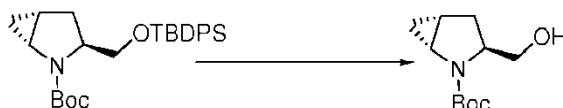
25 Se le añadió trietilborohidruro de litio (23 ml, 217,10 mmol, 9,80 Eq) gota a gota a una solución de (2S)-2-[[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,05 g, 22,15 mmol, 1,00 Eq) en tolueno (36 ml) a -50 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se le añadió secuencialmente DIEA (16,5 ml, 99,84 mmol, 4,50 Eq), 4-dimetilaminopiridina (34 mg, 0,28 mmol) y Tf<sub>2</sub>O (3,6 ml, 21,31 mmol, 1,00 Eq) a -50 °C. La solución resultante se agitó toda la noche a 20 °C. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:100) para dar el compuesto del título (4,321 g, 45 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 4: Preparación de (3S)-3-[[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo



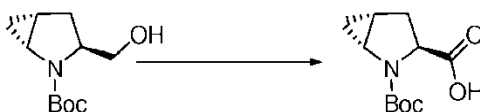
35 Se le añadió dietilzinc (8,3 ml, 67,19 mmol, 1,10 Eq) gota a gota a una solución de (2S)-2-[[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,3 g, 7,54 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (30 ml) a 0 °C. A esto se le añadió diyodometano (3,04 g, 11,35 mmol, 1,50 Eq) gota a gota con agitación a 0 °C. Después de 30 min a 0 °C la solución resultante se agitó durante 4 h a 20 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con solución saturada de carbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) para dar el compuesto del título (2 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro.

45 Etapa 5: Preparación de (3S)-3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo



50 Una mezcla de (3S)-3-[[[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g, 3,54 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (20 ml) y TBAF (3,5 ml, 13,39 mmol, 1,00 Eq) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (900 mg) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 6: Preparación de ácido (3S)-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

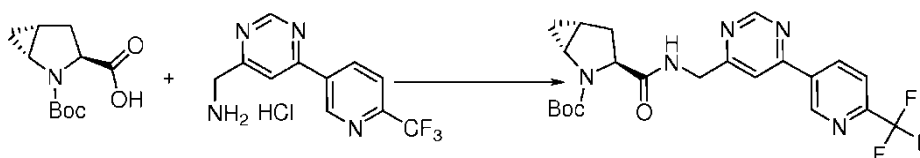


5

Una mezcla de (3S)-3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (900 mg, 4,22 mmol, 1,00 Eq) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml)/CCl<sub>4</sub> (10 ml), NaIO<sub>4</sub> (2,72 g, 12,72 mmol, 3,00 Eq) en agua (10 ml) y RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (44 mg, 0,20 mmol) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (620 mg, 65 %) en forma de un sólido marrón.

10

Etapa 7: Preparación de (3S)-3-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo

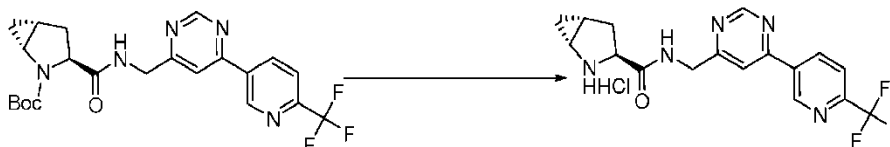


15

Una mezcla de ácido (3S)-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (620 mg, 2,73 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (955 mg, 3,29 mmol, 1,20 Eq), DIEA (3,52 g, 27,24 mmol, 10,00 Eq) y HATU (1,246 g, 3,28 mmol, 1,20 Eq) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (30:100) para dar el compuesto del título (700 mg, 55 %) en forma de un sólido amarillo.

20

Etapa 8: Preparación de clorhidrato de (3S)-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

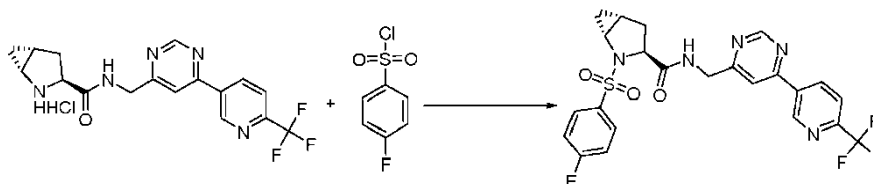


25

Una mezcla de (3S)-3-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 1,51 mmol, 1,00 Eq) y HCl (solución saturada en 50 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (790 mg, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

30

Etapa 9: Preparación de (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida



35

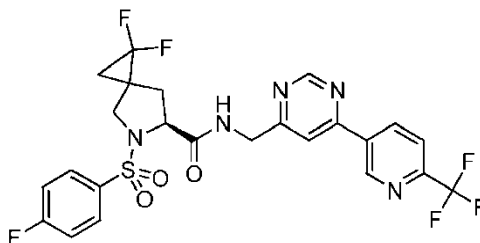
Una mezcla de (3S)-2-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (700 mg, 1,34 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (40 ml), trietilamina (884 mg, 8,74 mmol, 5,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmol, 0,30 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (683 mg, 3,51 mmol, 2,60 Eq) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (35:100) para dar el compuesto del título (328,3 mg, 47 %) en forma de un sólido blanco.

40

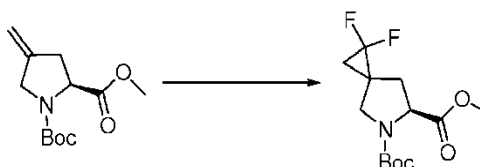
45

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,47 (s, 1H), 9,30-9,29 (m, 1H), 8,94-8,90 (m, 1H), 8,80-8,77 (m, 1H), 8,26-8,25 (m, 1H), 8,10-8,01 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,67-1,66 (m, 1H), 0,38-0,35 (m, 1H), -0,41--0,39 (m, 1H).

5 **Ejemplo 124: Preparación de (3R,6S)-1,1-difluoro-5-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-N-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida.**

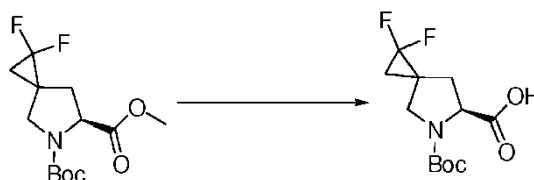


10 Etapa 1: Preparación de (6S)-1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxilato de 5-*tert*-butil 6-metilo



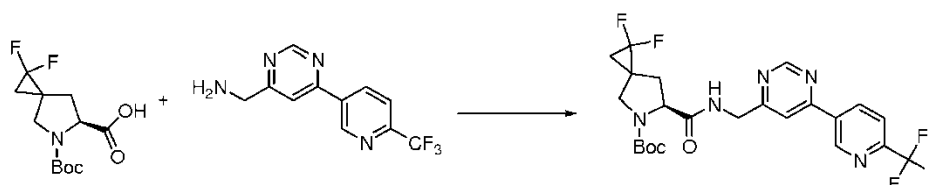
15 Una mezcla de NaI (87,14 mg, 0,50 Eq), (2S)-4-metilidenpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (280 mg, 1,16 mmol, 1,00 Eq) y  $\text{TMS-CF}_3$  (412,5 mg, 2,50 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturado y después salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (400 mg, en bruto) en forma de un aceite naranja.

20 Etapa 2: Preparación de ácido (6S)-5-[(*tert*-butoxi)carbonil]-1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxílico



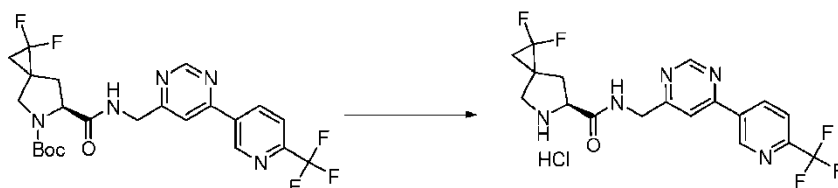
25 Una mezcla de (6S)-1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxilato de 5-*tert*-butil 6-metilo (400 mg, 1,37 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (164,95 mg, 6,89 mmol, 5,00 Eq) en agua (5 ml)/ metanol (2 ml) se agitó durante 2 h a 0-5 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El valor de pH de la fase acuosa se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno (10 %). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (240 mg, 63 %) en forma de un aceite naranja.

30 Etapa 3: Preparación de (6S)-1,1-difluoro-6-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo



35 Una mezcla de ácido (6S)-5-[(*tert*-butoxi)carbonil]-1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxílico (247 mg, 0,89 mmol, 1,00 Eq), HATU (508 mg, 1,34 mmol, 1,50 Eq), DIEA (460,2 mg) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (271,7 mg, 0,93 mmol, 1,20 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (230 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 4: Preparación de (6S)-1,1-difluoro-N-([6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida

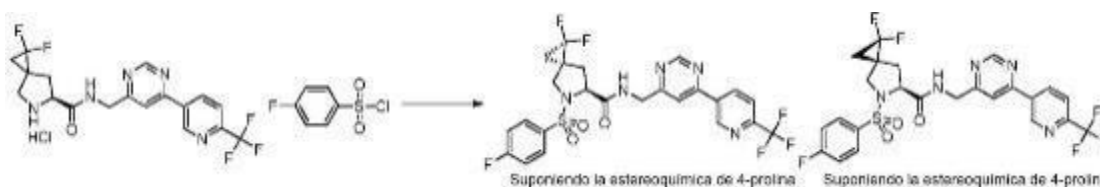


5

Una mezcla de (6S)-1,1-difluoro-6-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoyl]-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, 0,45 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en dioxano (3 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (200 mg, en bruto) en forma de un sólido naranja.

10

Etapa 5: Preparación de (3R,6S)-1,1-difluoro-5-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-([6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida



15

Una mezcla de clorhidrato de (6S)-1,1-difluoro-N-([6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (200 mg, 0,44 mmol, 1,00 Eq), trietilamina (179,78 mg, 1,78 mmol, 4,00 Eq), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (103,7 mg, 0,53 mmol, 1,20 Eq) y 4-dimetilaminopiridina (5,43 mg, 0,04 mmol, 0,10 Eq) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (42,7 mg, 17 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 1,14$  min (Repaired IC (CHIRALPAK IC),  $0,46 \times 10$  cm,  $5 \mu\text{m}$ , MeOH (DEA al 0,1 %) = 2 %, 4 ml/min).

20

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,48 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H).

25

También se aisló (3S,6S)-1,1-difluoro-5-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-([6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (27,3 mg, 11 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 1,45$  min (Repaired IC (CHIRALPAK IC),  $0,46 \times 10$  cm,  $5 \mu\text{m}$ , MeOH (DEA al 0,1 %) = 2 %, 4 ml/min).

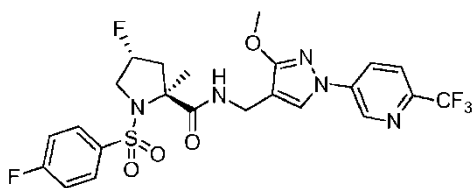
30

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,47 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,79-8,77 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 8,15-8,03 (m, 4H), 7,53-7,47 (m, 2H), 4,53-4,45 (m, 3H), 3,61-3,32 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,48-1,44 (m, 2H).

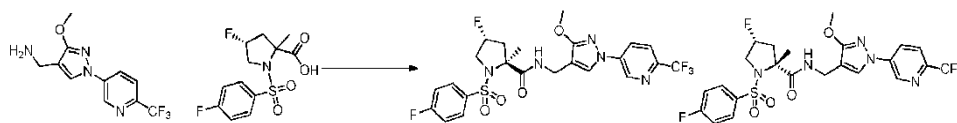
35

La estereoquímica de la posición 4 de las prolina se asignó de forma arbitraria. La estereoquímica de la posición 2 de las prolina es la que se muestra.

40 **Ejemplo 125: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-([3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]metil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida.**



45 Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-([3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]metil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



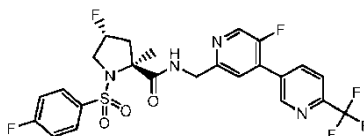
Una mezcla de ácido (2*R*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (360 mg, 1,18 mmol, 1,00 Eq), HATU (673 mg, 1,77 mmol, 1,50 Eq), DIEA (456 mg, 3,53 mmol, 3,00 Eq) y [3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina (250 mg, 0,92 mmol, 0,80 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa quiral para dar el compuesto del título (39,8 mg, 6 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 2,42$  min (Lux 3  $\mu$ m, Cellulose-4, 0,46 x 5 cm, 3  $\mu$ m, Hex:EtOH = 70:30, 1,0 ml/min).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,98 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,70-7,68 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,23-5,05 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,91-3,63 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,70 (s, 3H).

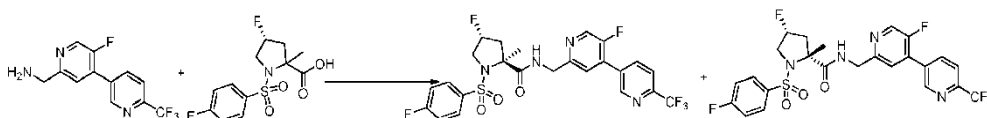
También se aisló (2*R*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil-2-metilpirrolidina-2-carboxamida (110 mg, 17 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 3,56$  min (Lux 3  $\mu$ m, Cellulose-4, 0,46 x 5 cm, 3  $\mu$ m, Hex:EtOH = 70:30, 1,0 ml/min).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,70-7,67 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 5,22-5,03 (m, 1H), 4,48-4,24 (m, 2H), 4,07-3,96 (m, 4H), 3,52-3,36 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).

**Ejemplo 126: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-2-metilpirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: Preparación de (2*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-piridil]metil]-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



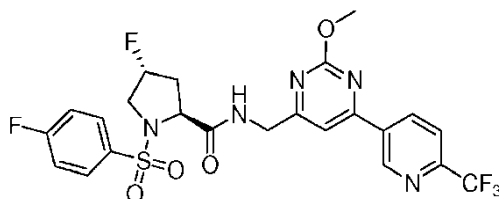
Una mezcla de ácido [5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (100,00 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq), (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (112,57 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq), HOBT (54,80 mg, 0,41 mmol, 1,10 Eq), EDCI (141,37 mg, 0,74 mmol, 2,00 Eq) y DIEA (95,31 mg, 0,74 mmol, 2,00 Eq) en THF (5 ml) se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto (100,9 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-metilpirrolidina-2-carboxamida (41,9 mg, 20 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 1,68$  min (CHIRALPAK AD-H, 0,46 x 15 cm, 5  $\mu$ m, MeOH (DEA al 0,1 %) = 30 %, 4 ml/min).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,60-8,59 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,88-7,87 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 5,36-5,18 (d,  $J = 72$  Hz, 1H), 4,79-4,75 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,58-4,54 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,83-3,62 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

También se aisló (2*R*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-metilpirrolidina-2-carboxamida (20,9 mg, 10 %) de la reacción en forma de un sólido blanco.  $t_R = 2,12$  min (CHIRALPAK AD-H, 0,46 x 15 cm, 5  $\mu$ m, MeOH (DEA al 0,1 %) = 30 %, 4 ml/min).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,60-8,59 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 8,41-8,39 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,35-5,34 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4,89-4,58 (m, 2H), 3,92-3,76 (m, 2H), 2,70-2,32 (m, 2H), 1,78 (s, 1H).

**Ejemplo 127: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[2-metoxi-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



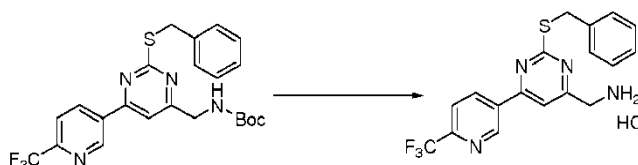
5

Etapa 1: Preparación de clorhidrato de [2-(bencilsulfanil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina



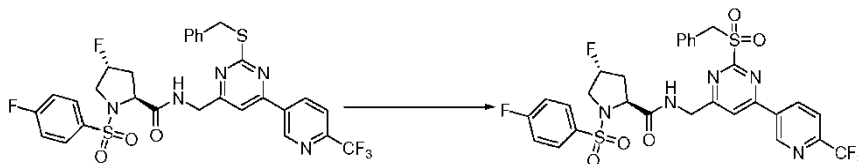
10 Una mezcla de *N*-[[2-(bencilsulfanil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,52 mmol, 1,00 Eq) y HCl saturado en 50 ml de 1,4-dioxano se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (850 mg, 82 %) en forma de un sólido gris.

15 Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (1*S*,4*R*)-*N*-[[2-(bencilsulfanil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-2-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]ciclopentano-1-carboxamida



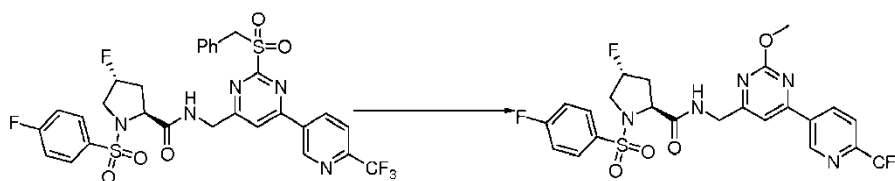
20 Una solución de ácido (1*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]ciclopentano-1-carboxílico (300 mg, 1,03 mmol, 1,00 Eq), HATU (470 mg, 1,24 mmol, 1,00 Eq) y DIEA (266 mg, 2,06 mmol, 2,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se le añadió clorhidrato de [2-(bencilsulfanil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (424 mg, 1,03 mmol, 1,00 Eq) y la solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (320 mg, 48 %) en forma de un aceite marrón.

30 Etapa 3: Preparación de (1*S*,4*R*)-4-fluoro-2-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[2-(fenilmetano)sulfonyl]-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]ciclopentano-1-carboxamida



35 Se le añadió *m*-CPBA (340 mg, 1,97 mmol, 4,00 Eq) en porciones a una solución de (1*S*,4*R*)-*N*-[[2-(bencilsulfanil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-2-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]ciclopentano-1-carboxamida (320 mg, 0,49 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 h a temperatura ambiente la solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar el compuesto del título (250 mg, 74 %) en forma de un sólido amarillo.

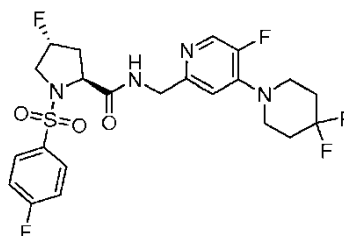
40 Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[2-metoxi-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



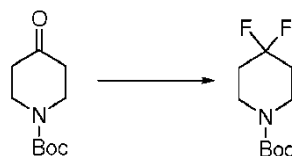
5 Se le añadió metilato de sodio (60 mg, 2,00 Eq) en varios lotes a una solución de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-[[2-(fenilmetano)sulfonyl-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (250 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq) en metanol (20 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar el compuesto del título (91,7 mg, 45 %) en forma de un sólido rosa.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,46 (s, 1H), 9,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09-8,00 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,29-5,12 (d, *J* = 52,0 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,27-4,22 (dd, *J* = 9,9 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 1H), 2,24-2,01 (m, 1H).

15 **Ejemplo 128: Preparación de (2S,4R)-N-[[4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

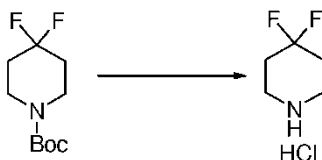


Etapa 1: Preparación de 4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



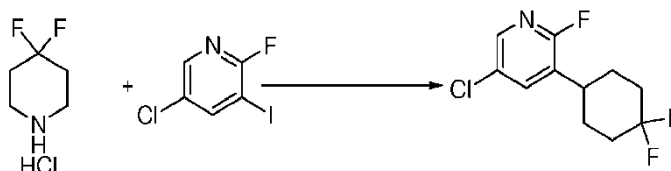
20 Se le añadió BAST (222,4 g, 1,01 mol, 20,00 Eq) gota a gota a una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 50,19 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (200 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó toda la noche a 25 °C. Después, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado el compuesto del título (9,7 g, 87 %) en forma de un sólido amarillo claro.

30 Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina



35 Una mezcla de 4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 22,60 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno (solución saturada en 150 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 6 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (4,2 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

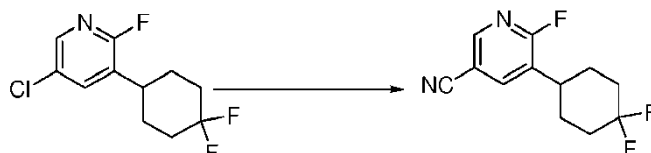
Etapa 3: Preparación de 2-cloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropiridina





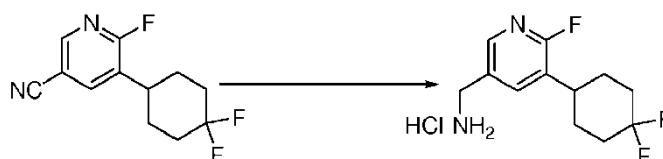
Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (813 mg, 3,16 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (500 mg, 3,17 mmol, 1,00 Eq), XantPhos (183 mg, 0,32 mmol, 0,10 Eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,1 g, 9,51 mmol, 3,00 Eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (164 mg, 0,16 mmol, 0,05 Eq) en tolueno (20 ml) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (200 mg, 25 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4: Preparación de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropiridina-2-carbonitrilo



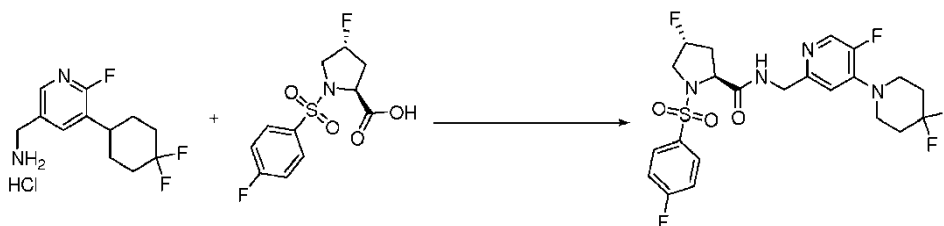
Una mezcla de 2-cloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropiridina (150 mg, 0,60 mmol, 1,00 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (10,3 mg, 0,01 mmol, 0,05 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (23,3 mg, 0,20 mmol, 1,00 Eq), dppf (11 mg, 0,02 mmol, 0,10 Eq), Zn (1,3 mg, 0,02 mmol, 0,10 Eq) y DMA (2 ml) se irradió con microondas durante 1,5 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para dar el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 5: Clorhidrato de [4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il]metanamina



Una mezcla de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropiridina-2-carbonitrilo (180 mg, 0,75 mmol, 1,00 Eq), metanol (20 ml), paladio sobre carbono (180 mg, 1,69 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno concentrado (0,2 ml) se agitó durante 20 min a 25 °C en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (180 mg, 98 %) en forma de un sólido blanco.

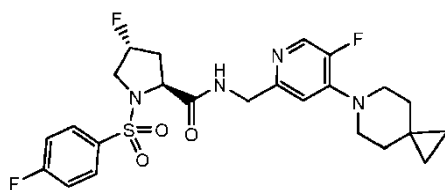
Etapa 6: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida



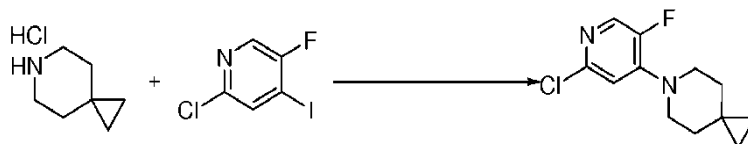
Una mezcla de clorhidrato de [4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il]metanamina (180 mg, 0,73 mmol, 1,00 Eq), ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (213,8 mg, 0,73 mmol, 1,00 Eq), EDCI (282,1 mg, 1,47 mmol, 2,00 Eq), HOBt (109,1 mg, 0,81 mmol, 1,10 Eq) y DIEA (189,6 mg, 1,47 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (39,2 mg, 10 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09-8,01 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 5,21-5,14 (d, *J* = 52,0 Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,70-3,54 (m, 4H), 2,62-2,42 (m, 1H), 2,27-2,00 (m, 5H).

**Ejemplo 129: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: Preparación de 6-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-6-azaespiro[2.5]octano



5

10

Una mezcla de clorhidrato de 6-azaespiro[2.5]octano (1,00 g, 6,77 mmol, 1,00 Eq), 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (1,74 g, 6,76 mmol, 1,00 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (350 mg, 0,34 mmol, 0,05 Eq), BINAP (420 mg, 0,67 mmol, 0,10 Eq) y t-BuONa (1,95 g, 20,29 mmol, 3,00 Eq) en tolueno (20 ml) se agitó durante toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (480 mg, 29 %) en forma de un sólido amarillo claro.

15

Etapa 2: Preparación de 4-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)-5-fluoropiridina-2-carbonitrilo



20

25

Una mezcla de 2-cloro-4-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)-5-fluoropiridina (480,00 mg, 1,88 mmol, 1,00 Eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (103 mg, 0,10 mmol, 0,05 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (140 mg, 1,19 mmol, 0,60 Eq), dppf (104,46 mg, 0,19 mmol, 0,10 Eq), Zn (12,33 mg, 0,19 mmol, 0,10 Eq) y DMA (5 ml, 53,78 mmol, 28,50 Eq) se irradió con microondas durante 1 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (170 mg, 37 %) en forma de un sólido amarillo claro.

30

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (4-[6-azaespiro[2.5]octan-6-il]-5-fluoropiridin-2-il)metanamina

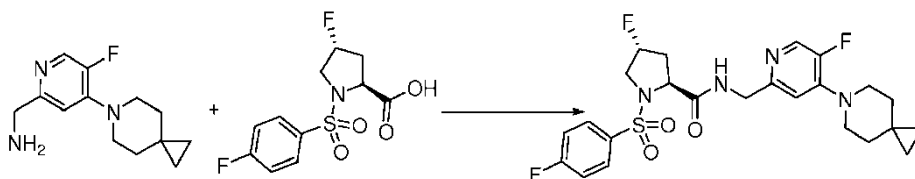


35

Una mezcla de 4-[6-azaespiro[2.5]octan-6-il]-5-fluoropiridina-2-carbonitrilo (140 mg, 0,61 mmol, 1,00 Eq), metanol (5 ml, 123,49 mmol, 204,00 Eq), paladio sobre carbono (140 mg, 1,32 mmol, 2,20 Eq) y cloruro de hidrógeno concentrado (0,1 ml) se agitó durante 15 min a 25 °C en atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (140 mg, 98 %) en forma de un sólido amarillo claro.

40

Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-N-[[4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-fluoro-2-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida

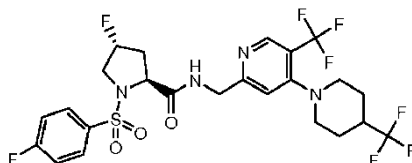


Una mezcla de (4-[6-azaespiro[2.5]octan-6-il]-5-fluoropiridin-2-il)metanamina (140,00 mg, 0,59 mmol, 1,00 Eq), ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (225,29 mg, 0,77 mmol, 1,30 Eq), EDCI

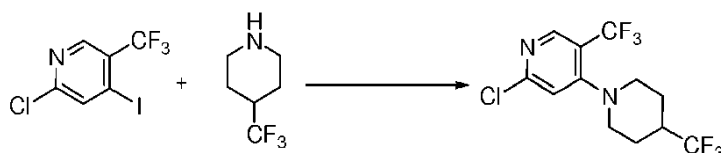
(228,12 mg, 1,19 mmol, 2,00 Eq), HOBT (88,44 mg, 0,65 mmol, 1,10 Eq) y DIEA (153,80 mg, 1,19 mmol, 2,00 Eq) en THF (5 ml) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto (43,9 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (28,4 mg, 9 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,04-7,98 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,16-7,14 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5,20-5,07(d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,51-1,49 (m, 4H), 0,37 (s, 4H).

**Ejemplo 130: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

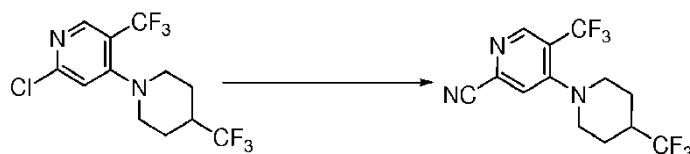


Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina



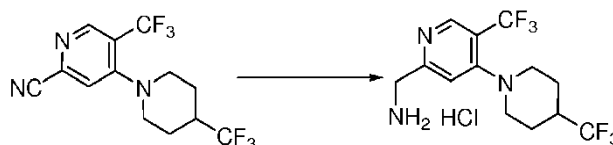
Una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (1,00 g, 3,25 mmol, 1,00 Eq), 4-(trifluorometil)piperidina (500 mg, 3,26 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (130 mg, 0,16 mmol, 0,05 Eq) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,12 g, 6,51 mmol, 2,00 Eq) en tolueno (10,00 ml) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (700 mg, 65 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de 5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina-2-carbonitrilo



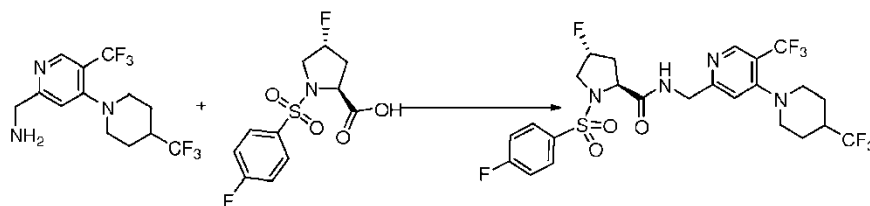
Una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina (700,00 mg, 2,10 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (108,90 mg, 0,11 mmol, 0,05 Eq),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (148,27 mg, 1,26 mmol, 0,60 Eq), dppf (116,65 mg, 0,21 mmol, 0,10 Eq), Zn (13,76 mg, 0,21 mmol, 0,10 Eq) y DMA (5,01 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (450 mg, 66 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de [5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridin-2-il]metanamina



Una mezcla de 5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina-2-carbonitrilo (120 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (120 mg, 1,13 mmol, 3,00 Eq) y cloruro de hidrógeno concentrado (0,1 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante 10 min a 25 °C en atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (130 mg, en bruto) en forma de un sólido blanco.

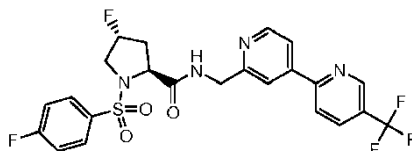
Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida



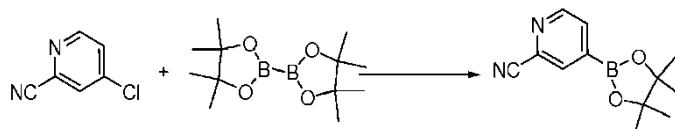
5 Una mezcla de [5-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridin-2-il]metanamina (100,00 mg, 0,31 mmol, 1,00 Eq), ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (115,70 mg, 0,40 mmol, 1,30 Eq), EDCI (117,15 mg, 0,61 mmol, 2,00 Eq), HOBT (45,42 mg, 0,34 mmol, 1,10 Eq) y DIEA (78,98 mg, 0,61 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto (58 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (43,4 mg, 24 %) en forma de un sólido blanco.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 5,24-5,18 (d, J = 18 Hz, 2H), 4,57-4,56 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,68-3,63 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,68-2,12 (m, 3H), 1,97-1,93 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H).

15 **Ejemplo 131: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

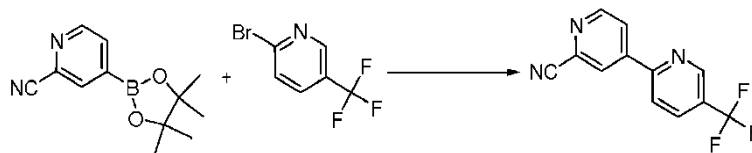


20 Etapa 1: Preparación de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo



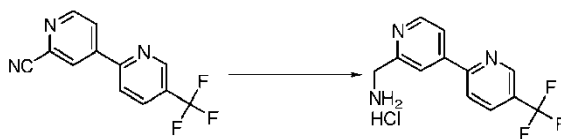
25 Una mezcla de 4-cloropiridina-2-carbonitrilo (5 g, 36,09 mmol, 1,00 Eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13,8 g, 54,34 mmol, 1,50 Eq), KOAc (11 g, 112,08 mmol, 3,10 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,33 g, 1,82 mmol) en dioxano (40 ml) se agitó durante 6 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (16 g, en bruto) en forma de un aceite negro.

30 Etapa 2: Preparación de 4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridina-2-carbonitrilo



35 Una mezcla de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo (1,6 g, 6,95 mmol, 3,10 Eq), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,21 mmol, 1,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0,23 mmol, 0,10 Eq) y carbonato de potasio (921 mg, 6,66 mmol, 3,00 Eq) en dioxano (40 ml)/agua (2 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para dar el compuesto del título (380 mg, 69 %) en forma de un sólido blanco.

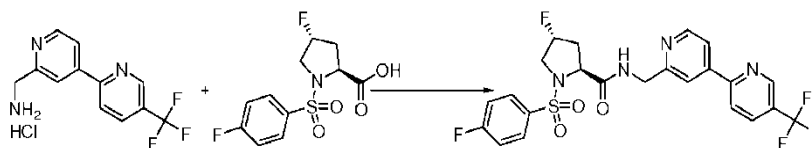
40 Etapa 3: Preparación de clorhidrato de [4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-il]metanamina



Una mezcla de 4-[5-(trifluorometil)piridina-2-il]piridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0,80 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (100 mg, 0,94 mmol, 1,20 Eq) y cloruro de hidrógeno concentrado (0,1 ml) en etanol (10 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (240 mg, en bruto) en forma de un sólido blanco.

5

Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida



15

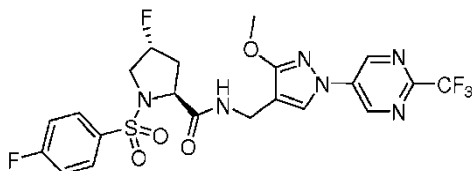
Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (150,00 mg, 0,51 mmol, 1,00 Eq), DIEA (266,23 mg, 2,06 mmol, 4,00 Eq), HATU (293,72 mg, 0,77 mmol, 1,50 Eq) y clorhidrato de [4-[5-(trifluorometil)piridina-2-il]piridina-2-il]metanamina (223,77 mg, 0,77 mmol, 1,50 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1) para dar el compuesto del título (78,2 mg, 29 %) en forma de un sólido blanco.

20

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,11 (s, 1H), 9,02-9,01 (m, 1H), 8,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,83-8,22 (m, 2H), 8,09-7,98 (m, 4H), 7,47-7,43 (m, 2H), 5,21 (d, *J* = 52,8 Hz, 2H), 4,53-4,24 (m, 3H), 3,76-3,58 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,22-2,04 (m, 1H).

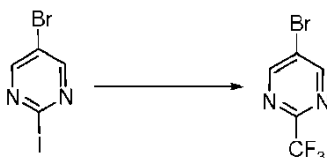
25

**Ejemplo 132: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-([3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



30

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina

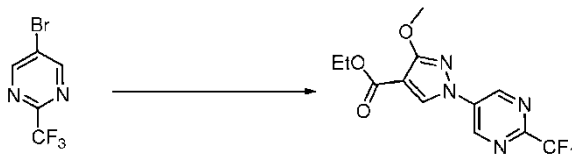


35

Una mezcla de 5-bromo-2-yodopirimidina (10 g, 35,10 mmol, 1,00 Eq), trimetil(trifluorometil)silano (20 g, 140,65 mmol, 4,00 Eq), KF (4,1 g, 70,57 mmol, 2,00 Eq) y CuI (13 g, 68,26 mmol, 2,00 Eq) en NMP (80 ml) se agitó toda la noche a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con 200 ml de hidróxido de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo para dar el compuesto del título 1,1 g (14 %) de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina en forma de un sólido amarillo claro.

40

Etapa 2: Preparación de 3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

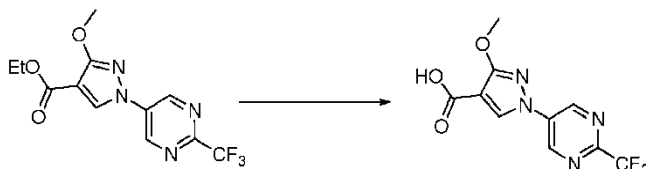


Una mezcla de CuI (88 mg, 0,46 mmol, 0,10 Eq), L-prolina (108 mg, 0,94 mmol, 0,20 Eq), carbonato de potasio (1,3 g, 9,41 mmol, 2,00 Eq), 3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (800 mg, 4,70 mmol, 1,00 Eq) y 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (1,28 g, 5,64 mmol, 1,20 Eq) en DMSO (5 ml) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (580 mg, 39 %) en forma de un sólido blanco.

5

Etapa 3: Preparación de ácido 3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico

10

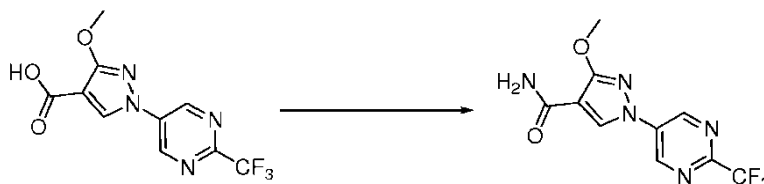


15

Una mezcla de 3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (150 mg, 0,47 mmol, 1,0 Eq) y LiOH (22 mg, 0,92 mmol, 2,0 Eq) en THF (5 ml)/agua (2 ml) se agitó durante 2 h a 50 °C y se diluyó con 30 ml de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 2 con HCl diluido. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (120 mg, 88 %) en forma de un sólido blanco.

20

Etapa 4: Preparación de 3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida

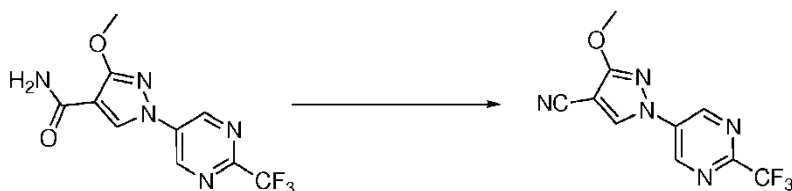


25

Una mezcla de ácido 3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (400 mg, 1,39 mmol, 1,0 Eq), HATU (792 mg, 2,08 mmol, 1,5 Eq), DIEA (540 mg, 4,18 mmol, 3,0 Eq) y NH<sub>4</sub>Cl (110 mg, 2,06 mmol, 1,5 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 30 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado el compuesto del título (300 mg, 75 %) en forma de un sólido blanco.

30

Etapa 5: Preparación de 3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

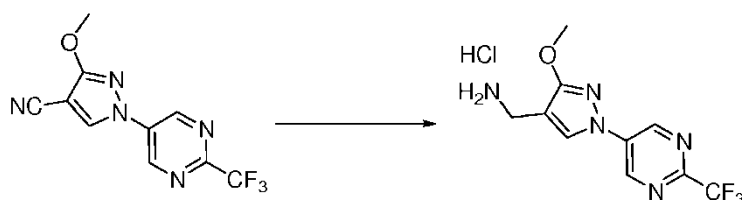


35

Una mezcla de 3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 1,05 mmol, 1,00 Eq), piridina (347 mg, 4,39 mmol, 4,00 Eq) y Tf<sub>2</sub>O (620 mg, 2,20 mmol, 2,00 Eq) en diclorometano (30 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 30 ml de agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título 170 mg (60 %) en forma de un sólido marrón.

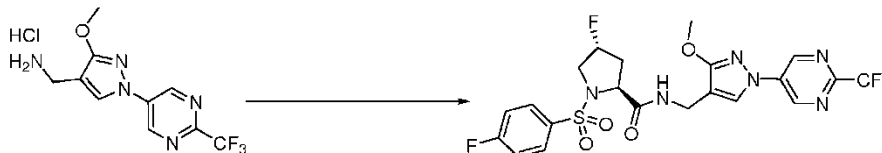
40

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (3-metoxi-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)metanamina



En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con atmósfera inerte de H<sub>2</sub> se introdujo 3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (170 mg, 0,63 mmol, 1,00 Eq), metanol (30 ml), cloruro de hidrógeno (0,5 ml, 13,71 mmol, 1,00 Eq) y paladio sobre carbono (40 mg, 0,38 mmol, 1,00 Eq). Después de 30 min a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración. El líquido se concentró a vacío para dar el compuesto del título (120 mg, 70 %) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-[(3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1H-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida



10

Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (253 mg, 0,87 mmol, 1,50 Eq), HATU (330 mg, 0,87 mmol, 1,50 Eq) y DIEA (224 mg, 1,73 mmol, 3,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se le añadió clorhidrato de (3-metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1H-pirazol-4-il)metanamina (160 mg, 0,59 mmol, 1,0 Eq). La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 20 mg (6 %) en forma de un sólido blanco

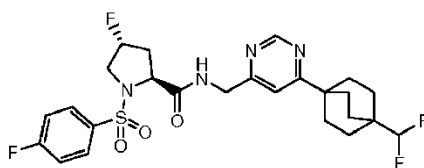
15

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97-7,79 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 5,24-5,11 (d, *J* = 52,4 Hz, 1H), 4,18-4,05 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 2H), 2,40-2,22 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 1H).

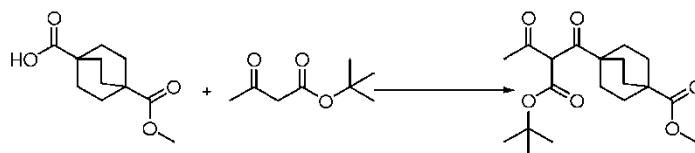
20

**Ejemplo 133: Preparación de (2S,4R)-N-[[6-[4-(difluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

25



Etapa 1: Preparación de 4-[2-acetil-3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropanoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



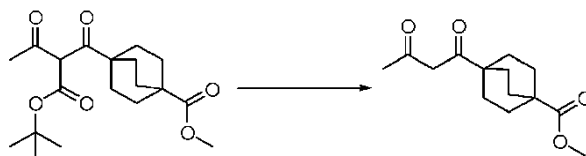
30

Se le añadió PrMgBr (71 ml, 575,75 mmol, 1M en THF, 1,50 Eq) gota a gota a una solución de 3-oxobutanoato de *terc*-butilo (11,2 g, 70,80 mmol, 1,50 Eq) en tetrahidrofurano (150 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h a 0 °C se preparó el cloruro sometiendo a reflujo ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (10 g, 47,12 mmol, 1,00 Eq) en cloruro de tionilo (50 ml) durante 3 h en 50 ml de THF a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (10 g, en bruto) en forma de un aceite amarillo.

35

Etapa 2: Preparación de 4-(3-oxobutanoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

40

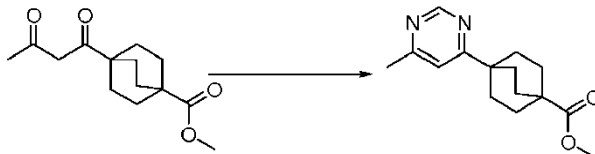


Una solución de 4-[2-acetil-3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropanoil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (10 g, 28,38 mmol, 1,00 Eq) y 2.2.2-trifluoroacetaldehído (20 ml) en DCM (100 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 8-9 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El

45

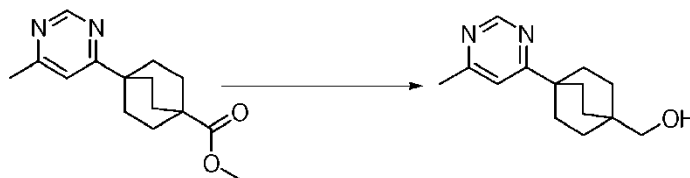
residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (4,8 g, 67 %) en forma de un sólido amarillo claro.

5 Etapa 3: Preparación de 4-(6-metilpirimidin-4-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



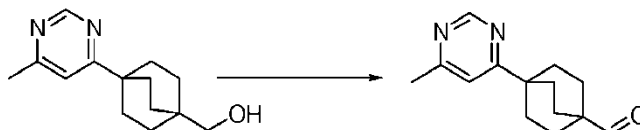
10 Una solución de 4-(3-oxobutanoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (4,8 g, 19,02 mmol, 1,00 Eq) en formamida (50 ml) se irradió con microondas durante 3 h a 180 °C en 5 lotes. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para dar el compuesto del título (1,5 g, 30 %) en forma de un sólido amarillo claro.

15 Etapa 4: Preparación de [4-(6-metilpirimidin-4-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il]metanol



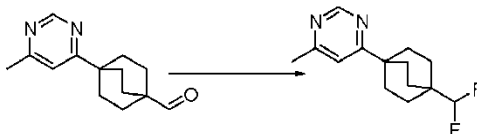
20 Se le añadió DIBAL-H (17 ml, 119,53 mmol, 1 M en hexanos, 3,00 Eq) gota a gota a una solución de 4-(6-metilpirimidin-4-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,76 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (150 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 3 h a -78 °C. Después, la reacción se inactivó con hidróxido de sodio (1 N). Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,1 g, 82 %) en forma de un sólido blanco.

25 Etapa 5: Preparación de 4-(6-metilpirimidin-4-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldehído



30 Una mezcla de [4-(6-metilpirimidin-4-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il]metanol (1,1 g, 4,73 mmol, 1,00 Eq) y DMP (2,0 g, 4,72 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (150 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (875 mg, 80 %) en forma de un sólido amarillo claro.

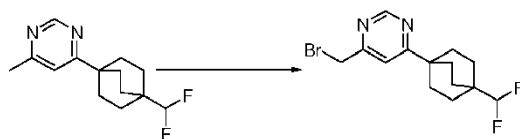
35 Etapa 6: Preparación de 4-[4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il]-6-metilpirimidina



40 Se le añadió DAST (8,67 g, 37,86 mmol, 10,00 Eq) gota a gota a una solución de 4-(6-metilpirimidin-4-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldehído (875 mg, 3,80 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (200 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para dar el compuesto del título (750 mg, 78 %) en forma de un sólido amarillo claro.

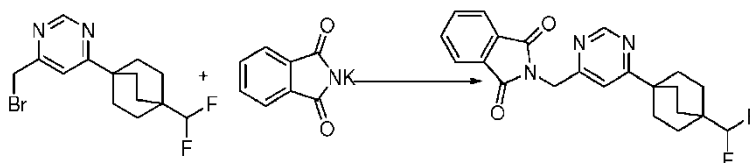
45 Etapa 7: Preparación de 4-(bromometil)-6-[4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il]pirimidina





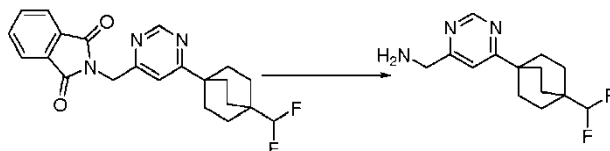
5 Se le añadió BPO (152 mg, 0,59 mmol, 0,20 Eq) en porciones a una mezcla de 4-[4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il]-6-metilpirimidina (750 mg, 2,97 mmol, 1,00 Eq) y NBS (530 mg, 2,98 mmol, 1,00 Eq) en CCl<sub>4</sub> (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a 80 °C. Después de 6 h a 80 °C la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (750 mg, en bruto) en forma de un aceite amarillo.

10 Etapa 8: Preparación de 2-([6-[4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il]pirimidin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona



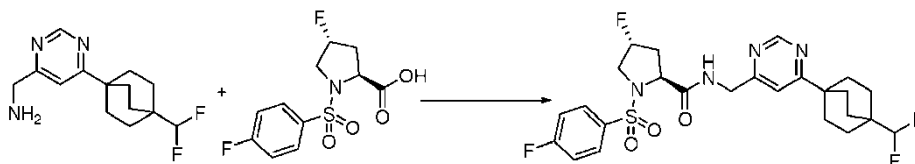
15 Una mezcla de 4-(bromometil)-6-[4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il]pirimidina (550 mg, 1,66 mmol, 1,00 Eq) y 2-potasio-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (307 mg, 1,66 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 9: Preparación de [6-[4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il]pirimidin-4-il]metanamina



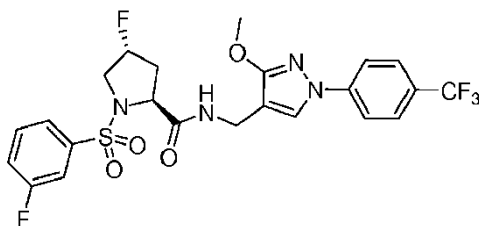
25 Una mezcla de 2-([6-[4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il]pirimidin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (180 mg, 0,45 mmol, 1,00 Eq) e hidrato de hidrazina (227 mg, 4,53 mmol, 10,00 Eq) en metanol (10 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (100 mg, 83 %) en forma de un sólido amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 10: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[6-[4-(difluorometil)-1-biciclo[2.2.2]octanil]pirimidin-4-il]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida



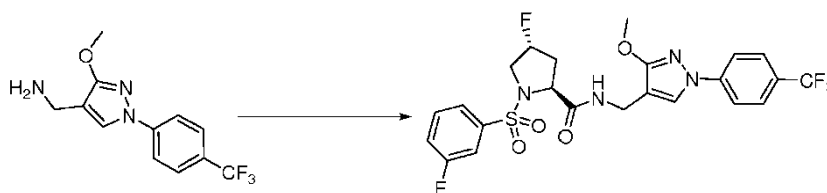
35 Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (218 mg, 0,75 mmol, 2,00 Eq), DIEA (145 mg, 1,12 mmol, 3,00 Eq), HATU (285 mg, 0,75 mmol, 2,00 Eq) y [6-[4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il]pirimidin-4-il]metanamina (100 mg, 0,37 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (38,7 mg, 19 %) en forma de un sólido blanco.

45 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 5,67-5,29 (t, *J* = 56,9 Hz, 1H), 5,23-5,05 (d, *J* = 52,2 Hz, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 2,52-2,11 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 6H), 1,68-1,63 (m, 6H).

**Ejemplo 134: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(3-fluorobenceno)sulfonyl]-N-[(3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

5

Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(3-fluorobenceno)sulfonyl]-N-[(3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida



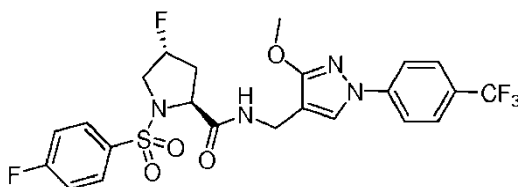
10

Una mezcla de ácido (1S,4R)-4-fluoro-2-[(3-fluorobenceno)sulfonyl]ciclopentano-1-carboxílico (384 mg, 1,32 mmol, 1,50 Eq), HATU (501 mg, 1,32 mmol, 1,50 Eq), DIEA (227 mg, 1,76 mmol, 2,00 Eq) y [3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metanamina (240 mg, 0,88 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60,4 mg, 13 %) en forma de un sólido amarillo claro.

15

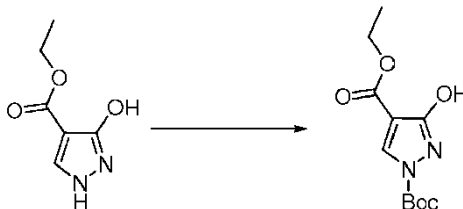
20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,62-8,61 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88-7,54 (m, 8H), 5,25-5,12 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,21-4,05 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,54 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,15-1,95 (m, 1H).

**Ejemplo 135: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-[(3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

25

Etapa 1: Preparación de 3-hidroxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 4 etilo

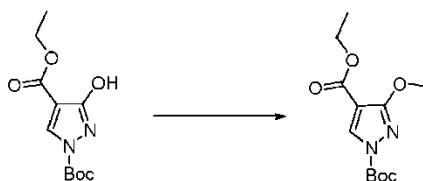


30

Una mezcla de 3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (15 g, 96,07 mmol, 1,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (587 mg, 4,80 mmol, 0,05 Eq), trietilamina (29 g, 286,59 mmol, 3,00 Eq) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (42 g, 192,4 mmol, 2,0 Eq) en tetrahidrofurano (180 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (20 g, 81 %) en forma de un sólido blanco.

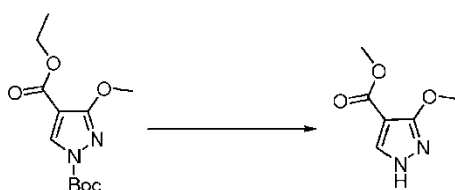
35

Etapa 2: Preparación de 3-metoxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 4 etilo



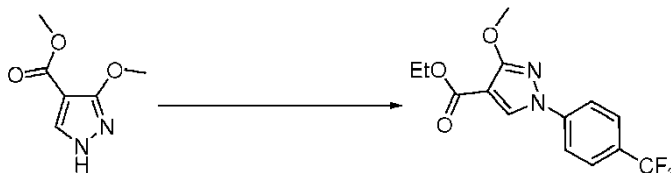
5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 3-hidroxi-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4 etilo (1,8 g, 7,02 mmol, 1,00 Eq), CH<sub>3</sub>CN (60 ml, 1,14 mol, 100,00 Eq) y carbonato de potasio (3,86 g, 27,93 mmol, 4,00 Eq). Se le añadió yodometano (3,0 g, 21,14 mmol, 3,0 Eq) gota a gota a 0 °C. Después de 3 h a temperatura ambiente el sólido se separó por filtración. El líquido se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (600 mg, 32 %) en forma de un aceite incoloro.

10 Etapa 3: Preparación de 3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



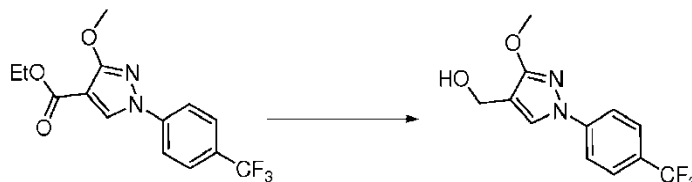
15 Una mezcla de 3-metoxi-1*H*-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4 etilo (16 g, 59,20 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de agua y el valor de pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (7 g, 69 %) en forma de un aceite marrón.

20 Etapa 4: Preparación de 3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



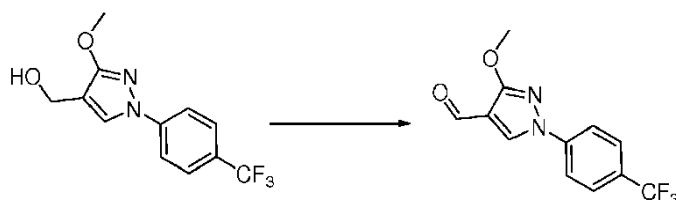
25 Una mezcla de CuI (95 mg, 0,50 mmol, 0,10 Eq), L-prolina (115 mg, 1,00 mmol, 0,20 Eq), carbonato de potasio (1,38 g, 9,99 mmol, 2,00 Eq), 3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (850 mg, 5,00 mmol, 1,00 Eq) y 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (2,04 g, 7,50 mmol, 1,50 Eq) en DMSO (10 ml) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,06 g, 68 %) en forma de un sólido blanco.

30 Etapa 5: Preparación de [3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metanol



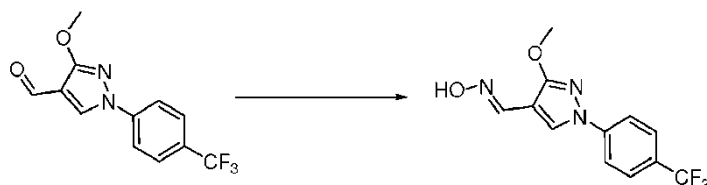
35 Se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (385 mg, 10,14 mmol, 3,0 Eq) en lotes a una solución de 3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,06 g, 3,37 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 0 °C, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (800 mg, 87 %) en forma de un sólido amarillo claro.

40 Etapa 6: Preparación de 3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído



Una solución de [3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metanol (580 mg, 2,13 mmol, 1,00 Eq) y PCC (916 mg, 4,25 mmol, 2,0 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (500 mg, 87 %) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 7: Preparación de (*E*)-*N*-([3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metiliden)hidroxilamina

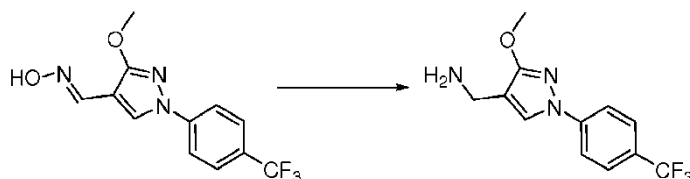


10

Una mezcla de 3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (500 mg, 1,85 mmol, 1,00 Eq), clorhidrato de hidroxilamina (383 mg, 5,51 mmol, 3,00 Eq) y acetato de sodio (759 mg, 9,25 mmol, 5,00 Eq) en etanol (20 ml) se agitó durante 40 min a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (520 mg, 99 %) en forma de un sólido amarillo.

15

Etapa 8: Preparación de [3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina

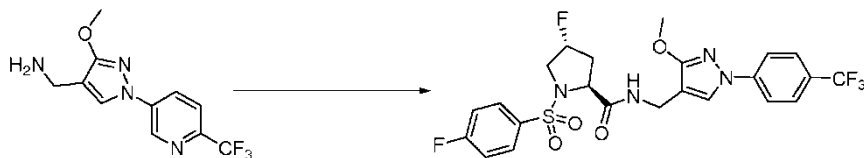


20

En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con atmósfera de H<sub>2</sub> se introdujo Ni Raney (50 mg, 0,58 mmol, 1,00 Eq), metanol (10 ml) y (*E*)-*N*-([3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metiliden)hidroxilamina (520 mg, 1,82 mmol, 1,00 Eq). Después de 30 min a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración. El líquido se concentró a vacío para dar el compuesto del título (480 mg) en forma de un sólido verdoso.

25

Etapa 9: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-([3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida



30

Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (384 mg, 1,32 mmol, 1,50 Eq), HATU (501 mg, 1,32 mmol, 1,50 Eq), DIEA (227 mg, 1,76 mmol, 2,00 Eq) y [3-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina (240 mg, 0,88 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 20 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (53,8 mg, 11 %) en forma de un sólido blanco.

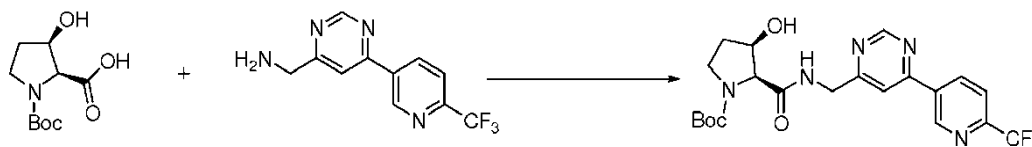
35

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61-8,58 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 4H), 7,47-7,42 (m, 2H), 5,24-5,11 (d, *J* = 52,8 Hz, 1H), 4,16-4,05 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,68-3,55 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 1H).

40

**Ejemplo 136: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-[(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

Etapa 1: Preparación de (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.



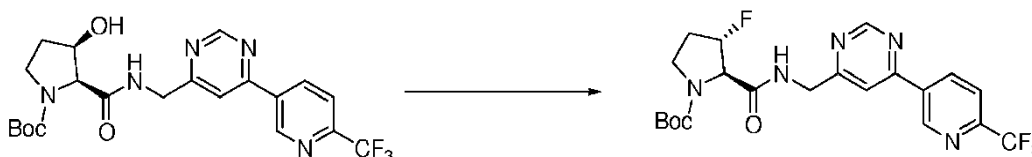
5

Una mezcla de ácido (2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,86 mmol, 1,00 Eq), DMF (10 ml), HATU (493,6 mg, 1,30 mmol, 1,50 Eq), DIEA (446,9 mg, 3,46 mmol, 4,00 Eq), clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (302,3 mg, 1,04 mmol, 1,20 Eq) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó añadiendo agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título 400 mg (99 %) en forma de un aceite naranja.

10

Etapa 2: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.

15

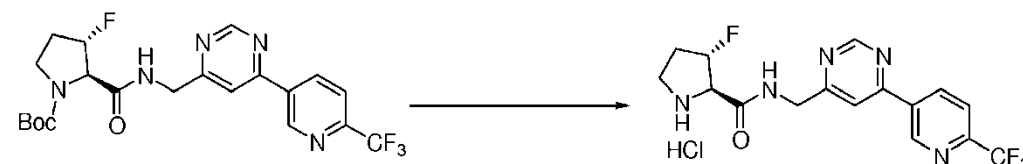


20

Se le añadió DAST (204 mg, 0,89 mmol, 3,00 Eq) gota a gota a una solución de (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,43 mmol, 1,00 Eq) en 10 ml de DCM a 0 °C. La solución resultante se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente, se inactivó añadiendo agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1) para dar el compuesto del título 85 mg (42 %) en forma de un sólido naranja.

25

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

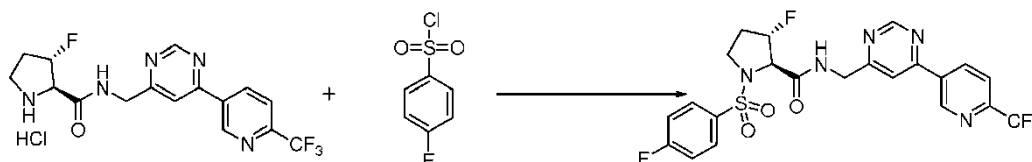


30

Una mezcla de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,18 mmol, 1,00 Eq), HCl en dioxano (10 ml, 1 mol/l) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título 70 mg (95 %) en forma de un sólido naranja.

35

Etapa 4: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfoil]-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



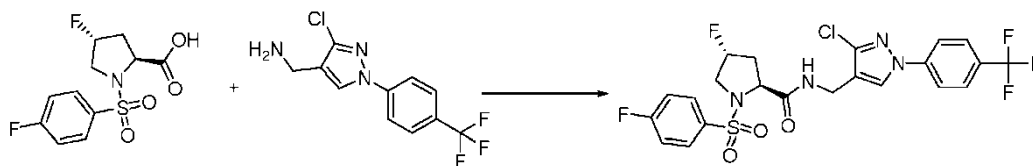
40

Una mezcla de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (70 mg, 0,17 mmol, 1,00 Eq), TEA (51,5 mg, 0,51 mmol, 3,00 Eq), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfoil (39,6 mg, 0,20 mmol, 1,10 Eq), 4-dimetilaminopiridina (2,1 mg, 0,02 mmol, 0,10 Eq) en DCM (3 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título 40 mg (44 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H),

45

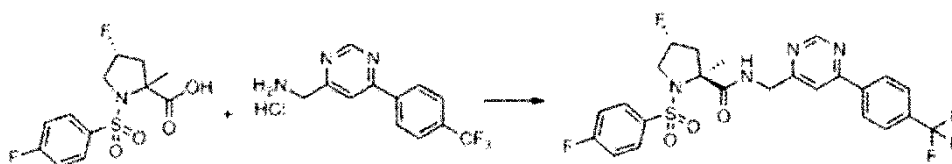
7,94-7,91 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,31-7,27 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 5,38-5,26 (d,  $J = 48$  Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,43-4,38 (d,  $J = 22,4$  Hz, 1H), 3,86-3,81 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 2H).

5 **Ejemplo 137: Preparación de (2S,4R)-N-[[3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



10 Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,34 mmol), DMF (2 ml), DIPEA (132 mg, 1,02 mmol), HATU (194 mg, 0,51 mmol) y [3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metanamina (187 mg, 0,68 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (38 mg, 20 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,00-7,79 (m, 6H), 7,42-7,31 (m, 2H), 5,14 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,87-3,69 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H).

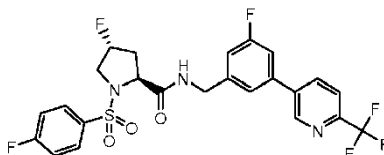
15 **Ejemplo 138: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



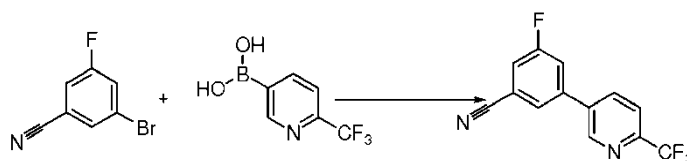
20 Una mezcla de ácido (4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (125 mg, 0,41 mmol), DMF (4 ml), HATU (234 mg, 0,62 mmol), DIPEA (212 mg, 1,64 mmol) y clorhidrato de [6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il]metanamina (106 mg, 0,37 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (6:4).

25 El isómero de elución más rápida (24,8 mg) se asignó por SAR de potencia a (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,19 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,32 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,30 (d,  $J = 51,9$  Hz, 1H), 4,71-4,51 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,82 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 2,72-2,34 (m, 2H), 1,82 (s, 3H).

30 **Ejemplo 139: (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



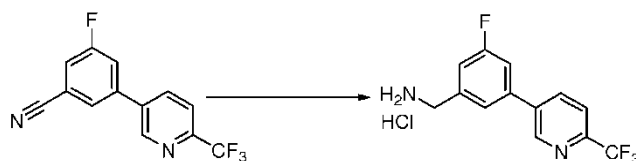
35 Etapa 1: Preparación de 3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzonitrilo



40 Una mezcla de 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (10 g, 50,00 mmol, 1,00 Eq), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (9,6 g, 50,28 mmol, 1,00 Eq), carbonato de potasio (27,6 g, 199,70 mmol, 4,00 Eq) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (3,67 g, 5,02 mmol, 0,10 Eq) en dioxano (400 ml)/agua(80 ml) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (10:100) para dar el compuesto del título (11,4 g, 86 %) en forma de un sólido amarillo claro.

45

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de [3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metanamina

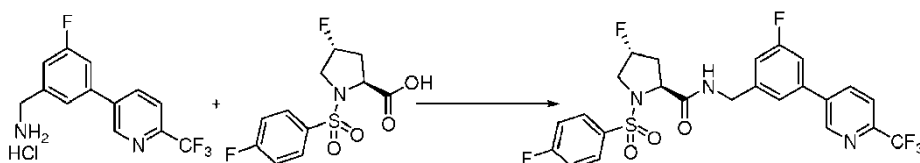


5

Una mezcla de 3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzonitrilo (3 g, 11,27 mmol, 1,00 Eq), paladio sobre carbono (1 g, 9,40 mmol, 0,80 Eq) y HCl concentrado (10 ml) en metanol (200 ml)/tetrahidrofurano (100 ml) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (4 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

10

Etapa 3: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida



15

Una mezcla de clorhidrato de [3-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metanamina (8 g, 26,09 mmol, 1,00 Eq), ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (7,6 g, 26,09 mmol, 1,00 Eq), DIEA (34 g, 263,07 mmol, 10,10 Eq) y HATU (14,8 g, 38,92 mmol, 1,50 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (30:100) para dar el compuesto del título (2,7672 g, 20 %) en forma de un sólido blanco.

20

25

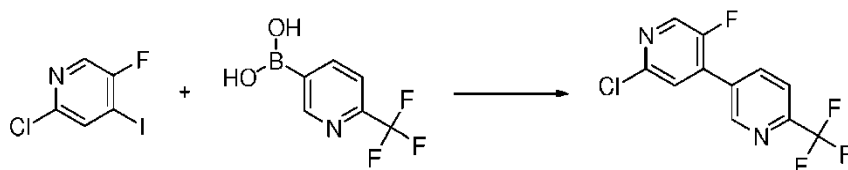
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,95-8,91 (m, 1H), 8,43-8,40 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 5,28-5,11 (m, 1H), 4,55-4,54 (m, 2H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H).

30

**Ejemplo 140: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.**

35

Etapa 1: Preparación de 2'-cloro-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina

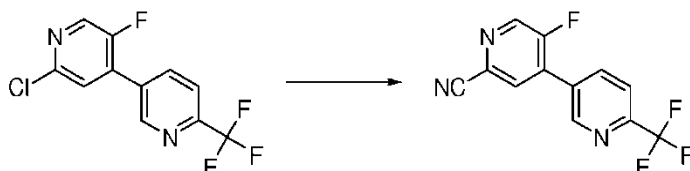


40

Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (2,57 g, 9,98 mmol), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (2,00 g, 10,48 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (407,63 mg, 0,50 mmol), carbonato de sodio (2,12 g, 20,00 mmol) en agua (10 ml) y tolueno (25 ml) se agitó durante toda la noche a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (2,31 g) en forma de un aceite incoloro.

45

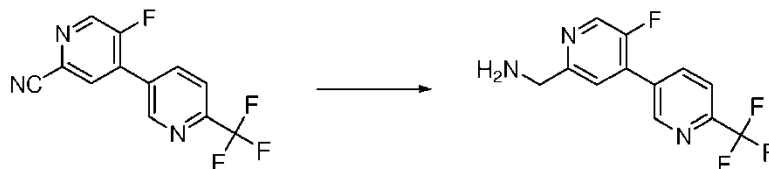
Etapa 2: Preparación de 5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carbonitrilo



50

Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina (1 g, 3,62 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (187 mg, 0,18 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (254 mg, 2,16 mmol), DPPF (200 mg, 0,36 mmol) y Zn (24 mg, 0,37 mmol) en DMA (10 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (860 mg) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3: Preparación de (5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il)metanamina

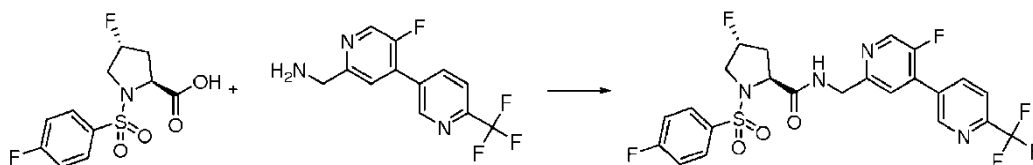


10

Una mezcla de 5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (250 mg, 0,94 mmol), Ni Raney (100 mg, 1,17 mmol) en metanol (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (250 mg) en forma de un aceite marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.



20

Una mezcla de [5-fluoro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (141 mg, 0,52 mmol), HATU (231 mg, 0,61 mmol), DIPEA (157 mg, 1,21 mmol), ácido (3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-3-carboxílico (110 mg, 0,38 mmol) en DMF (5 ml) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32,4 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 8,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 5,16 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 4,74-4,56 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 1H).

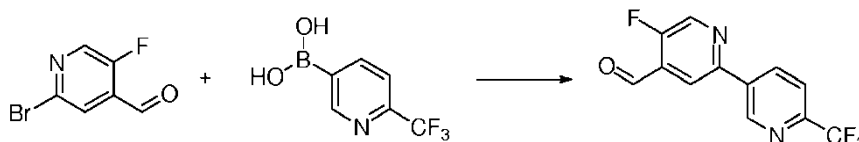
25

30

**Ejemplo 141: Preparación de (2*S*, 4*R*)-4-fluoro-*N*-((5'-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.**

Etapa 1: Preparación de 5-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-4-carbaldehído

35

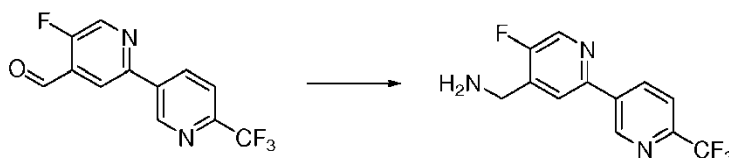


Una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina-4-carbaldehído (300 mg, 1,47 mmol), ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (420 mg, 2,20 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mg, 0,07 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,44 g, 0,09 mmol) en agua (2 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se agitó toda la noche a 90 °C en un baño de aceite en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se separó. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (12:88) para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

40

Etapa 2: Preparación de (5'-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metanamina

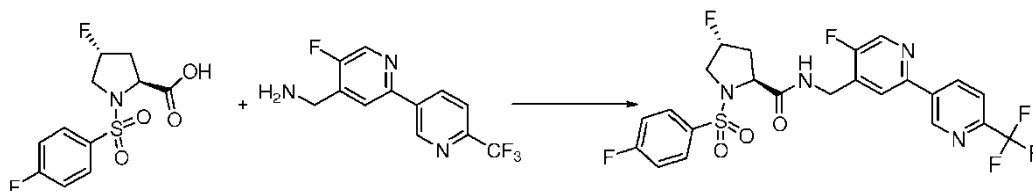
45





Una mezcla de 5-fluoro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-4-carbaldehído (363 mg, 1,34 mmol),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (187 mg, 2,69 mmol) en etanol (15 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. Después, se le añadió HCl concentrado (0,08 ml, 36 %), Pd/C (300 mg, 10 %) y la mezcla de reacción se agitó durante 50 min a 25 °C en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se ajustó a pH ~7-8 con  $\text{NaHCO}_3$  5 N, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (300 mg) en forma de un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

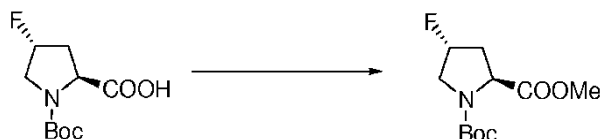
Etapa 3: Preparación de (2*S*, 4*R*)-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-6'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-4-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.



Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (129 mg, 0,44 mmol), HATU (169 mg, 0,44 mmol), DIPEA (143 mg, 1,11 mmol), [5-fluoro-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metanamina (100 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (6:4). El producto en bruto se recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (67 mg) en forma de un sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,16 (d,  $J = 54$  Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,32-2,06 (m, 1H).

**Ejemplo 142: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

Etapa 1: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo



Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (2 g, 8,57 mmol), carbonato de potasio (5,9 g, 42,69 mmol), THF (80 ml) y  $\text{CH}_3\text{I}$  (6,1 g, 42,98 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (800 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Preparación de (4*R*)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo



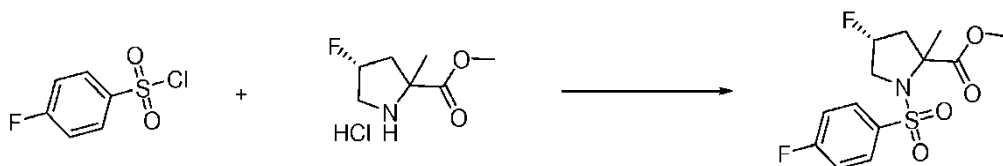
A una solución 1 M de LiHMDS (4,85 ml, 4,85 mmol) se le añadió gota a gota a una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (400 mg, 1,62 mmol) en THF (20 ml) con agitación a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. A esto se le añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (690 mg, 4,86 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (360 mg, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de ácido 4*R*-4-fluoro-2-metilpirrolidina-2-carboxílico



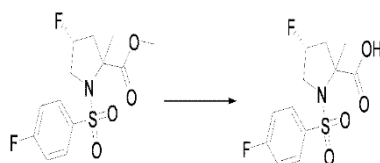
Una mezcla de (4*R*)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (360 mg, 1,38 mmol) y HCl en dioxano (10 ml, 1 mol/l) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto (315 mg) en forma de un sólido amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo



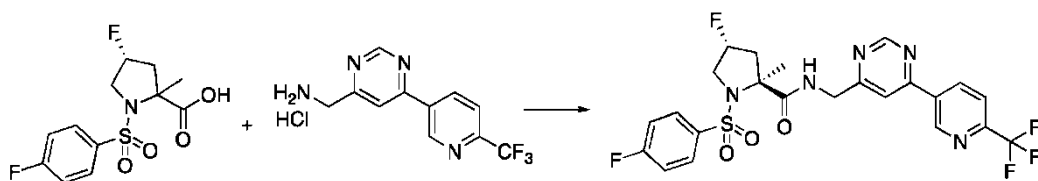
Una mezcla de clorhidrato de 4*R*-4-fluoro-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (315 mg, 1,60 mmol), trietilamina (485 mg, 4,80 mmol), diclorometano (20 ml) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (310 mg, 1,60 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:4) para dar el compuesto del título (380 mg) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de ácido (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico



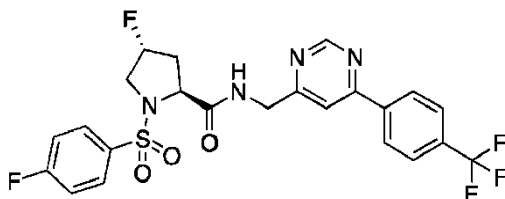
Una mezcla de (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (380 mg, 1,19 mmol), LiOH (58 mg, 2,42 mmol), metanol (8 ml), agua (2 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua, se extrajo con éter. Las capas acuosas se acidificaron con HCl 3 N (pH 2-3), se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título (260 mg, 72 %) en forma de un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 6: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de ácido (4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (125 mg, 0,41 mmol), DMF (4 ml), HATU (228 mg, 0,60 mmol), DIPEA (206 mg, 1,59 mmol) y clorhidrato de [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (104 mg, 0,36 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1 a 2:1).

El isómero de elución más lenta (72,7 mg) se asignó por SAR de potencia a (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,50 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 3H), 7,37 (t, *J* = 17,4 Hz, 2H), 5,26 (d, *J* = 51 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,33-2,14 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

**Ejemplo 143: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

5

El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 198, etapa 1, usando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metanamina (obtenida siguiendo el ejemplo 145, etapas 1, 2, 3 y desprotonación estándar de la sal HCl) y el ejemplo 198, etapas 2 y 3 (107 mg): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 9,11 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,21 (d, *J* = 52,4 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,78-3,59 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 1H).

10

**Ejemplo 144: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**

15

Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridina

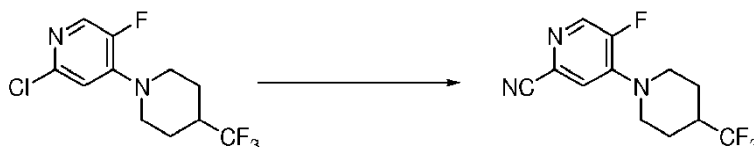


Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (1,5 g, 5,83 mmol), 4-(trifluorometil)piperidina (890 mg, 5,81 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (300 mg, 0,29 mmol), BINAP (360 mg, 0,58 mmol), *t*-BuONa (1,4 g, 14,57 mmol) en tolueno (15 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno y se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (960 mg) en forma de un sólido amarillo.

20

25

Etapa 2: Preparación de 5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)picolinonitrilo

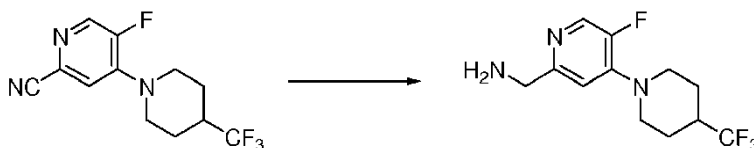


Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina (400 mg, 1,42 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (72 mg, 0,07 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (100 mg, 0,85 mmol), Dppf (80 mg, 0,14 mmol), Zn (8 mg, 0,12 mmol) en DMA (10 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 125 °C en atmósfera de nitrógeno y se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (350 mg) en forma de un sólido amarillo.

30

35

Etapa 3: Preparación de (5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metanamina

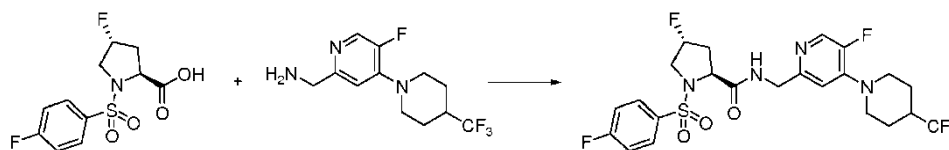


40

Una mezcla de 5-fluoro-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0,73 mmol), 10 % de Pd/C (50 mg), HCl conc. (0,25 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

45

Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida



5

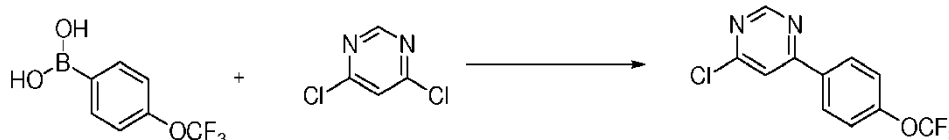
Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (315 mg, 1,08 mmol), HATU (410 mg, 1,08 mmol), DIEA (0,8 ml, 4,84 mmol), [5-fluoro-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]piridin-2-il]metanamina (250 mg, 0,90 mmol) en DMF (4 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#Waters 2767-1): Columna, X Bridge C18; fase móvil, fase móvil A: agua/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,05 %, fase móvil B: ACN = 30 % aumentando a ACN = 70 % en 10 min; detector, UV 254 nm para dar el compuesto del título (28,2 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,18-7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,21-5,07 (d, *J* = 52,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,04-4,01 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,00-2,94 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,94-1,91 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H).

15

**Ejemplo 145: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

Etapa 1: Preparación de 4-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina

20

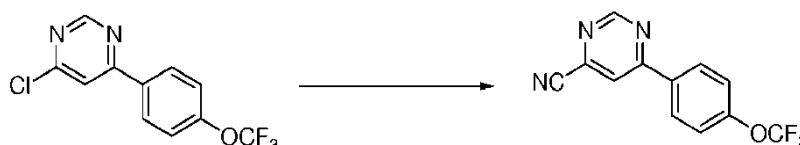


25

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (2,17 g, 14,57 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (1 g, 4,86 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (731 mg, 1,00 mmol), carbonato de potasio (5 g, 36,18 mmol), dioxano (40 ml) y agua (4 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/50) para dar el compuesto del título (1,1 g, 82 %) en forma de un sólido blanco.

30

Etapa 2: Preparación de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo

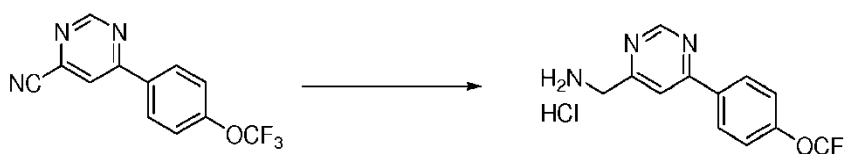


35

Una mezcla de 4-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina (820 mg, 2,99 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (421 mg, 3,58 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (347 mg, 0,30 mmol), DMF (6 ml) se agitó durante 9 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/50) para dar el compuesto del título (320 mg, 40 %) en forma de un sólido blanco.

40

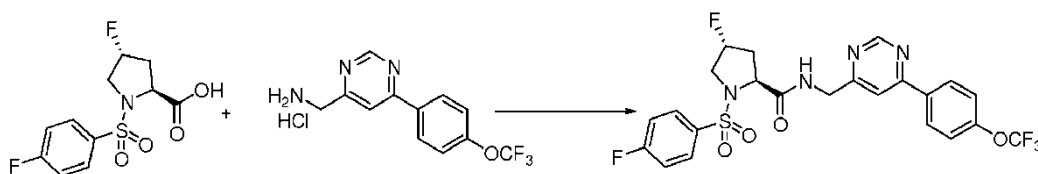
Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanamina



45

Una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo (160 mg, 0,60 mmol), etanol (10 ml), solución concentrada de HCl (0,02 ml), 10 % de paladio sobre carbono (100 mg) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto (200 mg) en forma de un sólido, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida



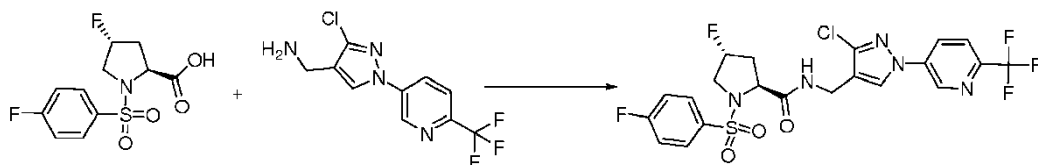
5

Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,51 mmol), DMF (4 ml), DIPEA (263 mg, 2,03 mmol), HATU (294 mg, 0,77 mmol) y [6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanamina (200 mg, 0,74 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (51 mg, 13 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 6H), 8,25 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 5,17 (d, *J* = 51,6 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 1H).

10

**Ejemplo 146: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[3-cloro-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

15

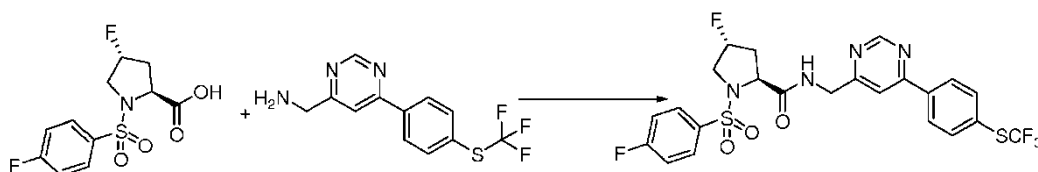


Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (48 mg, 0,16 mmol), DIPEA (63 mg, 0,49 mmol), DMF (3 ml), HATU (94 mg, 0,25 mmol) y [3-cloro-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina (46 mg, 0,17 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg, 44 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33-8,37 (m, 1H), 7,94-8,02 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H), 5,15 (d, *J* = 52,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,85-3,67 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,29-2,10 (m, 1H).

20

**Ejemplo 147: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(4-(trifluorometiltio)fenil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

25



Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (102 mg, 0,35 mmol), DMF (5 ml), DIPEA (136 mg, 1,05 mmol), HATU (200 mg, 0,53 mmol) y (6-[4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]pirimidin-4-il)metanamina (100 mg, 0,35 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (75,4 mg, 39 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,16 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,32 (dd, *J* = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 3,87-3,9 (m, 2H), 2,57-2,15 (m, 2H).

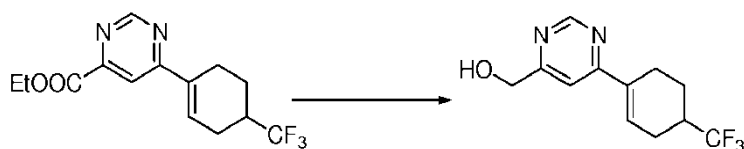
30

35

**Ejemplo 148: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-enil)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

40

Etapa 1: Preparación de [6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metanol

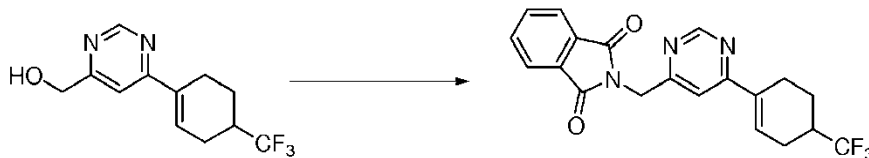


Se le añadió NaBH<sub>4</sub> (76 mg, 2,01 mmol) en porciones a una solución de 6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidina-4-carboxilato de etilo (300 mg, 1,00 mmol) en metanol (10 ml) con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a

45

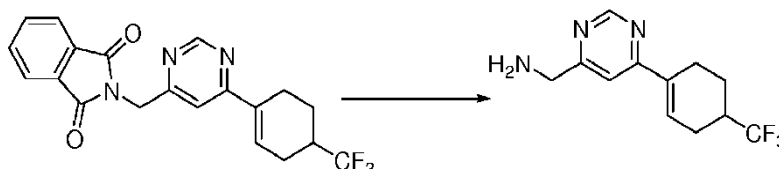
25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (254 mg) en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 2: Preparación de 2-([6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona



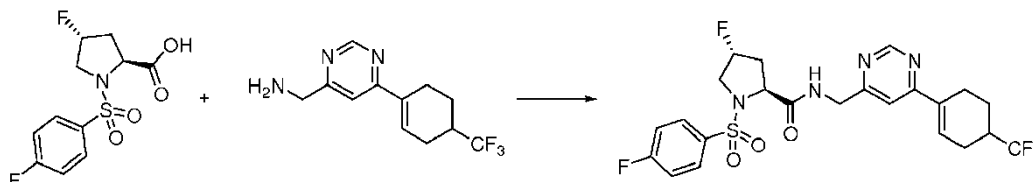
10 Se le añadió DIAD (235 mg, 1,16 mmol) gota a gota a una solución de [6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metanol (150 mg, 0,58 mmol), 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (94 mg, 0,64 mmol), PPh<sub>3</sub> (305 mg, 1,16 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C, después se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (425 mg) en forma de un sólido blanco.

15 Etapa 3: Preparación de [6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metanamina



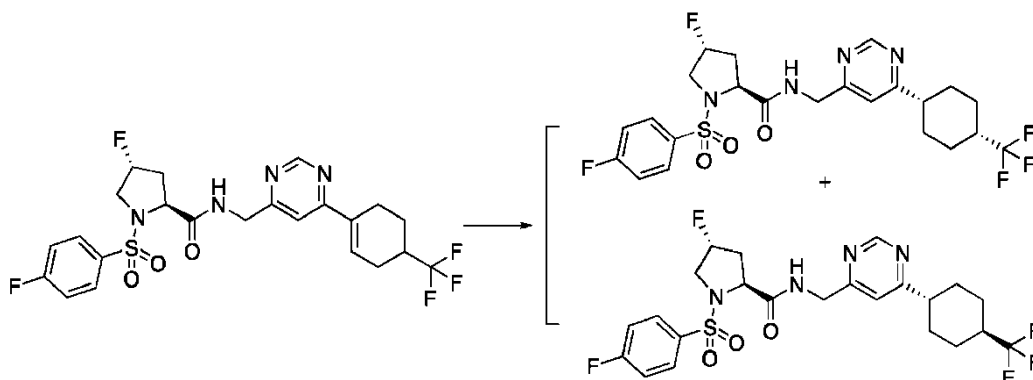
20 Una mezcla de 2-([6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (425 mg, 1,10 mmol), hidrato de hidrazina (80 %) (0,5 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante 3 h a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (210 mg) en forma de un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-([6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.



30 Una mezcla de [6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metanamina (284 mg, 1,10 mmol), HATU (465,8 mg, 1,23 mmol), DIPEA (317 mg, 2,45 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 10 min a 25 °C. Después se le añadió ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]pirrolidina-2-carboxílico (210 mg, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó toda la noche a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (120 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25,8 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,04 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 51 Hz, 1H), 4,88-4,86 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,31 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 4H), 2,32-2,14 (m, 3H), 1,67-1,61 (m, 1H).

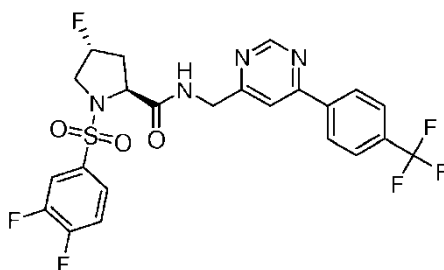
40 **Ejemplo 149: Preparación de ((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-([6-((1*r*, 4*S*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)pirimidin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-[4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (180 mg, 0,34 mmol), 10 % de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30 mg) en metanol (20 ml) se agitó durante 15 min a 25 °C en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (260 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar una mezcla de isómeros *cis/trans* (120 mg). Los isómeros se separaron por HPLC preparativa quiral eluyendo con Hex e IPA (retención 30,0 % de IPA en 20 min). El isómero de elución más rápida (33,6 mg) se denominó arbitrariamente isómero *trans* (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno) sulfonyl]-*N*-[[6-[(1*r*,4*S*)-4-(trifluorometil) ciclohexil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 5,16 (d, *J* = 54 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,32 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 6H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 2H).

El isómero de elución más lenta (18 mg) se denominó arbitrariamente isómero *cis* (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-[(1*s*,4*R*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,01 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 54 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 4,27 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,35-2,06 (m, 5H), 1,88-1,61 (m, 6H).

**Ejemplo 150: Preparación de (2*S*,4*R*)-1-(3,4-difluorofenilsulfonyl)-4-fluoro-*N*-((6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 198, etapa 1, usando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)metanamina y el ejemplo 198, etapas 2 y 3, usando cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonyl en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82-7,61 (m, 5H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 51,9 Hz, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 7,4Hz, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,94-3,69 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 1H).

**Ejemplo 151: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

Etapa 1: Preparación de 2-(ciclopropanocarbonil)-3-etoxiprop-2-enonitrilo



Una mezcla de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo (5,5 g, 50,40 mmol), (dietoximetoxi)etano (74,7 g, 504,05 mmol), anhídrido acético (60 ml, 634,74 mmol) se agitó durante 2 h a 150 °C. La mezcla se enfrió, se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (6 g, 72 %) en forma de un sólido amarillo claro.

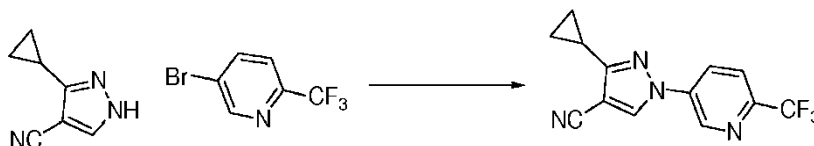
5

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo



10 Una mezcla de 2(ciclopropanocarbonil)-3-etoxiprop-2-enonitrilo (2 g, 12,11 mmol), hidrato de hidrazina (85 %) (6,1 g, 121,85 mmol) y etanol (20 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de tolueno para dar el compuesto del título (1 g, 62 %) en forma de un sólido amarillo.

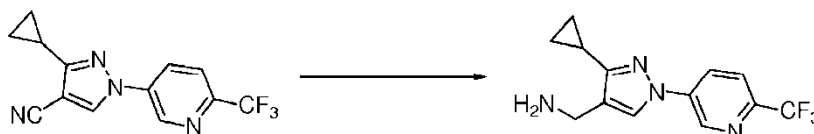
15 Etapa 3: Preparación de 3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo



20 Una mezcla de 3-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (1 g, 7,51 mmol), 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (2,88 g, 12,74 mmol), CuI (143 mg, 0,75 mmol), L-prolina (173 mg, 1,50 mmol), carbonato de potasio (2,28 g, 16,50 mmol) y DMSO (50 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (50/1) para dar el compuesto del título (1,1 g, 53 %) en forma de un sólido blanco.

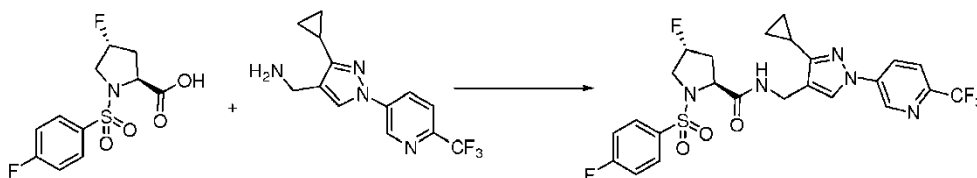
25

Etapa 4: Preparación de [3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina



30 Una mezcla de 3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (1 g, 3,59 mmol), metanol (50 ml) y Ni Raney (500 mg, 5,84 mmol) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 Etapa 5: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.



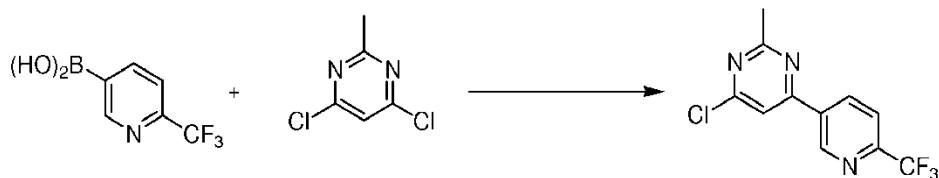
40 Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,27 mmol), DMF (5 ml), DIPEA (106,8 mg, 0,83 mmol), HATU (156,6 mg, 0,41 mmol) y 3-ciclopropil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-ilmetanamina (77,55 mg, 0,27 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, 33 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,14 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 5,27-5,10 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,18-1,94 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 4H).

45



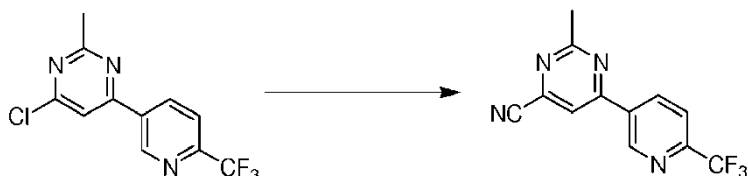
**Ejemplo 152: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((2-metil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

5 Etapa 1: Preparación de 4-cloro-2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina



10 Una mezcla de ácido 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (1 g, 6,13 mmol), [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (229 mg, 1,20 mmol), carbonato de potasio (2,07 g, 14,98 mmol), dioxano (50 ml), agua (2 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (320 mg, 0,44 mmol) se irradió con microondas durante 3 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (1,1 g, 66 %) en forma de un sólido blanco.

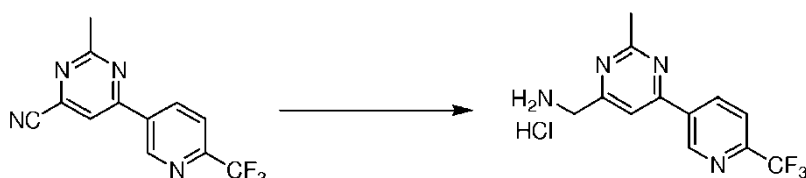
15 Etapa 2: Preparación de 2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina-4-carbonitrilo



20 Una mezcla de 4-cloro-2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina (300 mg, 1,10 mmol), DMF (5 ml), Zn(CN)<sub>2</sub> (128,7 mg, 1,10 mmol), dppf (60,9 mg, 0,11 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (113,9 mg, 0,11 mmol) se irradió con microondas durante 3 h a 120 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 veces), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (250 mg, 86 %) en forma de un sólido blanco.

25

Etapa 3: Preparación de cloruro de hidrógeno de [2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina

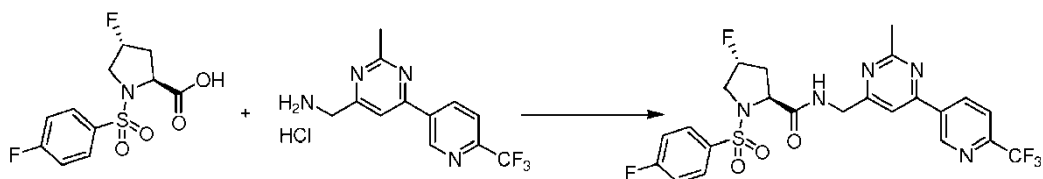


30

Una mezcla de 2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidina-4-carbonitrilo (250 mg, 0,94 mmol), etanol (20 ml), HCl concentrado (0,2 ml) y 10 % de paladio sobre carbono (200 mg) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto (200 mg) en forma de un sólido negro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35

Etapa 4: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((2-metil-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.

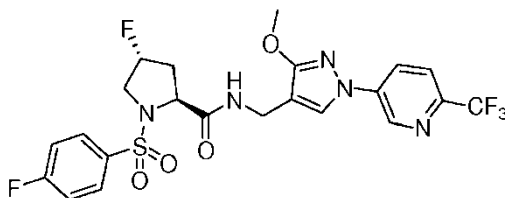


40

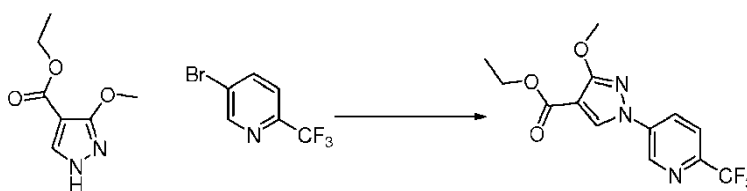
Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (107,7 mg, 0,37 mmol), DMF (5 ml), DIPEA (144,4 mg, 1,12 mmol), HATU (212,8 mg, 0,56 mmol) y cloruro de hidrógeno de [2-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (112 mg, 0,37 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32,9 mg, 16 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,46 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94-7,91 (m,

3H), 7,89 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,09 (d,  $J = 52,2$  Hz, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,96-3,62 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,34-1,52 (m, 1H).

5 **Ejemplo 153: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-[[3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida**

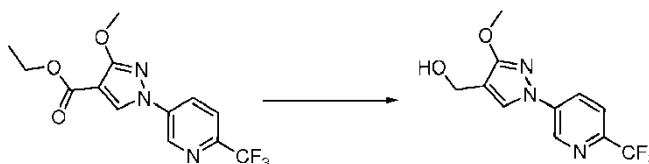


10 Etapa 1: Preparación de 3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



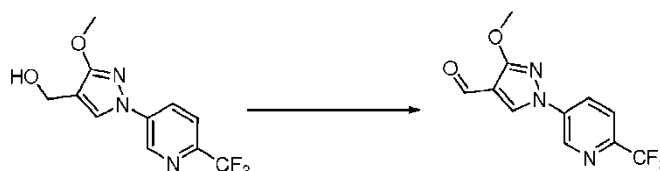
15 Una mezcla de CuI (122,93 mg, 0,65 mmol, 0,10 Eq), L-prolina (148,8 mg, 1,29 mmol, 0,20 Eq), carbonato de potasio (1,786 g, 12,92 mmol, 2,00 Eq), 3-metoxi-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,1 g, 6,46 mmol, 1,00 Eq) y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (2,185 g, 9,67 mmol, 1,50 Eq) en DMSO (60 ml) se agitó toda la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) para dar el compuesto del título (790 mg, 39 %) en forma de un sólido blanco.

20 Etapa 2: Preparación de [3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metano



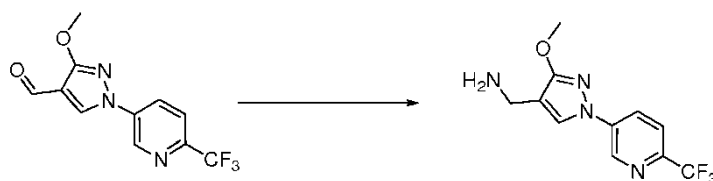
25 Se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (190,61 mg, 5,02 mmol, 1,50 Eq) en varios lotes a una solución de 3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (790 mg, 2,51 mmol, 1,00 Eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. La reacción después se inactivó con agua y los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:12) para dar el compuesto del título (462 mg, 67 %) en forma de un sólido amarillo.

30 Etapa 3: Preparación de 3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído



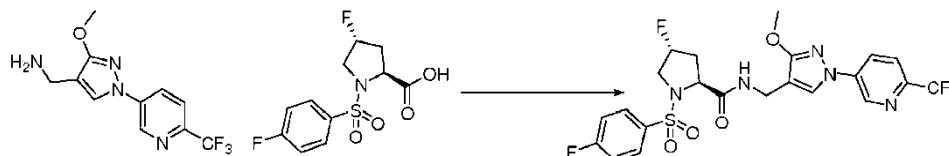
35 Una mezcla de [3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanol (460 mg, 1,68 mmol, 1,00 Eq) y PCC (714,43 mg, 3,31 mmol, 2,00 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:12) para dar el compuesto del título (283 mg, 62 %) en forma de un sólido amarillo claro.

40 Etapa 4: Preparación de [3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]metanamina



5 Una mezcla de 3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (450 mg, 1,66 mmol, 1,00 Eq), etanol (20 ml), agua (1 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (229,15 mg, 3,30 mmol, 2,00 Eq) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después el matraz se purgó y se mantuvo con H<sub>2</sub> (g). Se añadieron cloruro de hidrógeno concentrado (0,1 ml) y Pd/C (300 mg, 10 %) a la mezcla anterior. La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (280 mg, 62 %) en forma de un sólido gris.

Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-N-[(3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida

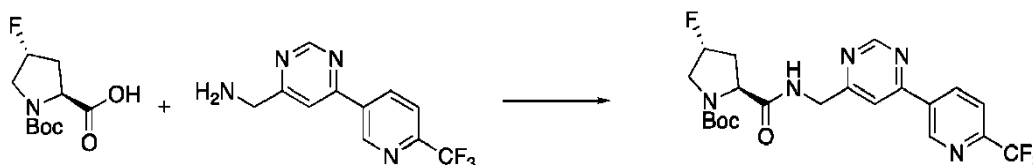


15 Una mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (64,13 mg, 0,22 mmol, 1,20 Eq), HATU (104,89 mg, 0,28 mmol, 1,50 Eq), DIEA (71,21 mg, 0,55 mmol, 3,00 Eq) y [3-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]metanamina (50 mg, 0,18 mmol, 1,00 Eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua. Los sólidos se recogieron por filtración. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (41,5 mg, 41 %) en forma de un sólido blanco.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57-8,51 (m, 2H), 8,02-7,88 (m, 6H), 7,47-7,41 (t, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 5H), 3,57-3,51 (t, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H).

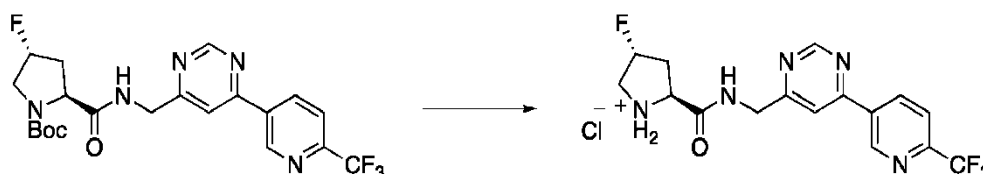
**Ejemplo 154: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

30 Etapa 1: (2S,4R)-4-fluoro-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



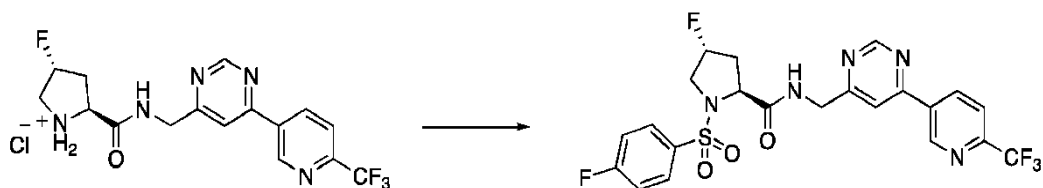
35 Se preparó (2S,4R)-4-fluoro-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 198, etapa 1, usando ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico.

40 Etapa 2: Cloruro de (2S,4R)-4-fluoro-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)pirrolidinio



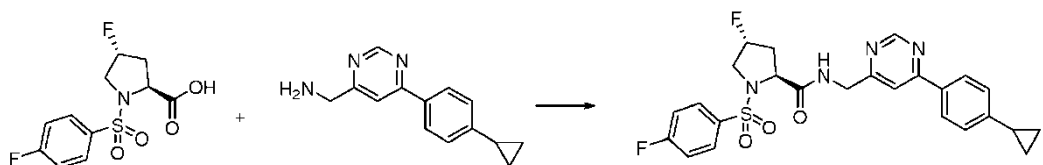
Se preparó (2S,4R)-4-fluoro-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 198, etapa 2.

Etapa 3: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida



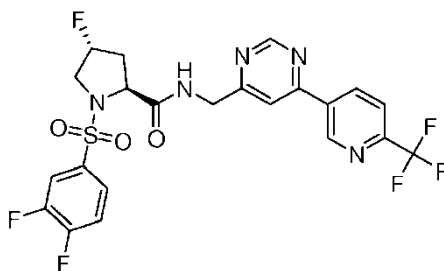
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 198, etapa 3 (29 mg): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,48 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,30 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 9,11 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,79 (dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,47 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,21 (d,  $J = 52,4$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 4,25 (dd,  $J = 9,8, 7,2$  Hz, 1H), 3,79-3,60 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,25-2,04 (m, 1H).

**Ejemplo 155: Preparación de (2*S*, 4*R*)-*N*-((6-(4-ciclopropilfenil)pirimidin-4-il)metil)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**



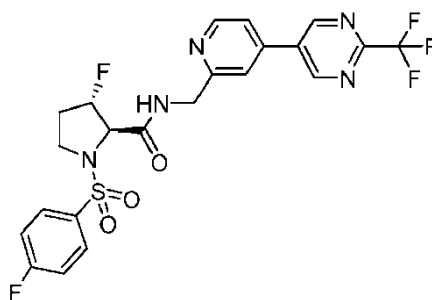
Una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxílico (155,2 mg, 0,53 mmol), HATU (253,3 mg, 0,67 mmol), DIPEA (172 mg, 1,33 mmol), [6-(4-ciclopropilfenil)pirimidin-4-il]metanamina (100 mg, 0,44 mmol) en DMF (5 ml) se agitó toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 veces) y se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32,4 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,94 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 5,06 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,48 (dd,  $J = 17,6$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 0,92-0,90 (m, 2H), 0,65-0,63 (m, 2H).

**Ejemplo 156: Preparación de (2*S*,4*R*)-1-(3,4-difluorofenilsulfonyl)-4-fluoro-*N*-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 198, etapa 1, usando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico y (6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanamina, el ejemplo 198, etapa 2, y el ejemplo 198, etapa 3, usando cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonyl en forma de un sólido amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,52 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,70 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83-7,68 (m, 3H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 5,11 (d,  $J = 51,6$  Hz, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,35 (t,  $J = 9$  Hz, 1H), 3,95-3,64 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,37-2,02 (m, 1H).

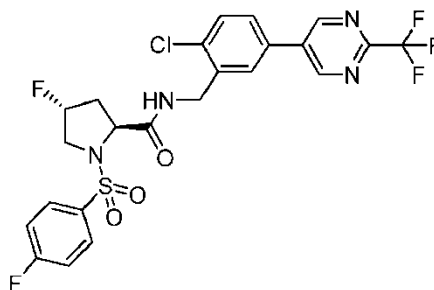
**Ejemplo 157: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-2-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 55.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,52-9,47 (s, 2H), 9,15-9,06 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,77-8,71 (dd,  $J = 4,8, 1,2$  Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 5,30-5,12 (m, 1H), 4,64-4,46 (m, 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,71-3,62 (ddd,  $J = 9,8, 5,6, 2,1$  Hz, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,29-2,05 (m, 2H)., CLEM (IES)  $m/z$ :528,2 [M+H]<sup>+</sup>

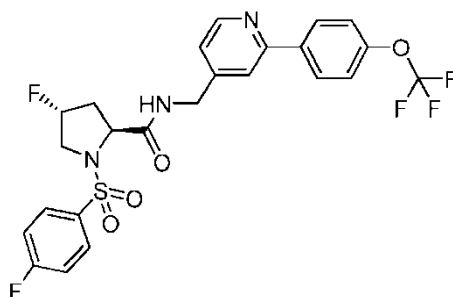
- 10 **Ejemplo 158: Preparación de (2S,4R)-N-[[2-cloro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**



La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,39-9,36 (s, 2H), 9,00-8,92 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 3H), 7,90-7,85 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 7,72-7,68 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 5,29-5,09 (d,  $J = 52,2$  Hz, 1H), 4,51-4,46 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 4,27-4,19 (dd,  $J = 10,0, 7,1$  Hz, 1H), 3,73-3,56 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :561,2 [M+H]<sup>+</sup>

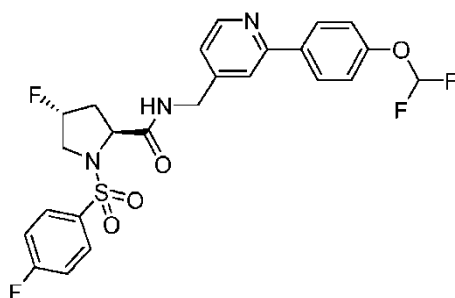
- 20 **Ejemplo 159: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



- 25 La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,98-8,91 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,64-8,59 (dd,  $J = 5,0, 0,8$  Hz, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,96-7,93 (dd,  $J = 1,6, 0,9$  Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 5H), 7,36-7,31 (dd,  $J = 5,0, 1,5$  Hz, 1H), 5,31-5,11 (d,  $J = 52,3$  Hz, 1H), 4,55-4,37 (m, 2H), 4,25-4,16 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,76-3,57 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :542,2 [M+H]<sup>+</sup>

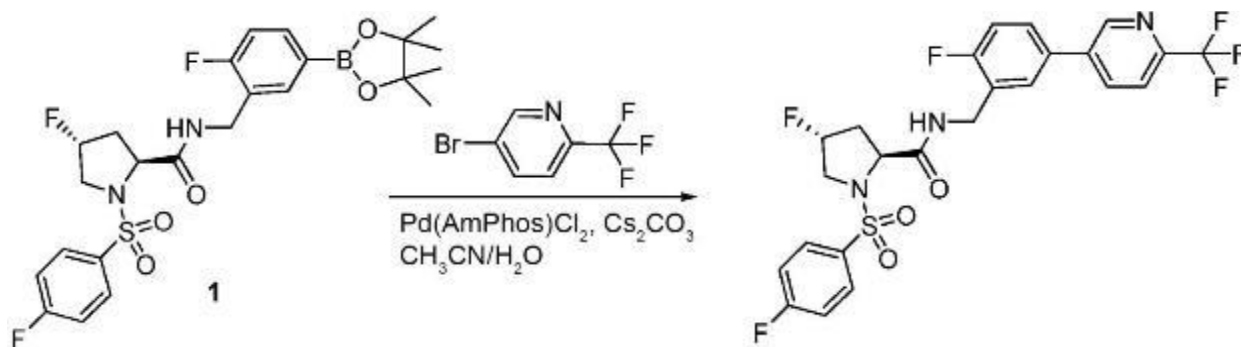
- 35 **Ejemplo 160: Preparación de (2S,4R)-N-[[2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**



La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,99-8,88 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,62-8,56 (dd,  $J = 5,0, 0,7$  Hz, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,94-7,89 (dd,  $J = 1,6, 0,8$  Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,45-7,13 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 5,31-5,10 (m, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,26-4,16 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,78-3,58 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,20-1,98 (dddd,  $J = 42,5, 13,7, 9,9, 3,4$  Hz, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :524,2 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Ejemplo 161: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-(2-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)encil)-1-(4-fluorofenil)sulfonylpirrolidina-2-carboxamida.**

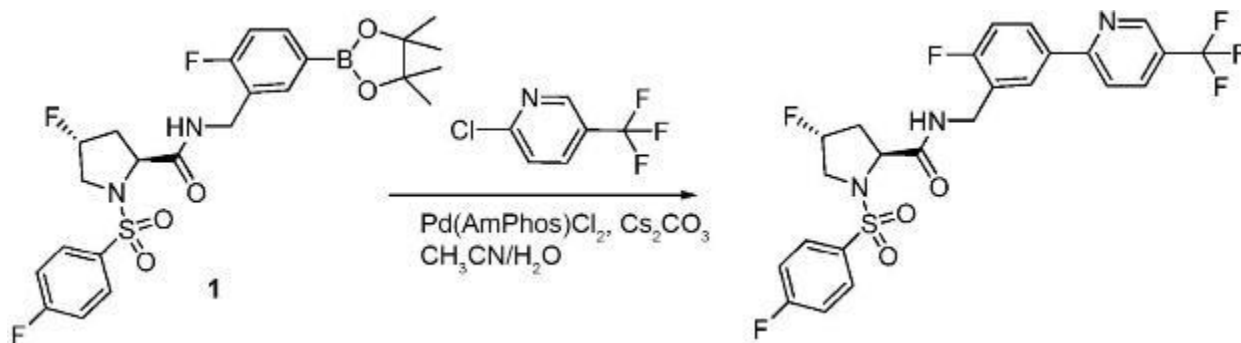


15 Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 163, etapa 2: El compuesto del título (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-fluoro-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]encil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (39 mg, 60 %) se preparó a partir de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]metil]pirrolidina-2-carboxamida 1 (62 mg, 0,12 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (37 mg, 0,17 mmol), carbonato de cesio 1 M en agua (0,16 ml, 0,16 mmol), Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,009 mmol) en acetonitrilo (1 ml). CL/EM (IES<sup>+</sup>):  $m/z$  544,2 (M+H).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,08 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,89 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,44-8,20 (m, 1H), 8,07-7,93 (m, 2H), 7,93-7,72 (m, 2H), 7,56-7,29 (m, 3H), 5,12 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 4,21 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,79-3,50 (m, 2H), 2,47-2,29 (m, 1H), 2,08 (dddd,  $J = 42,5, 13,8, 9,9, 3,4$  Hz, 1H).

25

**Ejemplo 162: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-(2-fluoro-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)encil)-1-(4-fluorofenil)sulfonylpirrolidina-2-carboxamida.**



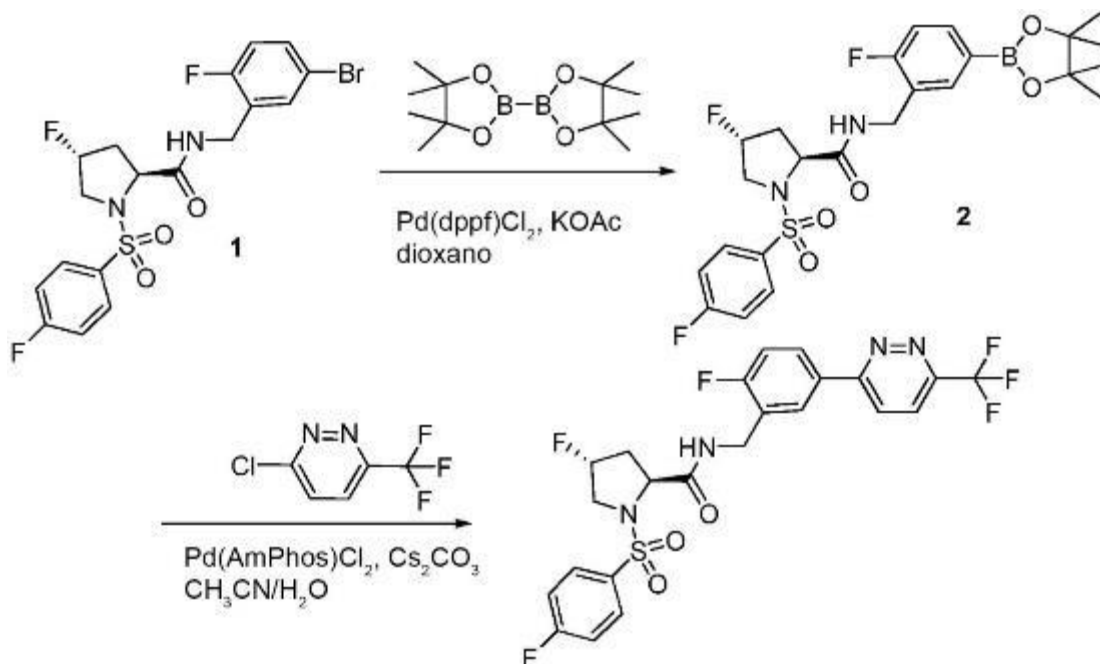
30

Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 163, etapa 2: El compuesto del título (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-fluoro-5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]encil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (15 mg, 14 %) se preparó a partir de (2S)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-N-[[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]metil]pirrolidina-2-carboxamida 1 (108 mg, 0,21 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (52 mg, 0,29 mmol),

carbonato de cesio 1 M en agua (0,6 ml, 0,6 mmol), Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,016 mmol) en acetonitrilo (1 ml). CL/EM (IES+): m/z 544,2 (M+H).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,02 (dq, *J* = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 8,87 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,28-8,11 (m, 3H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 9,8, 8,6 Hz, 1H), 5,37-5,04 (m, 1H), 4,55-4,37 (m, 2H), 4,30-4,13 (m, 1H), 3,81-3,49 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 1H), 2,08 (dddd, *J* = 42,1, 13,8, 9,8, 3,7 Hz, 1H).

**Ejemplo 163: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-(2-fluoro-5-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)encil)-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida 2

A un vial para microondas se le añadió (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida **1** (preparado siguiendo el mismo procedimiento del **ejemplo 177**, etapa 1-3) (1,2 g, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (210 mg, 0,25 mmol), bis(pinacolato)diboro (960 mg, 3,8 mmol), acetato de potasio (740 mg, 7,5 mmol) y dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 3 minutos y después se calentó a 85 °C en el microondas durante 16 horas. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con DCM, se filtró a través de una capa fina de celite y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto **2** (1,3, 100 %).

CL/EM (IES+): m/z 525,5 (M+H).

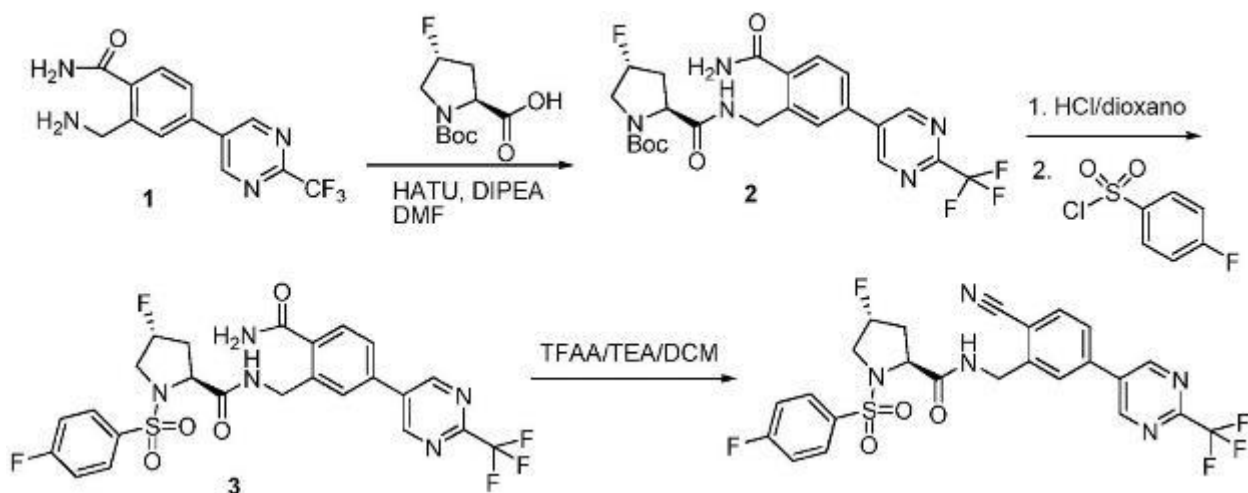
Etapa 2: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-fluoro-5-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

A un vial para microondas se le añadió (2*S*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida **2** (108 mg, 0,2059 mmol), 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (52,63 mg, 0,2883 mmol), carbonato de cesio 1 M en agua (0,6 ml, 0,6 mmol), acetonitrilo (0,8 ml) y Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (11,67 mg, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 3 minutos y después se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 minutos. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de una capa fina de celite, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (39 mg, 25 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM (IES+): m/z 545,2 (M+H).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,26 (ddd, *J* = 10,6, 5,8, 2,5 Hz, 2H), 8,04-7,89 (m, 2H), 7,56-7,32 (m, 3H), 5,35-5,02 (m, 1H), 4,62-4,36 (m, 2H), 4,21 (dd, *J* = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 3,82-3,64 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 13,4, 2,7 Hz, 1H), 2,39 (dt, *J* = 17,5, 8,8 Hz, 1H), 2,08 (dddd, *J* = 42,0, 13,8, 9,7, 3,5 Hz, 1H).

**Ejemplo 164: Preparación de (2S,4R)-N-(2-ciano-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)encil)-4-fluoro-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**



5

Se preparó 2-(aminometil)-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzamida 1 siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 176, etapas 1 a 5.

10

Siguiendo el mismo procedimiento de acoplamiento de HATU del ejemplo 176, etapa 6: se preparó (2S,4R)-2-(2-carbamoyl-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)encil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 2 (387 mg, 75 %) a partir de ácido (2S,4R)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (259,9 mg, 1,11 mmol) y 2-(aminometil)-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzamida 1 (300 mg, 1,01 mmol), DIPEA (0,530 ml, 3,04 mmol), HATU (471,6 mg, 1,2 mmol) en DMF (4 ml). CL/EM (IES+): m/z 512,5 (M+H).

15

Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 176, etapa 7: se preparó (2S,4R)-N-[[2-carbamoyl-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]encil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida 3 (180 mg, 52 %) a partir de (2S,4R)-2-(2-carbamoyl-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)encil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 2 (387 mg, 0,76 mmol), HCl 4 N en dioxano (1,9 ml, 7,6 mmol) seguido de la reacción con Et<sub>3</sub>N (1,7 ml, 12,15 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (142 mg, 0,73 mmol) en DCM (1 ml).

20

CL/EM (IES+): m/z 570,5 (M+H).

25

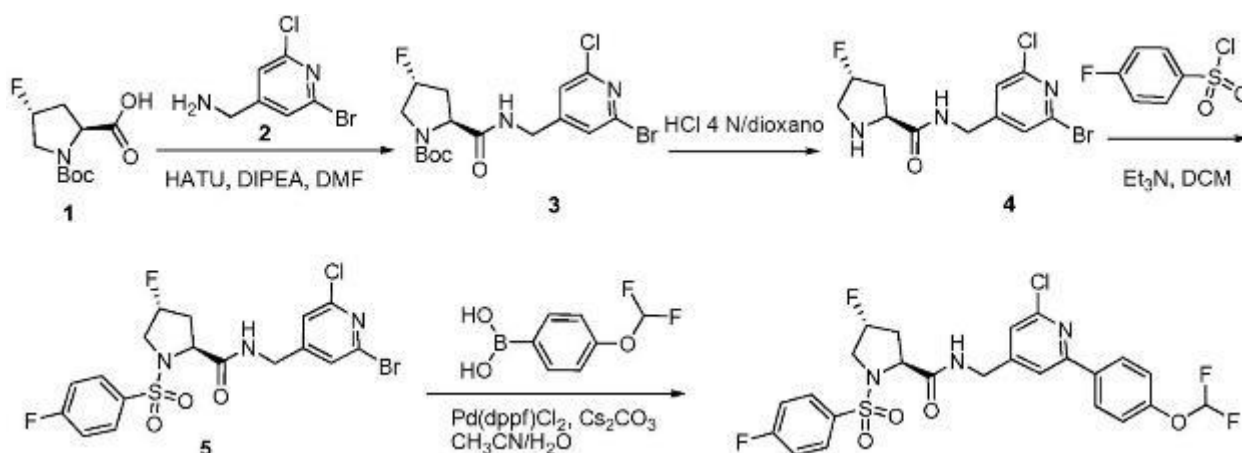
Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 176, etapa 8: El compuesto del título (129 mg, 78 %) se preparó a partir de (2S,4R)-N-[[2-carbamoyl-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]encil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida 3 (180 mg, 0,3 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,08 ml, 0,6 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,04 ml, 0,32 mmol) en DCM (5 ml). CL/EM (IES+): m/z 552,5 (M+H).

30

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,43 (s, 2H), 9,09 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,57-7,31 (m, 2H), 5,34-5,07 (m, 1H), 4,69-4,52 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 10,0, 7,1 Hz, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 1H), 2,41 (td, *J* = 16,3, 15,8, 6,7 Hz, 1H), 2,24-2,00 (m, 1H).

**Ejemplo 165: Preparación de (2S,4R)-N-((2-cloro-6-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-4-il)metil)-4-fluoro-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida.**





5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de HATU del ejemplo 183, etapa 1: se preparó (2*S*,4*R*)-2-[(2-bromo-6-cloro-4-piridil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 3 (4 g, 93 %) a partir de ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico 1 (2,3 g, 9,9 mmol) y (2-bromo-6-cloro-4-piridil)metanamina 2 (2,4 g, 11 mmol), DIPEA (5,2 ml, 30 mmol), HATU (4,6 g, 12 mmol) en DMF (39 ml). CL/EM (IES+): *m/z* 437,7 (M+H).

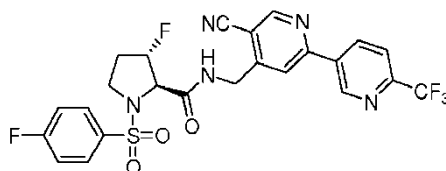
10 Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 183, etapa 2: se preparó (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-bromo-6-cloro-4-piridil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida 4 (2,3 g, 100 %) a partir de (2*S*,4*R*)-2-[(2-bromo-6-cloro-4-piridil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 3 (3 g, 6,9 mmol) y HCl 4 N en dioxano (8,6 ml, 34 mmol). CL/EM (IES+): *m/z* 337,7 (M+H).

15 Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 183, etapa 3: se preparó (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-bromo-6-cloro-4-piridil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida 5 (2,2 g, 60 %) a partir de (2*S*,4*R*)-2-[(2-bromo-6-cloro-4-piridil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 4 (2,5 g, 7,4 mmol), Et<sub>3</sub>N (21 ml, 0,148 mol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (1,7 g, 8,9 mmol) en DCM (10 ml). CL/EM (IES+): *m/z* 495,7 (M+H).

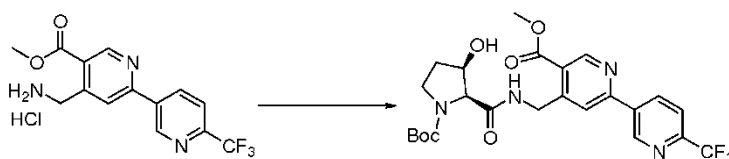
20 Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 183, etapa 4: El compuesto del título (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-cloro-6-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida (18 mg, 28 %) se preparó a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-bromo-6-cloro-4-piridil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida 5 (54 mg, 0,11 mmol), ácido [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]borónico (30 mg, 0,16 mmol), carbonato de cesio 1 M en agua (0,16 ml, 0,16 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,016 mmol) en acetonitrilo (1 ml). CL/EM (IES+): *m/z* 558,2 (M+H).

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,44-8,20 (m, 1H), 8,07-7,93 (m, 2H), 7,93-7,72 (m, 2H), 7,56-7,29 (m, 3H), 5,12 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,21 (dd, *J* = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 3,79-3,50 (m, 2H), 2,47-2,29 (m, 1H), 2,08 (dddd, *J* = 42,5, 13,8, 9,9, 3,4 Hz, 1H).

30 **Ejemplo 166: Preparación de (2*R*,3*S*)-*N*-[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



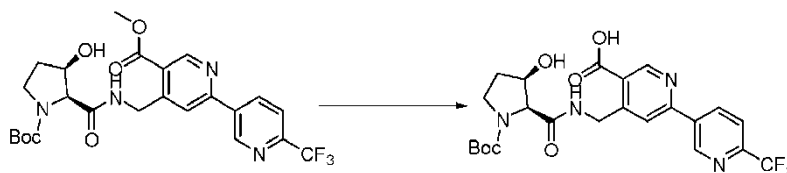
35 Etapa 1: Preparación de 4-[[[(2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidina-2-il]formamido]metil]-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato



40 Una solución de ácido (2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (318 mg, 1,38 mmol, 1,00 Eq), DIEA (356 mg, 2,75 mmol, 2,00 Eq), HATU (525 mg, 1,38 mmol, 1,00 Eq) y 4-(aminometil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (430 mg, 1,38 mmol, 1,00 Eq) en DMF (10 ml) se agitó durante 1 h a 20 °C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a

vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (450 mg, 62 %) en forma de un sólido blanco.

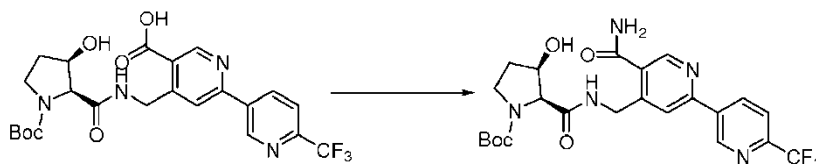
5 Etapa 2: Preparación de ácido 4-(((2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)formamido)metil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico



10 Una solución de 4-(((2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)formamido)metil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo (280 mg, 0,53 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (64 mg, 2,67 mmol, 5,00 Eq) en THF (2 ml)/agua (2 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 4 con AcOH, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 180 mg (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

15

Etapa 3: Preparación de (2*S*,3*R*)-2-[[[5-carbamoil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



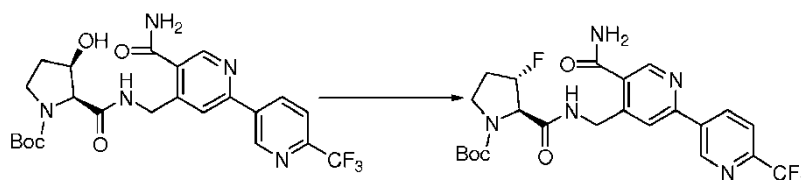
20

Una solución de ácido 4-(((2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)formamido)metil)-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico (180 mg, 0,35 mmol, 1,00 Eq), HATU (147 mg, 0,39 mmol, 1,10 Eq), DIEA (182 mg, 1,41 mmol, 4,00 Eq) y NH<sub>4</sub>Cl (20,58 mg, 0,38 mmol, 1,10 Eq) en DMF (5 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 155 mg (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite marrón.

25

Etapa 4: Preparación de (2*R*,3*S*)-2-[[[5-carbamoil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

30



35

Se le añadió DAST (237,2 mg, 1,47 mmol, 5,00 Eq) a la solución de (2*S*,3*R*)-2-[[[5-carbamoil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,29 mmol, 1,00 Eq) en cloroformo (2 ml) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio/agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/2) para dar el compuesto del título (50 mg, 33 %) en forma de un sólido amarillo.

40

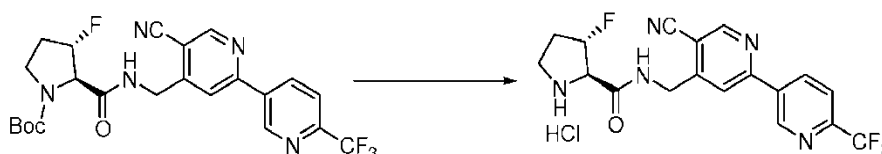
Etapa 5: Preparación de (2*R*,3*S*)-2-[[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una solución de (2*R*,3*S*)-2-[[[5-carbamoil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,08 mmol, 1,00 Eq), TFAA (32,8 mg, 0,16 mmol, 2,00 Eq) y TEA (12 mg, 0,12 mmol, 1,50 Eq) en diclorometano (3 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 50 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite naranja.

10

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-*N*-[[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]-3-fluoropirrolidina-2-carboxamida

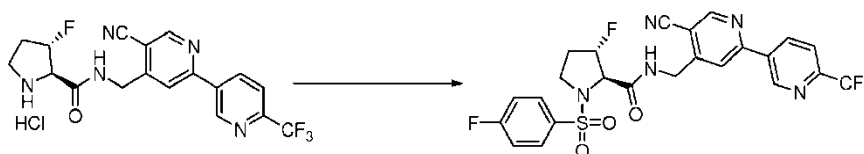


15

Una mezcla de (2*R*,3*S*)-2-[[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en 1,4-dioxano (3 ml) se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 40 mg (92 %) del compuesto del título en forma de un sólido rojo oscuro.

20

Etapa 7: Preparación de (2*R*,3*S*)-*N*-[[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



25

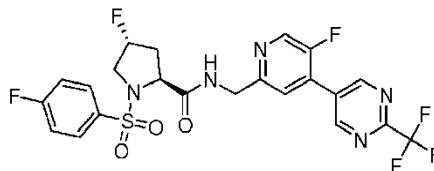
Se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (19,9 mg, 102,20 mmol, 1,10 Eq) a una solución de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-*N*-[[[5-ciano-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-4-il]metil]-3-fluoropirrolidina-2-carboxamida (40 mg, 93,06 mmol, 1,00 Eq) y TEA (28 mg, 276,70 mmol, 3,00 Eq) en diclorometano (5 ml). Esto se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:2) para dar el compuesto del título 12,6 mg (en bruto) en forma de un sólido rosa.

30

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,48 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68-8,65 (d, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,82-7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 5,39-5,22 (dd, *J* = 49,8 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,11-5,02 (dd, *J* = 17,4 Hz, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 17,7 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,41-4,33 (d, *J* = 23,1 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,23-1,98 (m, 2H).

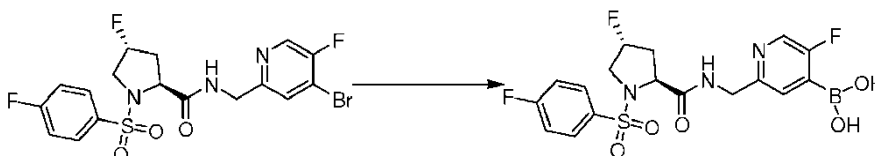
35

**Ejemplo 167: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[[[5-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il)metil]-1-(4-fluorofenilsulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



40

Etapa 1: Preparación de ácido [5-fluoro-2-[[[2-(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidin-2-il]formamido]metil]piridin-4-il]borónico



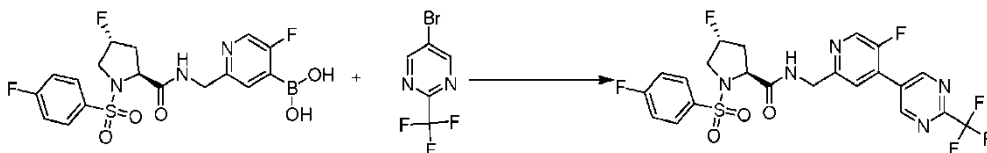
45

Una mezcla de (2*S*,4*R*)-*N*-[[[4-bromo-5-fluoropiridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (300 mg, 0,63 mmol, 1,00 Eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (238 mg, 0,94 mmol, 1,50 Eq), KOAc (184 mg, 1,87 mmol, 3,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (46 mg, 0,06 mmol, 0,10 Eq) en 1,4-

dioxano (20 ml) se agitó durante 12 h a 75 °C en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (500 mg, en bruto) en forma de un aceite marrón.

5

Etapa 2: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((5-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorofenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida



10

Una mezcla de ácido [5-fluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorobenceno)sulfonil)pirrolidin-2-il)formamido]metil]piridin-4-il]borónico (278 mg, 0,627 mmol, 1,00 Eq), 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (284 mg, 1,251 mmol, 2,00 Eq), carbonato de potasio (260 mg, 1,881 mmol, 3,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (46 mg, 0,063 mmol, 0,100 Eq) en 1,4-dioxano (20 ml)/agua (2 ml) se agitó durante 4 h a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). El producto en bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35,5 mg, 10 %) en forma de un sólido blanco.

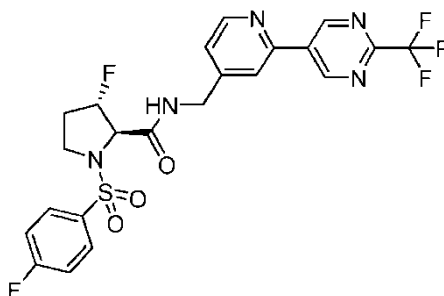
15

20

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,23 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,72-7,70 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7,58-7,54 (t, *J* = 5,86 Hz, 1H), 7,26-7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,15-4,92 (m, 2H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,32-4,26 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,94-3,59 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,32-2,01 (m, 1H).

25

**Ejemplo 168: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



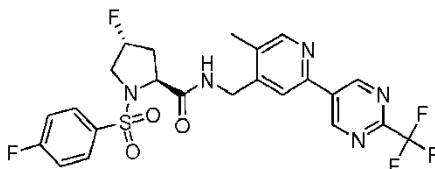
30

La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 55.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,69-9,65 (s, 2H), 9,16-9,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,77-8,73 (m, 1H), 8,17-8,12 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 5,30-5,13 (m, 1H), 4,59-4,42 (m, 2H), 4,42-4,33 (d, *J* = 24,3 Hz, 1H), 3,75-3,64 (ddd, *J* = 9,4, 7,5, 2,3 Hz, 1H), 3,24-3,12 (ddd, *J* = 10,8, 9,1, 7,3 Hz, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H)., CLEM (IES) *m/z*:527,2 [M+H]<sup>+</sup>

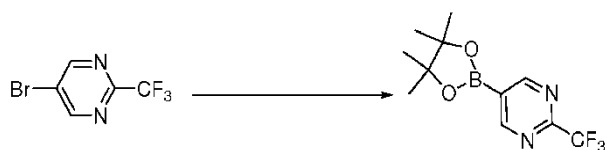
35

**Ejemplo 169: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-[[5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



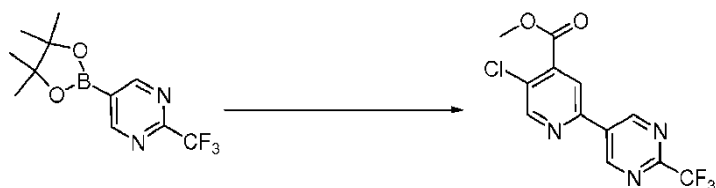
40

Etapa 1: Preparación de 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina



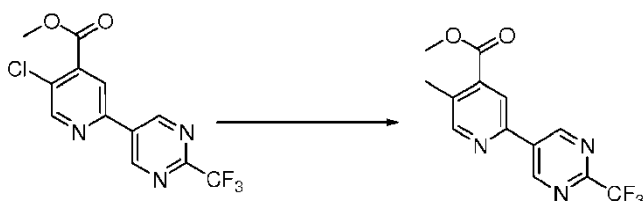
5 Una mezcla de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (10,0 g, 44,056 mmol, 1,0 Eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11,19 g, 44,066 mmol, 1,0 Eq) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (100 mg, 0,445 mmol) en DMF (100 ml) se agitó durante 12 h a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (10 g, 83 %) en forma de un aceite negro.

10 Etapa 2: Preparación de 5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridina-4-carboxilato de metilo



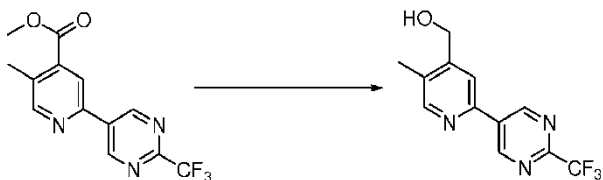
15 Una mezcla de 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (3 g, 10,95 mmol, 1,00 Eq), 2,5-dicloropiridina-4-carboxilato de metilo (6 g, 29,12 mmol, 1,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,55 g, 2,12 mmol, 0,20 Eq) y carbonato de potasio (8,78 g, 63,53 mmol, 5,80 Eq) en dioxano (100 ml)/agua(5 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (1,4 g, 40 %) en forma de un sólido blanco.

20 Etapa 3: Preparación de 5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridina-4-carboxilato de metilo



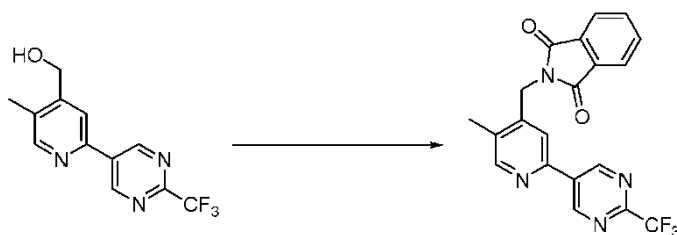
25 Una mezcla de 5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridina-4-carboxilato de metilo (600,00 mg, 1,89 mmol, 1,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (230,35 mg, 0,315 mmol, 0,200 Eq) y Zn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4,8 ml, 3,000 Eq, 1,2 mol/l en tolueno) en dioxano (20 ml) se agitó durante 12 h a 65 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (400 mg, 71 %) en forma de un sólido blanco.

30 Etapa 4: Preparación de [5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanol



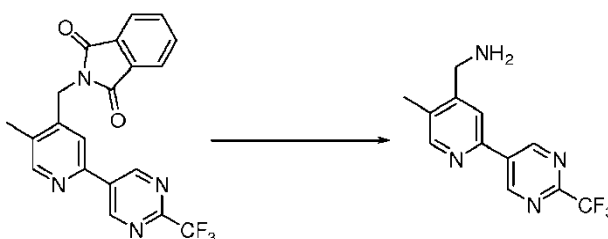
35 Se le añadió DIBA1-H (4 ml, 1 mol/l en hexanos, 3,000 Eq) gota a gota a una solución de 5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridina-4-carboxilato de metilo (380,00 mg, 1,278 mmol, 1,000 Eq) en THF (20 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se inactivó con metanol. El valor de pH de la solución se ajustó a 9 con hidróxido de sodio (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado el compuesto del título (250 mg, 73 %) en forma de un sólido blanco.

40 Etapa 5: Preparación de 2-([5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona



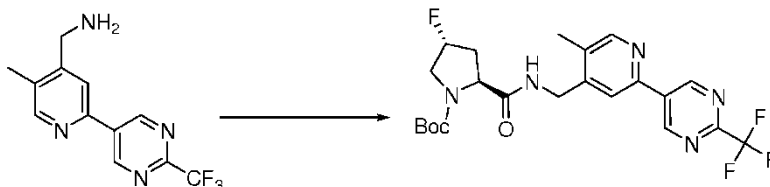
5 Se le añadió DIAD (300,43 mg, 1,486 mmol, 2,0 Eq) gota a gota a una solución de [5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanol (200,0 mg, 0,743 mmol, 1,0 Eq), PPh<sub>3</sub> (389,69 mg, 1,486 mmol, 2,0 Eq) y 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (131,16 mg, 0,891 mmol, 1,2 Eq) en THF (20 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 °C y 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío. El sólido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido blanco.

10 Etapa 6: Preparación de [5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina



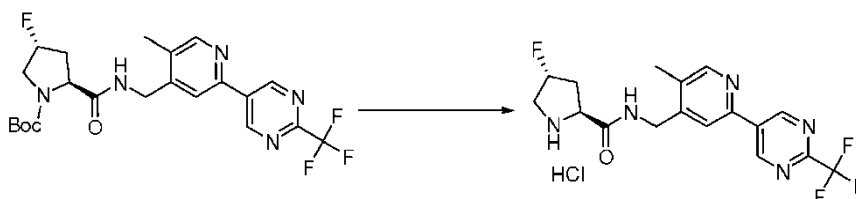
15 Una mezcla de 2-([5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (400,00 mg, 1,004 mmol, 1,000 Eq) y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (502,69 mg, 10,042 mmol, 10,000 Eq) en metanol (40 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y los sólidos se eliminaron por filtración. El líquido se concentró a vacío para dar el compuesto del título (200 mg, 74 %) en forma de un sólido blanco.

20 Etapa 7: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-([5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



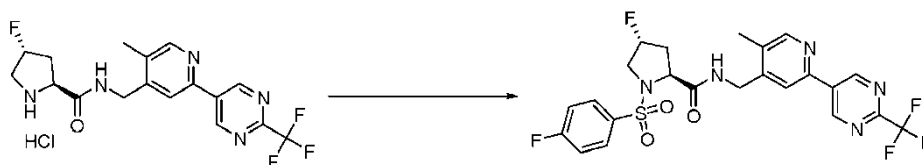
25 Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (130,43 mg, 0,559 mmol, 1,000 Eq), HATU (318,95 mg, 0,839 mmol, 1,500 Eq), DIEA (216,83 mg, 1,678 mmol, 3,000 Eq) y [5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina (150,0 mg, 0,559 mmol, 1,0 Eq) en DMF (5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 74 %) en forma de un sólido blanco.

30 Etapa 8: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-([5-metil-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida



35 Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-([5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,414 mmol, 1,000 Eq) y HCl saturado en dioxano (20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (150 mg, 95 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 9: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-[(5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



5

10

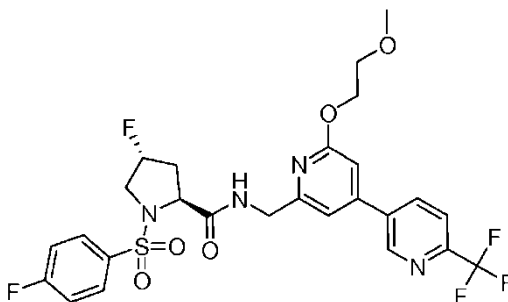
Una solución de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-[(5-metil-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (200,00 mg, 0,522 mmol, 1,0 Eq), trietilamina (158,38 mg, 1,565 mmol, 3,0 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (203,07 mg, 1,04 mmol, 2,0 Eq) en DCM (10 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto en bruto (200 mg) se volvió a purificar por HPLC preparativa ultrarrápida para dar el compuesto del título (105,5 mg, 37 %) en forma de un sólido blanco.

15

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,65 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 5,05 (d,  $J = 51,2$  Hz, 1H), 4,89-4,83 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28-2,00 (m, 1H).

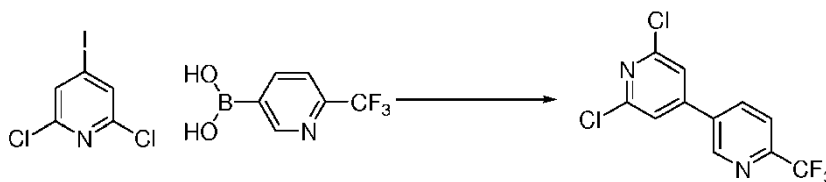
20

**Ejemplo 170: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-[(6'-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



25

Etapa 1: Preparación de 2,6-dicloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina

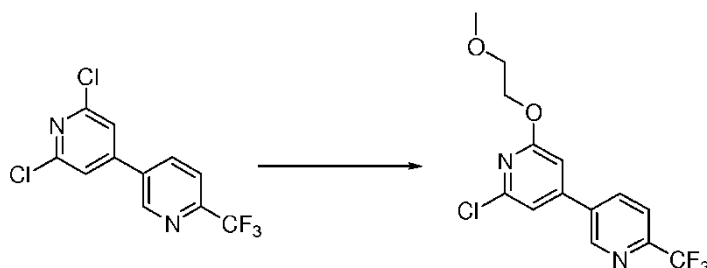


30

Una mezcla de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (534 mg, 0,73 mmol, 0,10 Eq), carbonato de potasio (2g, 14,47 mmol, 2,00 Eq), 2,6-dicloro-4-yodopiridina (2 g, 7,30 mmol, 1,00 Eq) y ácido [6-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (1,39 g, 7,28 mmol, 1,00 Eq) en 1,4-dioxano (80 ml)/agua(8 ml) se agitó durante 12 h a  $60^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50) para dar el compuesto del título (1,9 g, 89 %) en forma de un sólido.

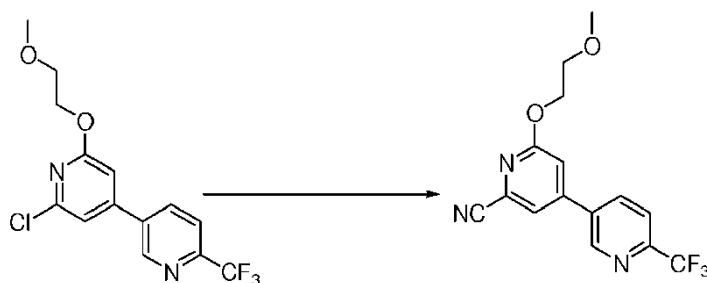
35

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina



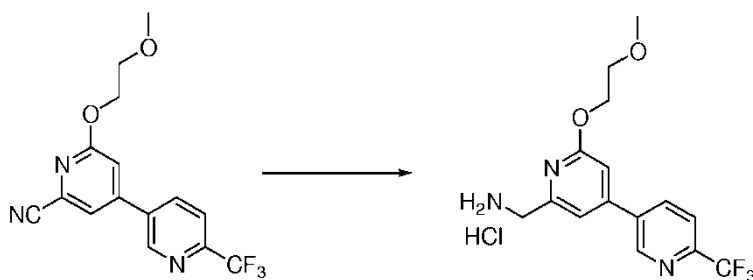
5 Una solución de 2,6-dicloro-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina (900 mg, 3,07 mmol, 1,00 Eq) y 1-metoxi-2-(sodiooxi)etano (1,7 ml, 2,7 mmol/ml en 2-metoxietan-1-ol, 1,50 Eq) en 2-metoxietan-1-ol (18 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (948 mg, 93 %) en forma de un sólido blanco que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 3: Preparación de 6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo



15 Una mezcla de 2-cloro-6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina (400 mg, 1,202 mmol, 1,00 Eq), dppf (133 mg, 0,241 mmol, 0,20 Eq), Zn(CN)<sub>2</sub> (282 mg, 2,401 mmol, 2,0 Eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (62 mg, 0,060 mmol, 0,050 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (350 mg, 90 %) en forma de un sólido.

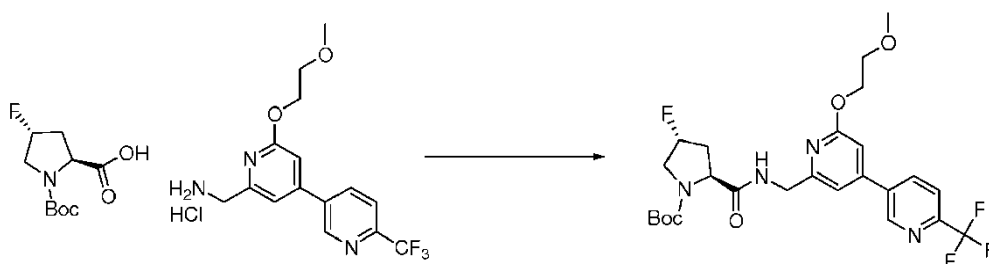
20 Etapa 4: Preparación de clorhidrato de [6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina



25 Una mezcla de 6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridina-2-carbonitrilo (1 g, 3,093 mmol, 1,00 Eq), cloruro de hidrógeno concentrado (4 ml) y paladio sobre carbono (2 g) en metanol (200 ml) se agitó durante 7 min a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,43 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

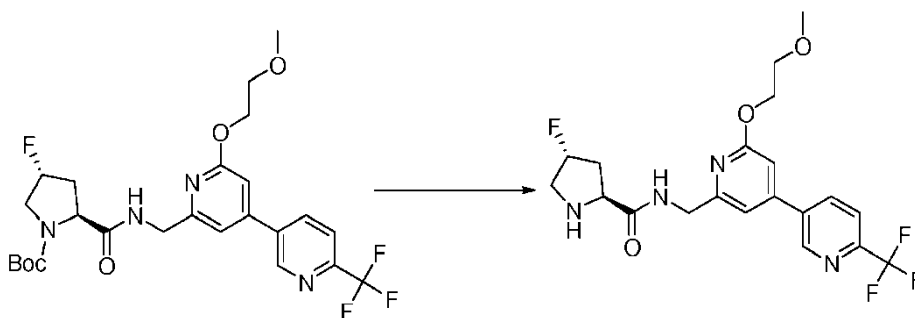
30 Etapa 5: Preparación de (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-([(6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo





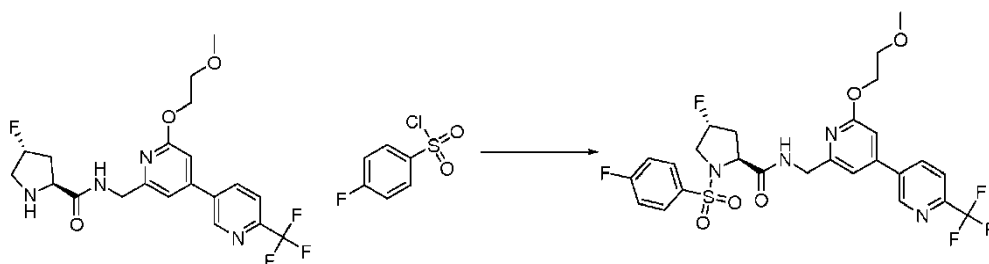
Una mezcla de ácido (2S,4R)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (235 mg, 1,008 mmol, 1,00 Eq), DIEA (355 mg, 2,747 mmol, 2,73 Eq), HATU (418 mg, 1,099 mmol, 1,09 Eq) y 6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metanamina (300 mg, 0,917 mmol, 0,91 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (450 mg, 82 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 6: Preparación de 4-fluoro-*N*-[[6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



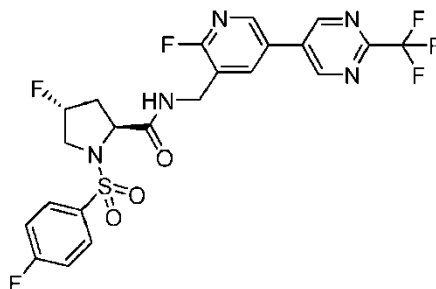
Una solución de 4-fluoro-2-[[[6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (450 mg, 0,836 mmol, 1,000 Eq) y ácido trifluoroacético (4 ml) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (270 mg, 75 %) en forma de un aceite amarillo claro.

Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-[[6-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-2'-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de 4-fluoro-*N*-[[6-(2-metoxietoxi)-4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-il]metil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (270 mg, 0,616 mmol, 1,000 Eq), trietilamina (178 mg) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (138 mg, 0,709 mmol, 0,703 Eq) en diclorometano (30 ml) se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). El producto en bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (99 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 3H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 5,11-4,98 (d,  $J = 52$  Hz, 1H), 4,98-4,63 (m, 3H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,67-2,20 (m, 2H).

**Ejemplo 171: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

5

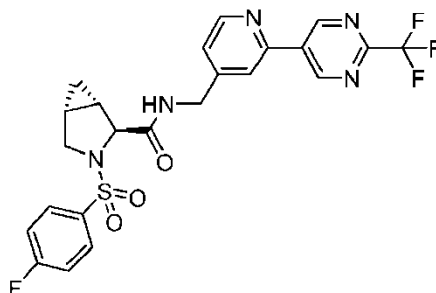
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,45-9,37 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H), 9,06-8,95 (dq,  $J = 6,2, 2,8$  Hz, 1H), 8,76-8,67 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,47-8,38 (dt,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 8,03-7,93 (ddd,  $J = 8,2, 5,1, 2,4$  Hz, 2H), 7,51-7,41 (td,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 2H), 5,30-5,07 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,24-4,13 (ddd,  $J = 9,7, 7,2, 2,4$  Hz, 1H), 3,76-3,55 (m, 2H), 2,46-2,30 (td,  $J = 16,8, 16,3, 7,2$  Hz, 1H), 2,20-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :546,2 [M+H]<sup>+</sup>

10

**Ejemplo 172: Preparación de (1*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida.**

15



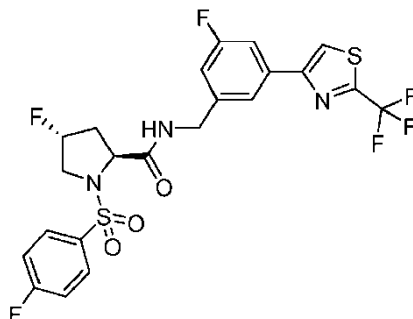
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,68-9,63 (s, 2H), 8,92-8,85 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,77-8,71 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,17-8,10 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 4,58-4,38 (qd,  $J = 16,7, 6,0$  Hz, 2H), 4,24-4,21 (s, 1H), 3,82-3,71 (dd,  $J = 10,4, 3,4$  Hz, 1H), 3,54-3,45 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 1,68-1,51 (dtd,  $J = 7,5, 5,9, 5,2, 3,7$  Hz, 2H), 0,59-0,48 (td,  $J = 7,8, 5,3$  Hz, 1H), -0,77--0,89 (q,  $J = 4,4$  Hz, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :522,2 [M+H]<sup>+</sup>

20

**Ejemplo 173: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)tiazol-4-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

25



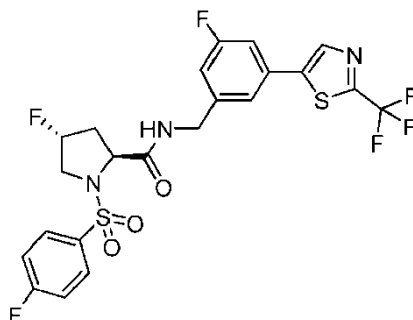
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 91.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,96-8,90 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,65-8,59 (q,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,83-7,78 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,72-7,66 (ddd,  $J = 9,4, 2,5, 1,6$  Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,34 (ddd,  $J = 9,7, 2,4, 1,4$  Hz, 1H), 5,29-5,09 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 4,23-4,13 (dd,  $J = 9,9, 7,1$  Hz, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,20-1,97 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :550,2 [M+H]<sup>+</sup>

30

35

**Ejemplo 174: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



5

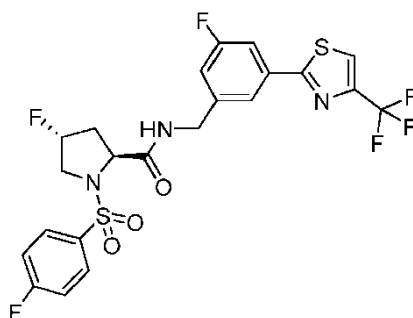
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 91.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,96-8,89 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,61-8,58 (q,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,62-7,58 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,32-7,25 (ddd,  $J = 9,7, 2,4, 1,4$  Hz, 1H), 5,29-5,10 (dd,  $J = 50,1, 3,0$  Hz, 1H), 4,54-4,34 (m, 2H), 4,23-4,14 (dd,  $J = 10,0, 7,1$  Hz, 1H), 3,76-3,57 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :550,2 [M+H]<sup>+</sup>

10

**Ejemplo 175: Preparación de (4*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)tiazol-2-il]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

15

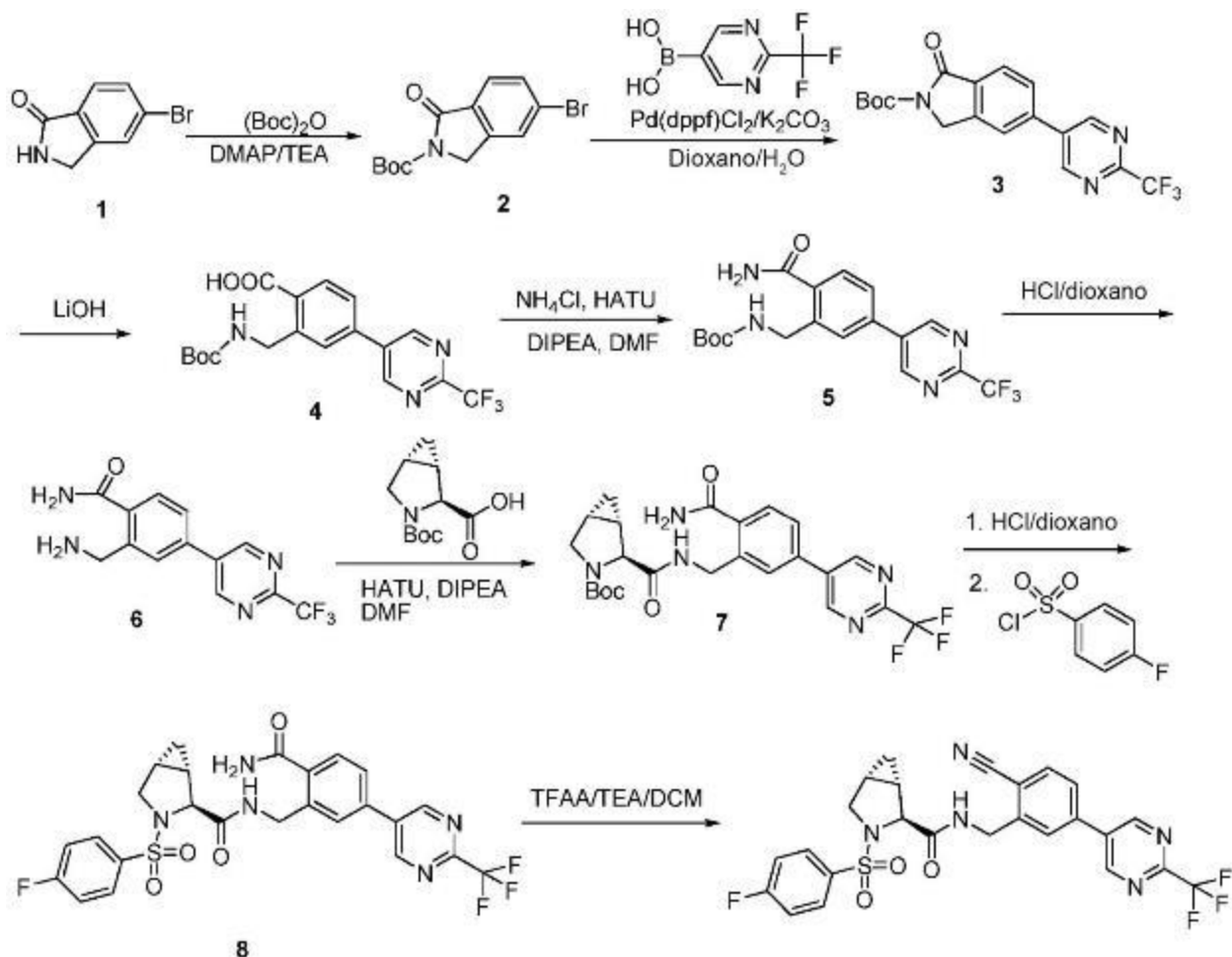


La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 91.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,92-8,86 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,65-8,62 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,82-7,79 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,74-7,68 (ddd,  $J = 9,9, 2,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,26-7,20 (ddd,  $J = 9,7, 2,4, 1,4$  Hz, 1H), 5,28-5,10 (d,  $J = 52,6$  Hz, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,22-4,15 (dd,  $J = 9,8, 7,1$  Hz, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 1H)., CLEM (IES)  $m/z$ :550,2 [M+H]<sup>+</sup>

20

25 **Ejemplo 176: Preparación de (1*S*,2*S*,5*R*)-*N*-(2-ciano-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)bencil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida.**



5 Etapa 1: 5-bromo-1-oxo-isoindolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **2**. Una mezcla de 5-bromoisoindolin-1-ona **1** (5 g, 23,6 mmol), THF (50 ml), 4-dimetilaminopiridina (288 mg, 2,36 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (8 g, 35,4 mmol) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico al 10 %. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:1) para dar el compuesto **2** (7,1 g, 96 %) en forma de un sólido blanco. CL/EM (IES+): m/z 313,2 (M+H).

10 Etapa 2: 1-oxo-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]isoindolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **3**

15 A un vial para microondas se le añadió 5-bromo-1-oxo-isoindolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **2** (800 mg, 2,6 mmol), ácido [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]borónico (584 mg, 3,1 mmol), carbonato de potasio (1,1 g, 7,7 mmol), agua (0,5 ml, 30 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (214 mg, 0,26 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 3 minutos y después se calentó a 120 °C en el microondas durante 30 minutos. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de una capa fina de celite, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:1) para dar el compuesto del título **3** (700 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco. CL/EM (IES+): m/z 380,3 (M+H).

20 Etapa 3: Ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzoico **4**

25 Se agitó 1-oxo-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]isoindolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **3** (200 mg, 0,53 mmol), hidróxido de litio 1 M en agua (1 ml) y THF (1 ml) durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida, se acidificó mediante ácido cítrico acuoso al 10 % a pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto en bruto **4** que se usó sin purificación adicional. CL/EM (IES+): m/z 398,4 (M+H).

30 Etapa 4: *N*-[[2-carbamoyl-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-1]fenil]metil]carbamato de *tert*-butilo **5**

Se trató ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzoico **4** (300 mg, 0,75 mmol) en THF (10 ml) con HATU (351 mg, 0,91 mmol), DIPEA (1,5 ml, 8,3 mmol) seguido de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (485 mg, 9,1 mmol). La

solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:1) para dar el compuesto **5** (250 mg, 84 %) en forma de un sólido blanco. CL/EM (IES+): m/z 397,4 (M+H).

5

Etapa 5: 2-(aminometil)-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzamida **6**

10

Se trató *N*-[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]carbamato de *tert*-butilo **5** (400 mg, 1 mmol) con HCl 4 N en dioxano (1,8 ml, 7,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto **6** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (IES+): m/z 297,4 (M+H).

15

Etapa 6: (1*R*,4*S*,5*S*)-4-[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-1]fenil]metilcarbamoil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo **7**

20

A una solución de ácido (1*R*,4*S*,5*S*)-3-*tert*-butoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxílico (278 mg, 1,23 mmol) y 2-(aminometil)-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]benzamida **6** (330 mg, 1,11 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) y HATU (518,6 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:1) para dar el compuesto **7** (499 mg, 88 %) en forma de un sólido blanco. CL/EM (IES+): m/z 506,5 (M+H).

25

Etapa 7: (1*R*,4*S*,5*S*)-*N*-[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida **8**

30

Se trató (1*R*,4*S*,5*S*)-4-[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metilcarbamoil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo **7** (387 mg, 0,7656 mmol) con HCl 4 N en dioxano (1,9 ml, 7,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto (310 mg, 0,76 mmol) se trató con Et<sub>3</sub>N (2 ml, 1,415,369 mmol) en DCM (1 ml), seguido de cloruro de 4-fluorobenzenosulfonilo (179 mg, 0,92 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:1) para dar el compuesto **8** (180 mg, 40 %) en forma de un sólido amarillo. CL/EM (IES+): m/z 564,5 (M+H).

35

Etapa 8: (1*R*,4*S*,5*S*)-*N*-[[2-ciano-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-(4-fluorofenil)sulfonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida

40

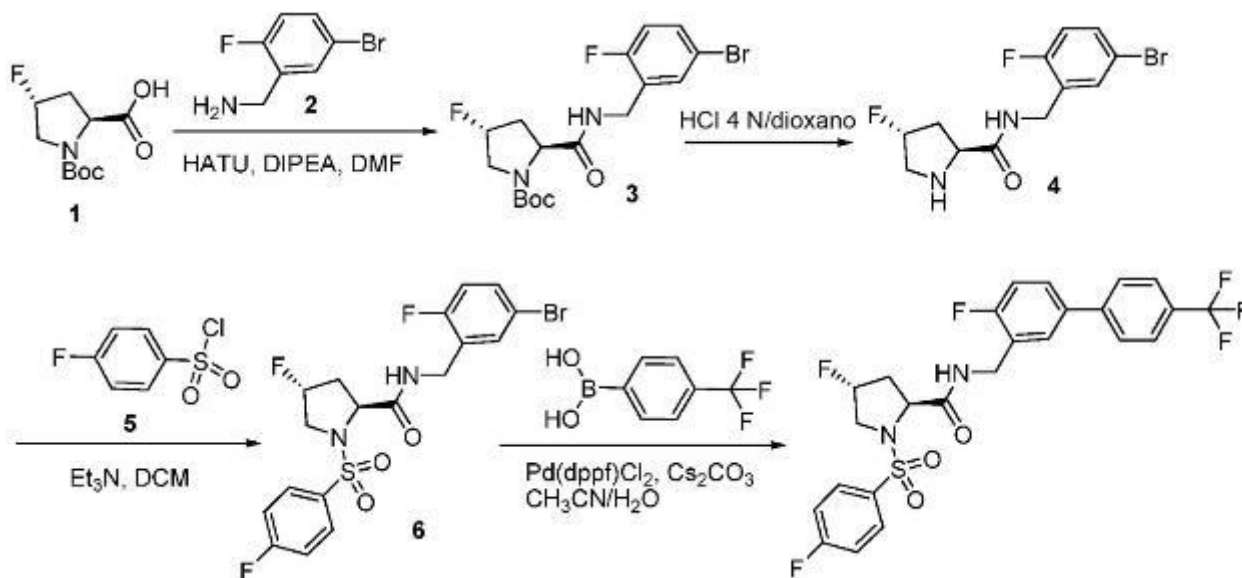
Se trató (1*R*,4*S*,5*S*)-*N*-[[2-carbamoil-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-(4-fluorofenil)sulfonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida **8** (180 mg, 0,32 mmol) con anhídrido trifluoroacético (0,09 ml, 0,64 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,32 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró y purificó con HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (54 mg, 31 %). CL/EM (IES+): m/z 546,2 (M+H).

45

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,43 (s, 2H), 8,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,06-7,95 (m, 2H), 7,95-7,79 (m, 2H), 7,59-7,38 (m, 2H), 4,65 (dd, *J* = 16,0, 6,1 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 16,0, 5,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,74 (dd, *J* = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,59 (tdd, *J* = 9,6, 7,0, 3,8 Hz, 2H), 0,54 (td, *J* = 7,8, 5,3 Hz, 1H), -0,84 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H).

50

**Ejemplo 177: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((4-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-1-((4-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina-2-carboxamida.**



5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de HATU del **ejemplo 35**, etapa 1: se preparó (2*S*,4*R*)-2-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo **3** (801 mg, 89 %) a partir de ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico **1** (500 mg, 2,14 mmol) y (5-bromo-2-fluorofenil)metanamina **2** (567 mg, 2,55 mmol), DIPEA (1,12 ml, 6,4 mmol), HATU (998 mg, 2,57 mmol), DMF (8 ml). CL/EM (IES+): *m/z* 420,3 (M+H).

10 Siguiendo el mismo procedimiento del **ejemplo 35**, etapa 3: se preparó (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-2-fluorofenil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida **4** (609 mg, 100 %) a partir de (2*S*,4*R*)-2-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo **3** (801 mg, 1,9 mmol) y HCl 4 N en dioxano (3,8 ml, 15,2 mmol). CL/EM (IES+): *m/z* 320,3 (M+H).

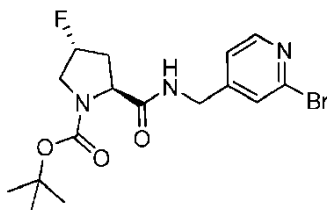
15 Siguiendo el mismo procedimiento del **ejemplo 35**, etapa 4: se preparó (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-2-fluorofenil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida **6** (710 mg, 70 %) a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida **4** (680 mg, 2,1 mmol), Et<sub>3</sub>N (6 ml, 42,6 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (710 mg, 1,5 mmol) en DCM (1 ml). CL/EM (IES+): *m/z* 478,3 (M+H).

20 Siguiendo el mismo procedimiento del **ejemplo 183**, etapa 4: El compuesto del título (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (48 mg, 39 %) se preparó a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida **6** (110 mg, 0,23 mmol), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (48 mg, 0,25 mmol), carbonato de cesio 1 M en agua (0,32 ml, 0,32 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,023 mmol) en acetonitrilo (1 ml). CL/EM (IES+): *m/z* 543,2 (M+H).

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,07-7,93 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,82 (dd, *J* = 7,2, 2,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,53-7,40 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 9,9, 8,5 Hz, 1H), 5,38-4,97 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,22 (dd, *J* = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H).

30 **Ejemplo 178: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-[2-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida.**

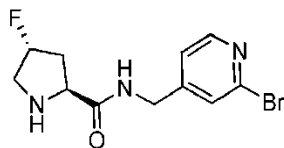
Etapa 1: (2*S*,4*R*)-2-(((2-bromopiridin-4-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



35 El compuesto del título (4812 mg, 98 %) se preparó siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida del **ejemplo 35, etapa 1, a partir de** (2-bromo-4-piridil)metanamina (2020 mg, 10,800 mmol), ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (2771 mg, 11,88 mmol), HATU (4610 mg, 11,88 mmol) y trietilamina (3,31 ml, 23,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml). CL/EM (IES+): *m/z* 402 (M+H).

40

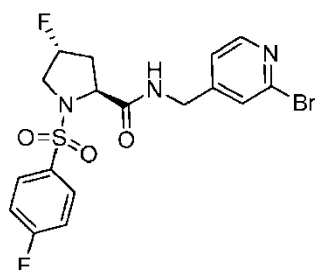
Etapa 2: (2*S*,4*R*)-*N*-((2-bromopiridin-4-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



5 Se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota a una solución de mezcla de (2*S*,4*R*)-2-[(2-bromo-4-piridil)metilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1010 mg, 2,51 mmol) en DCM (12 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, se concentró a vacío, el residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 422 mg (56 %). El residuo se usó sin purificación adicional. CL/EM (IES+): m/z 302 (M+H).

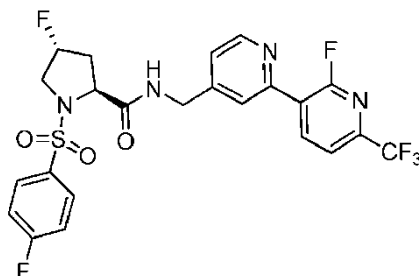
10

Etapa 3: (2*S*,4*R*)-*N*-((2-bromopiridin-4-il)metil)-4-fluoro-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida



15 El compuesto del título (369 mg, 57 %) se preparó siguiendo el procedimiento de acoplamiento de sulfonamida del **ejemplo 35, etapa 4**, a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-bromo-4-piridil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (422 mg, 1,40 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (300 mg, 1,54 mmol) y trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol) en 9 ml de mezcla de DMF/DCM (2:1). CL/EM (IES+): m/z 460 (M+H).

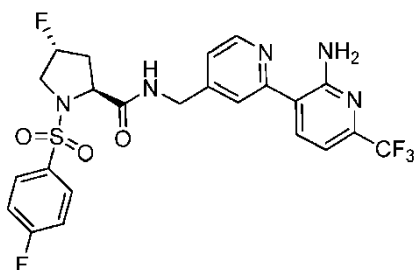
20 Etapa 4: ((2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((2'-fluoro-6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida



25 El compuesto del título (174 mg, 40 %) se preparó siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del **ejemplo 42, etapa 1**, a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-bromo-4-piridil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida (369 mg, 0,80 mmol), ácido [2-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (402 mg, 1,92 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (112 mg, 0,15 mmol) y solución acuosa de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 ml, 1,60 mmol, 1,0 mol/l) en acetonitrilo (10 ml). CLEM (IES\_Fórmico\_MeCN): [MH<sup>+</sup>] = 545.

30

Etapa 5: (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-[2-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-pirrolidina-2-carboxamida



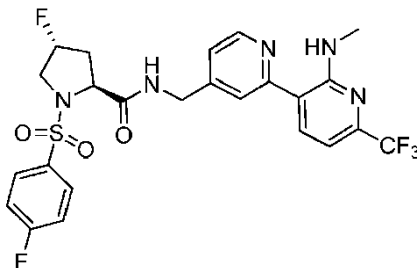
35

Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (80 mg, 0,13 mmol) en DMSO (2 ml) se saturó con amoniaco (gas) y después se calentó a 80 °C en un vial sellado durante 24 horas. La mezcla se desgasificó a vacío y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para dar 51 mg (71 %) del producto del título.

5

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,29-8,21 (m, 1H), 8,04-7,88 (m, 5H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,37 (dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,32-5,09 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 3,80-3,57 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,10 (dddd, *J* = 42,5, 13,9, 10,0, 3,4 Hz, 1H).

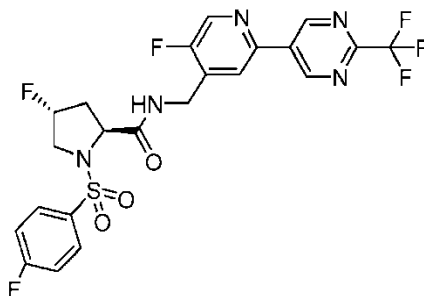
10 **Ejemplo 179: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-[2-(metilamino)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



15 Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol) y metilamina en tetrahidrofurano (1,0 ml, 2,0 mmol, 2 mol/l) en dimetilsulfóxido (2 ml) se calentó en un vial sellado a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se desgasificó a vacío y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para dar 46 mg (56 %) del compuesto del título.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 8,05-7,95 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,32-5,10 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 3,80-3,56 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,42 (dddd, *J* = 20,0, 14,7, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 2,22-1,97 (m, 1H).

25 **Ejemplo 180: Preparación de (5*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-fluoro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



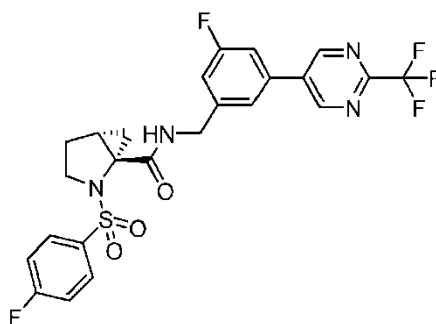
30 La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,63-9,57 (s, 2H), 9,11-9,04 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,81-8,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,28-8,21 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 5,30-5,11 (m, 1H), 4,60-4,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,27-4,19 (dd, *J* = 10,0, 7,1 Hz, 1H), 3,76-3,57 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 1H)., CLEM (IES) *m/z*:546,2 [M+H]<sup>+</sup>

35

**Ejemplo 181: Preparación de (1*R*,5*S*)-4-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-azabicyclo[3.1.0]hexano-5-carboxamida.**



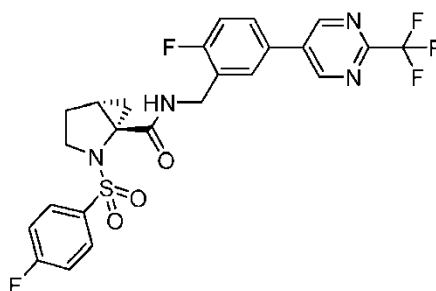


La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,47-9,39 (s, 2H), 8,75-8,68 (dd,  $J = 6,8, 5,3$  Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,82-7,77 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,76-7,69 (ddd,  $J = 9,8, 2,3, 1,4$  Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,44-7,36 (ddd,  $J = 9,7, 2,3, 1,3$  Hz, 1H), 4,70-4,59 (dd,  $J = 16,0, 6,8$  Hz, 1H), 4,40-4,27 (dd,  $J = 16,2, 5,4$  Hz, 1H), 3,74-3,62 (ddd,  $J = 10,5, 9,0, 3,1$  Hz, 1H), 2,99-2,87 (dt,  $J = 10,4, 8,3$  Hz, 1H), 2,24-2,10 (dtd,  $J = 12,6, 8,9, 5,7$  Hz, 1H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,50-1,43 (dd,  $J = 9,0, 5,9$  Hz, 1H), 0,31-0,22 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H)., CLEM (IES) m/z:539,2 [M+H]<sup>+</sup>

10

**Ejemplo 182: Preparación de (1R,5S)-4-(4-fluorofenil)sulfonil-N-[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-4-azabicyclo[3.1.0]hexano-5-carboxamida.**



15

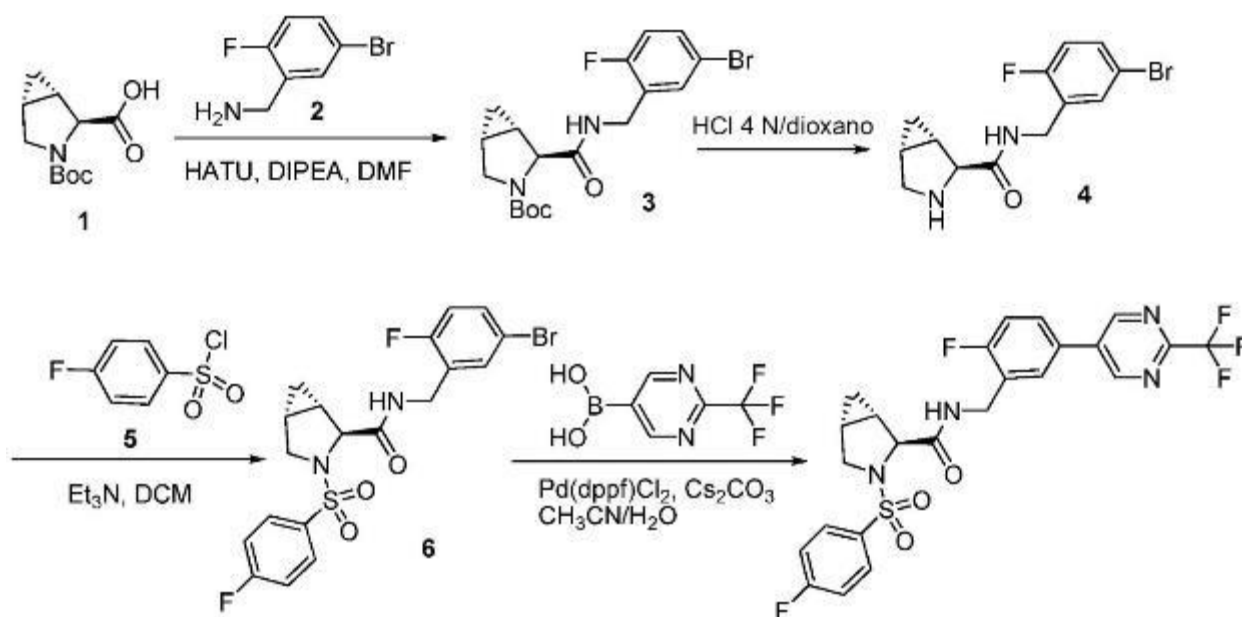
La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,40-9,35 (s, 2H), 8,71-8,66 (dd,  $J = 6,8, 5,2$  Hz, 1H), 8,10-8,04 (dd,  $J = 7,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,95-7,85 (m, 3H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,47-7,40 (dd,  $J = 9,9, 8,6$  Hz, 1H), 4,75-4,64 (dd,  $J = 16,1, 6,8$  Hz, 1H), 4,36-4,26 (dd,  $J = 16,1, 5,3$  Hz, 1H), 3,74-3,62 (ddd,  $J = 10,6, 9,2, 3,1$  Hz, 1H), 3,00-2,88 (dt,  $J = 10,5, 8,5$  Hz, 1H), 2,24-2,11 (dtd,  $J = 13,0, 9,1, 5,9$  Hz, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,52-1,42 (dd,  $J = 9,0, 5,9$  Hz, 1H), 0,33-0,23 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H)., CLEM (IES) m/z:539,2 [M+H]<sup>+</sup>

25

**Ejemplo 183: Preparación de (1S,2S,5R)-N-(2-fluoro-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)bencil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida.**

25



Etapa 1: (1*R*,4*S*,5*S*)-4-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metilcarbamoil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo 3

5 A una solución de ácido (1*R*,4*S*,5*S*)-3-*tert*-butoxicarbonil-3-azabiclo[3.1.0]hexano-4-carboxílico **1** (31 mg, 0,13 mmol), clorhidrato de (5-bromo-2-fluoro-fenil)metanamina **2** (36 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,07 ml, 0,4 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió HATU (63,5 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:1) para dar el compuesto **3** (30 mg, 53 %) en forma de un aceite transparente. CL/EM (IES+): m/z 414 (M+H).

Etapa 2: (1*R*,4*S*,5*S*)-*N*-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida **4**

15 Una solución de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metilcarbamoil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo **3** (30 mg, 0,072 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,46 ml, 1,9 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto **4** que se usó sin purificación adicional. CL/EM (IES+): m/z 314 (M+H).

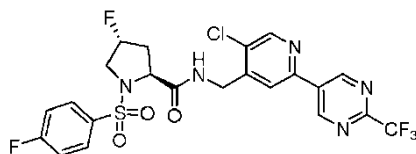
Etapa 3: (1*R*,4*S*,5*S*)-*N*-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)sulfonyl-3-azabiclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida **6**

25 Se trató (1*R*,4*S*,5*S*)-*N*-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida **4** (23 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) con Et<sub>3</sub>N (0,2 ml, 1,5 mmol) seguido de cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl **5** (17 mg, 0,09 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:1) para dar el compuesto **6** (26 mg, 75 %) en forma de un aceite transparente. CL/EM (IES+): m/z 472 (M+H).

Etapa 4: (1*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[2-fluoro-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]metil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida

30 A un vial para microondas se le añadió (1*R*,4*S*,5*S*)-*N*-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)sulfonyl-3-azabiclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida **6** (35 mg, 0,07 mmol), ácido [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]borónico (15,7 mg, 0,08 mmol), carbonato de cesio 1 M en agua (0,10 ml, 0,10 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,1 Eq., 0,01 mmol) y acetonitrilo (0,8 ml). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 3 minutos y después se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 minutos. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de una capa fina de celite, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano (3:1) para dar el compuesto del título (24 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco. CL/EM (IES+): m/z 539,2 (M+H).

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,36 (s, 2H), 8,77 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,02-7,75 (m, 4H), 7,57-7,28 (m, 3H), 4,60-4,31 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,72 (td, *J* = 9,9, 3,6 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,69-1,40 (m, 2H), 0,60-0,45 (m, 1H), -0,82 (dt, *J* = 5,1, 4,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 184: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

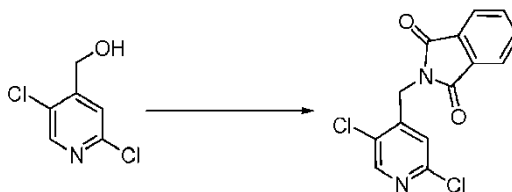
5

Etapa 1: Preparación de (2,5-dicloropiridin-4-il)metanol



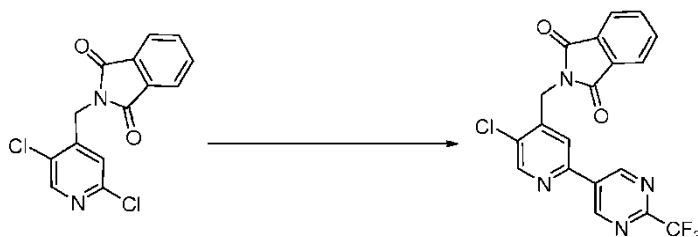
10 Una solución de ácido 2,5-dicloropiridina-4-carboxílico (2,00 g, 10,417 mmol, 1,0 Eq) y  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (30 ml, 3,0 Eq, 1 mol/l en THF) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó durante 30 min a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (1,5 g, 81 %) en forma de un sólido blanco.

15

Etapa 2: Preparación de 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona

20 Se le añadió DIAD (3,18 g, 15,726 mmol, 2,0 Eq) gota a gota a una solución de (2,5-dicloropiridin-4-il)metanol (1,40 g, 7,864 mmol, 1,0 Eq),  $\text{PPh}_3$  (4125,47 mg, 15,729 mmol, 2,0 Eq) y 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (1735,66 mg, 11,797 mmol, 1,5 Eq) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (1,4 g, 58 %) en forma de un sólido amarillo.

25

Etapa 3: Preparación de 2-([5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona

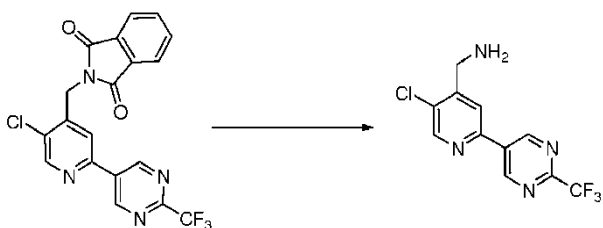
30

Una mezcla de 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (1,40 g, 4,558 mmol, 1,0 Eq), 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (1,25 g, 4,561 mmol, 1,0 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (330 mg, 0,451 mmol, 0,1 Eq) y carbonato de potasio (1,89 g, 13,675 mmol, 3,000 Eq) en dioxano (100 ml)/agua(5 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/éter de petróleo (20:1) para dar el compuesto del título (700 mg, 37 %) en forma de un sólido blanco.

35

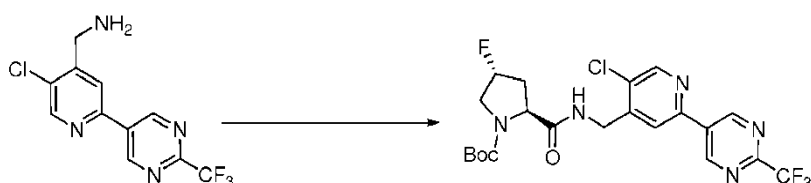
Etapa 4: Preparación de [5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina

40



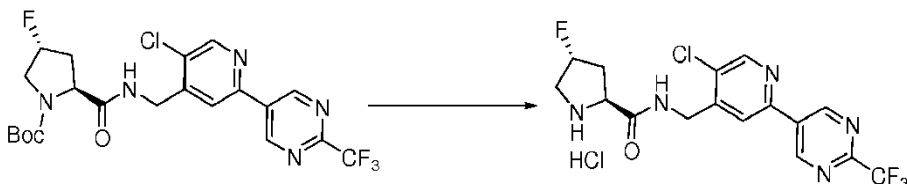
Una mezcla de 2-([5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (300,00 mg, 0,716 mmol, 1,0 Eq) y  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (358,64 mg, 7,164 mmol, 10,0 Eq) en metanol (20 ml) se agitó durante 12 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío. La solución se diluyó con acetato de etilo y los sólidos se separaron por filtración. La solución se concentró a vacío para dar el compuesto del título (200 mg, 97 %) en forma de un sólido gris.

Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-2-([5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



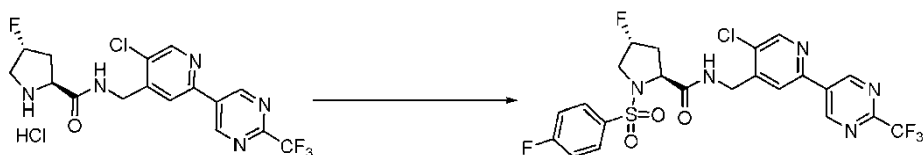
Una solución de ácido (2S,4R)-1-([*tert*-butoxi]carbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (161,60 mg, 0,693 mmol, 1,0 Eq), DIEA (268,64 mg, 2,079 mmol, 3,0 Eq) y HATU (316,14 mg, 0,831 mmol, 1,2 Eq) en DMF (5 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, se le añadió [5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina (200,00 mg, 0,693 mmol, 1,0 Eq) a la solución. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar el compuesto del título (250 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-N-((5-cloro-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (2S,4R)-2-([5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,496 mmol, 1,000 Eq) y HCl saturado en dioxano (20 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (200 mg, 100 %) en forma de un sólido blanco.

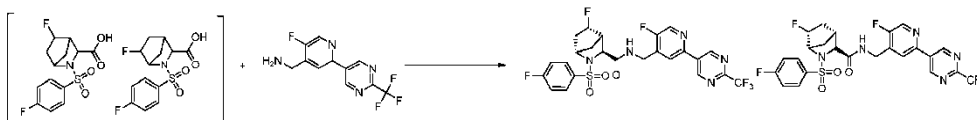
Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-N-([5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



Una solución de clorhidrato de (2S,4R)-N-((5-cloro-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (300,00 mg, 0,743 mmol, 1,0 Eq), trietilamina (225,56 mg, 2,229 mmol, 3,0 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (289,20 mg, 1,486 mmol, 2,0 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título (33,5 mg, 8 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,65 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 5,15-4,96 (m, 2H), 4,45-4,31 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H).

5 **Ejemplo 185: Preparación de 5-fluoro-N-((5-fluoro-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)-2-(4-fluorofenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida.**



10 Una solución de ácido 5-fluoro-2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico y ácido 6-fluoro-2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (150 mg, 0,473 mmol, 1,74 Eq), [5-fluoro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina (74 mg, 0,272 mmol, 1,00 Eq), DIEA (121 mg, 0,936 mmol, 3,44 Eq) y HATU (270 mg, 0,710 mmol, 2,61 Eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). Esto dio como resultado el compuesto del título (6,7 mg, 4 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 2,09$  min (Lux Cellulose-4,  $0,46 \times 5$  cm,  $3 \mu\text{m}$ , Hex:EtOH = 50:50, 1,0 ml/min).

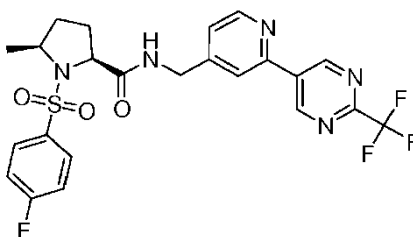
20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,58 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 5,18-5,00 (m, 1H), 4,77-4,51 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,01 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 2,25 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,57 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 1,46-1,28 (m, 1H).

25 También se aisló 6-fluoro-N-([5-fluoro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxamida (7,1 mg, 5 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 2,76$  min (Lux Cellulose-4,  $0,46 \times 5$  cm,  $3 \mu\text{m}$ , Hex:EtOH = 50:50, 1,0 ml/min).

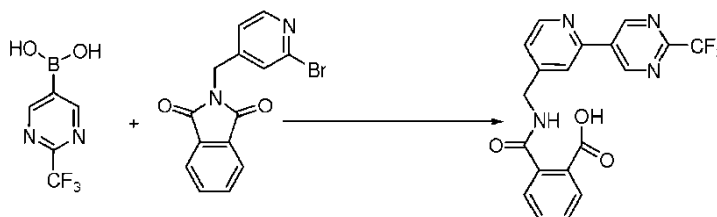
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,58 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 5,19-4,99 (m, 1H), 4,77-4,51 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,02 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 2,25 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 2,00-1,77 (m, 1H), 1,57 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 1,41-1,21 (m, 1H).

30 La posición F (5-F o 6-F) de los isómeros de posición anteriores se asignó de forma arbitraria. La estereoquímica de 2-prolina es la que se muestra.

35 **Ejemplo 186: Preparación de (2S,5S)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metil-N-((2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



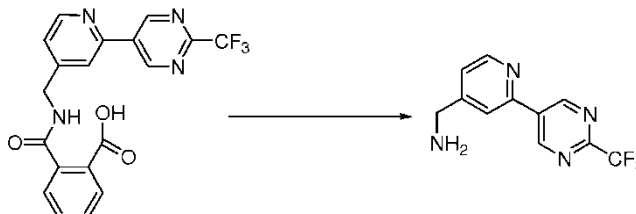
Etapa 1: Preparación de 2-([2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona



40 Una mezcla de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,15 g, 1,572 mmol, 0,10 Eq), carbonato de potasio (4,35 g, 31,475 mmol, 2,00 Eq), 2-[(2-bromopiridin-4-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (5 g, 15,77 mmol, 1,00 Eq) y bis(propan-2-il) [2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]boronato (4,35 g, 15,757 mmol, 1,00 Eq) en dioxano (80 ml)/agua (8 ml) se agitó durante 12 h a  $70^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se diluyó en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El valor de pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con IN HCl. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

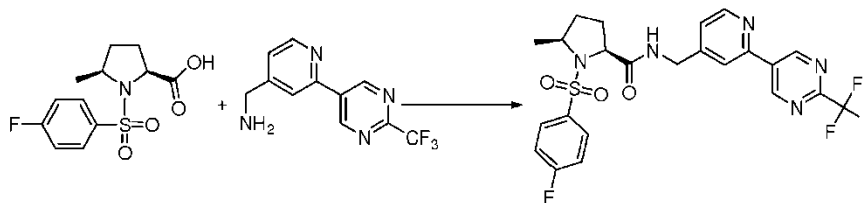
anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (10 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de [2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina



Una solución de 2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (10 g, 26,021 mmol, 1,00 Eq) y  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (13 g, 259,686 mmol, 9,98 Eq) en etanol (150 ml) se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. La reacción se diluyó en agua. El valor de pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con 1N HCl. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

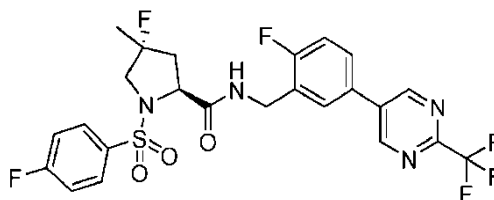
Etapa 3: Preparación de (2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-5-metil-*N*-([2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida



Una solución de ácido (2*S*,5*S*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (140 mg, 0,487 mmol, 0,67 Eq), DIEA (189 mg, 1,462 mmol, 2,0 Eq), HATU (222 mg, 0,584 mmol, 0,8 Eq) y [2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina (186 mg, 0,732 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). El producto en bruto (568 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (136 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,59 (s, 2H), 8,74-8,72 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 2,22-2,15 (s, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 4H).

**Ejemplo 187: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-(2-fluoro-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)bencil)-1-(4-fluorofenil)sulfonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxamida.**

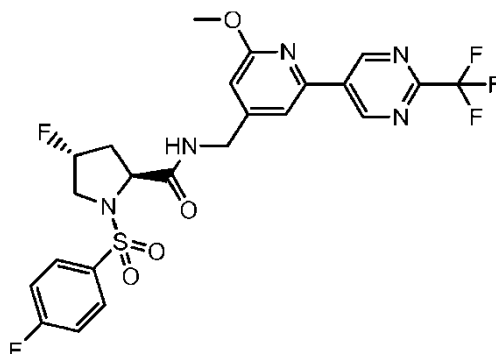


La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 52.

EM-IES:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  559,2

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,36 (s, 2H), 8,89 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 3H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 3H), 4,47 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,70-3,45 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 1H), 1,37 (d,  $J = 20,7$  Hz, 3H).

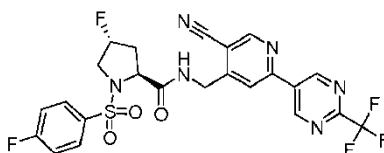
**Ejemplo 188: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[2-metoxi-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-4-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 48.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,69-9,63 (s, 2H), 9,00-8,93 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,82-7,79 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,97-6,92 (q,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 5,29-5,10 (d,  $J = 52,3$  Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,23-4,16 (dd,  $J = 10,0, 7,1$  Hz, 1H), 4,03-3,98 (s, 3H), 3,75-3,58 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,21-1,99 (m, 1H)., CLEM (IES) m/z:558,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 189: Preparación de (2S,4R)-N-([5-ciano-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



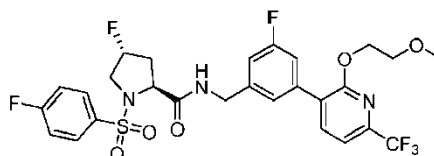
Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-N-([5-ciano-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (2S,4R)-N-([5-cloro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida (150 mg, 0,267 mmol, 1,0 Eq),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (32 mg, 0,272 mmol, 1,02 Eq),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (28 mg, 0,027 mmol, 0,10 Eq) y dppf (45 mg, 0,081 mmol, 0,31 Eq) en DMF (15 ml) se irradió con microondas durante 1 h a 150 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto en bruto (100 mg) se volvió a purificar por HPLC preparativa ultrarrápida para dar el compuesto del título (44,5 mg, 30 %) en forma de un sólido rosa.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,65 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 5,17-5,01 (m, 2H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,91-3,65 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H).

**Ejemplo 190: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-N-([3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**

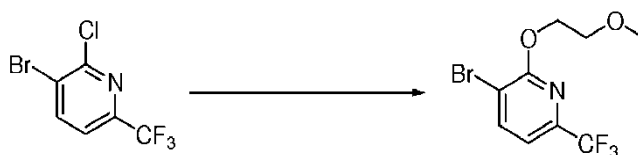


Etapa 1: Preparación de 3-bromo-2-cloro-6-(trifluorometil)piridina.



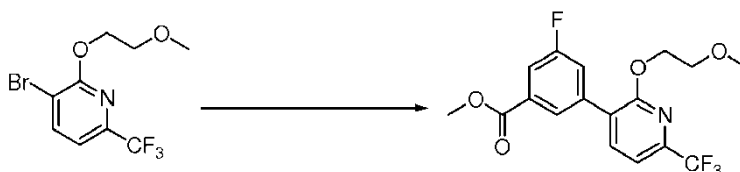
5 Se le añadió 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3 g, 15,263 mmol, 1,000 Eq) a una mezcla de  $\text{CuBr}_2$  (6,8 g, 30,445 mmol, 2,000 Eq) y  $t\text{-BuONO}$  (3,1 g, 30,062 mmol, 2,000 Eq) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (3 g, 75 %) en forma de un líquido marrón.

10 Etapa 2: Preparación de 3-bromo-2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridina



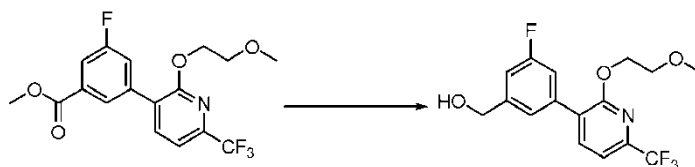
15 Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (3 g, 11,519 mmol, 1,00 Eq) y 1-metoxi-2-(sodiooxi)etano (1,2 g, 12,235 mmol, 1,10 Eq) en 2-metoxietan-1-ol (30 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se inactivó con agua, se extrajo con éter dietílico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (4 g) en forma de un líquido rojo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 3: Preparación de 3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de metilo



25 Una mezcla de 3-bromo-2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridina (1,6 g, 5,33 mmol, 1,0 Eq), 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,5 g, 5,36 mmol, 1,0 Eq), carbonato de potasio (1,5 g, 10,85 mmol, 2,0 Eq) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (390 mg, 0,533 mmol, 0,10 Eq) en dioxano (50 ml) se agitó toda la noche a  $90^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título (1,9 g, 95 %) en forma de un aceite marrón.

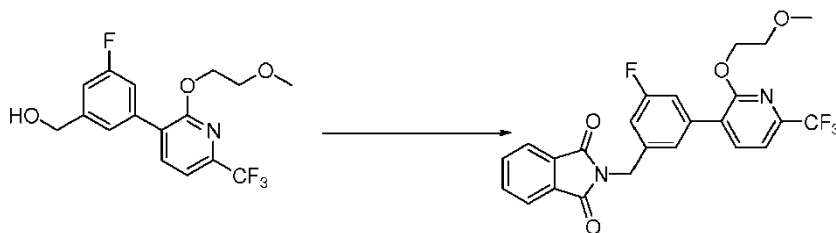
30 Etapa 4: Preparación de [3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metanol



35 Se le añadió  $\text{LiAlH}_4$  (360 mg, 9,485 mmol, 2,000 Eq) en varios lotes a una solución de 3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzoato de metilo (1,8 g, 4,822 mmol, 1,000 Eq) en tetrahidrofurano (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a  $0^\circ\text{C}$  y se inactivó con agua. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró a vacío. Esto dio como resultado 1,5 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

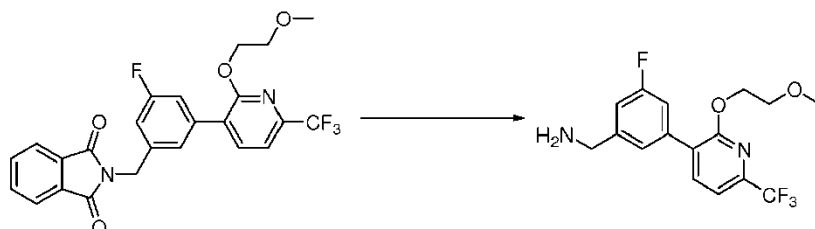
40 Etapa 5: Preparación de 2-([3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)-2,3-dihidro-1H-isindol-1,3-diona.





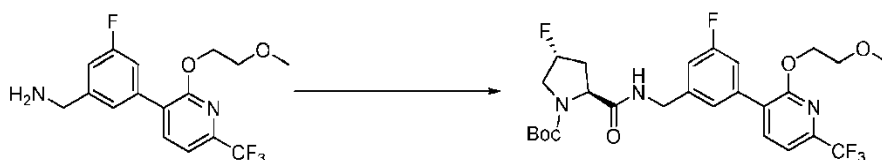
Se le añadió DIAD (1,6 g, 7,913 mmol, 2,000 Eq) gota a gota a una solución de [3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metanol (1,4 g, 4,055 mmol, 1,000 Eq), 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (1,2 g, 8,156 mmol, 2,000 Eq) y PPh<sub>3</sub> (2,1 g, 8,007 mmol, 2,000 Eq) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (1,3 g, 68 %) en forma de un sólido blanco.

10 Etapa 6: Preparación de [3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metanamina



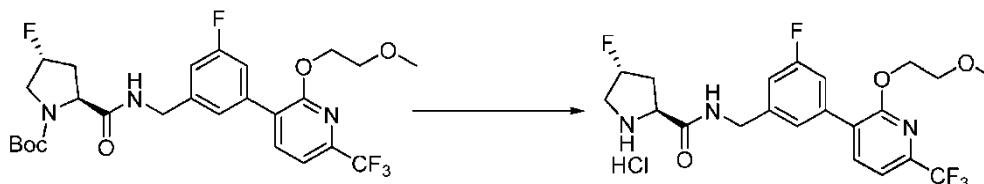
Una mezcla de 2-([3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (1,2 g, 2,53 mmol, 1,0 Eq) y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (2 ml, 41,150 mmol, 10,0 Eq) en metanol (10 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (750 mg, 86 %) en forma de un aceite amarillo claro.

20 Etapa 7: Preparación de (4*R*)-4-fluoro-2-([3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



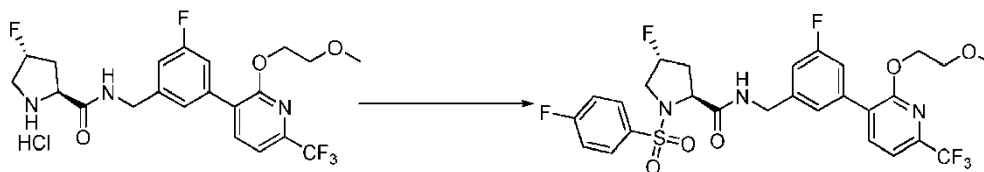
25 Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-((*tert*-butoxi)carbonyl)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (68 mg, 0,292 mmol, 1,000 Eq), HATU (132 mg, 0,347 mmol, 1,200 Eq), [3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metanamina (100 mg, 0,290 mmol, 1,000 Eq) y DIEA (75 mg, 0,580 mmol, 2,000 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (85 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

30 Etapa 8: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-([3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de (4*R*)-4-fluoro-2-([3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,322 mmol, 1,000 Eq) y cloruro de hidrógeno en dioxano (10 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El producto se precipitó añadiendo hexano. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido marrón.

Etapa 9: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-([3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)pirrolidina-2-carboxamida.



5

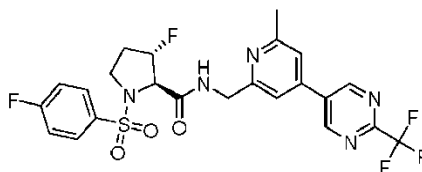
Una solución de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-([3-fluoro-5-[2-(2-metoxietoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]metil)pirrolidina-2-carboxamida (160 mg, 0,32 mmol, 1,00 Eq), DIEA (125 mg, 0,967 mmol, 3,0 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (69 mg, 0,355 mmol, 1,1 Eq) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50,3 mg, 25 %) en forma de un sólido blanco.

10

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79-7,84 (m, 3H), 7,40-7,22 (m, 6H), 7,11 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,12-4,99 (d, *J* = 52,0 Hz, 1H), 4,68-4,60 (m, 3H), 4,53-4,48 (dd, *J* = 15,2 Hz, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,70-3,56 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H).

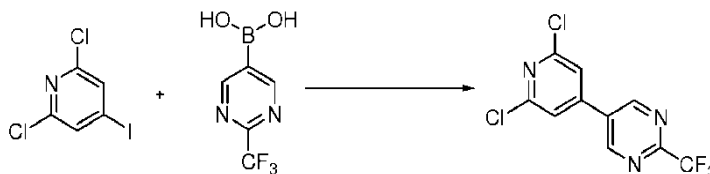
15

**Ejemplo 191: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-*N*-([6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida.**



20

Etapa 1: Preparación de 5-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidina

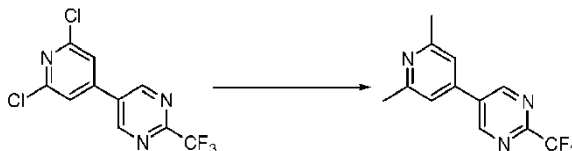


25

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (8,61 g, 31,43 mmol, 1,00 Eq), 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (7,85 g, 28,64 mmol, 1,00 Eq), carbonato de potasio (11,9 g, 86,10 mmol, 1,00 Eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,05 g, 1,43 mmol, 1,00 Eq) en dioxano (150 ml)/agua (10 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para dar el compuesto del título (6 g, 65 %) en forma de un sólido blanquecino.

30

Etapa 2: Preparación de 5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidina

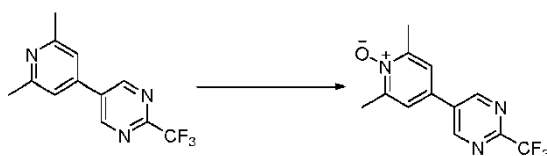


35

Una mezcla de 5-(2,6-dicloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (1,7 g, 5,78 mmol, 1,00 Eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (423 mg, 0,57 mmol, 0,10 Eq) y dimetilzinc (21,7 ml, 1,2 M en tolueno, 4,50 Eq) en dioxano (100 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (770 mg, 53 %) en forma de un sólido amarillo claro.

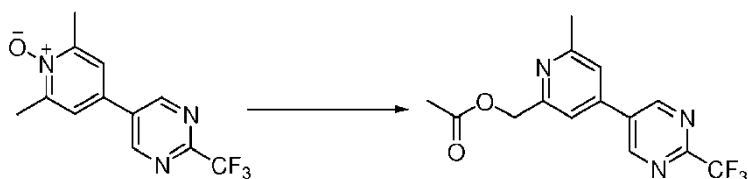
40

Etapa 3: Preparación de 2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-1-ilo-1-olato



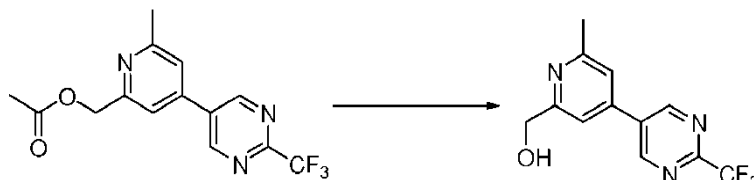
Una solución de *m*-CPBA (578 mg, 3,34 mmol, 1,10 Eq) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió gota a gota con agitación a la solución de 5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (770 mg, 3,04 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) para dar el compuesto del título (750 mg, 92 %) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 4: Preparación de acetato de [6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metilo



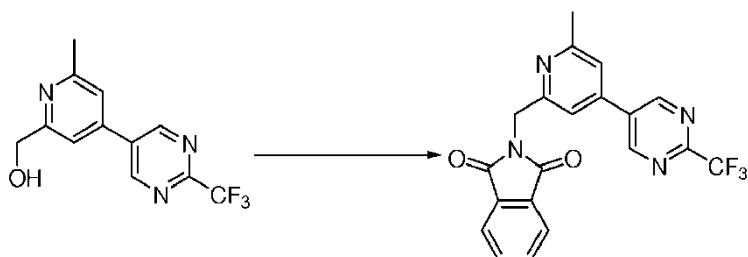
Una solución de 2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-1-ilo-1-olato (750 mg, 2,78 mmol, 1,00 Eq) en anhídrido acético (15 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua helada. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar el compuesto del título (650 mg, 75 %) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 5: Preparación de [6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metanol



Una solución de acetato de [6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metilo (650 mg, 2,08 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno (15 ml, 493,67 mmol, 1,00 Eq) en etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar el compuesto del título (340 mg, 60 %) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 6: Preparación de 2-([6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona



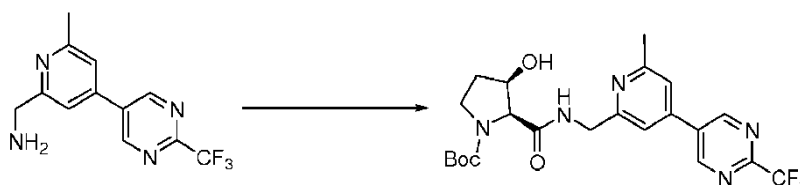
Se le añadió DIAD (511 mg, 2,52 mmol, 2,00 Eq) a la solución de [6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metanol (340 mg, 1,26 mmol, 1,00 Eq), 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (372 mg, 2,52 mmol, 2,00 Eq) y PPh<sub>3</sub> (662 mg, 2,52 mmol, 1,99 Eq) en THF (50 ml) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 7: Preparación de 6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-amina



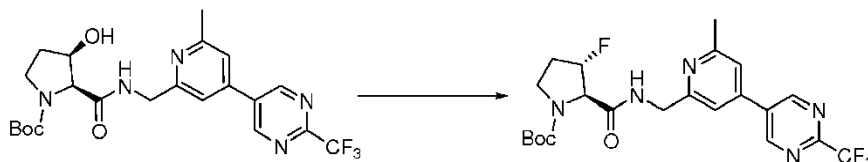
5 Una solución de 2-[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (600 mg, 1,56 mmol, 1,00 Eq) y  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (754 mg, 15,06 mmol, 9,64 Eq) en metanol (15 ml) se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró a vacío. Esto dio como resultado 686 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite.

10 Etapa 8: Preparación de (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Una solución de ácido (2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3-hidroxi-2-pirrolidina-2-carboxílico (97 mg, 0,41 mmol, 1,19 Eq), DIEA (136 mg, 1,05 mmol, 3,00 Eq), HATU (213 mg, 0,56 mmol, 1,59 Eq) y [6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metanamina (94 mg, 0,35 mmol, 1,00 Eq) en DMF (5 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 168 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido.

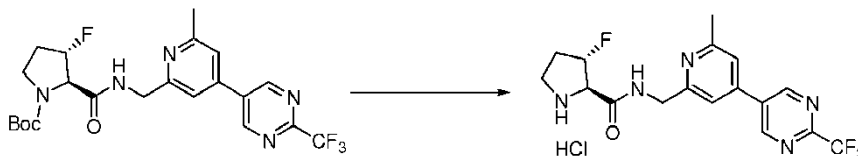
20 Etapa 9: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 Se le añadió DAST (112 mg, 0,69 mmol, 1,99 Eq) a una solución de (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (168 mg, 0,34 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (20 ml) gota a gota a 0 °C y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio/agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 65 mg (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

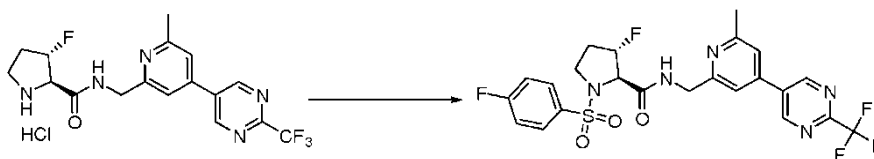
30 Etapa 10: Preparación de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

35



40 Una mezcla de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (65 mg, 0,13 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido en bruto.

Etapa 11: Preparación de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-*N*-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



5

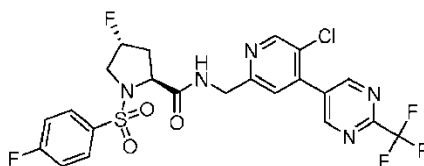
Se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (84 mg, 0,43 mmol, 1,51 Eq) a la solución de clorhidrato de (2*R*,3*S*)-3-fluoro-*N*-[[6-metil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (120 mg, 0,28 mmol, 1,00 Eq) y TEA (87 mg, 0,86 mmol, 3,00 Eq) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (24,4 mg, 16 %) en forma de un sólido blanco.

10

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,18 (s, 2H), 7,98-7,88 (m, 3H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,39-5,22 (d,  $J = 51,0$  Hz, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,72-2,62 (s, 3H), 2,20-1,95 (m, 2H).

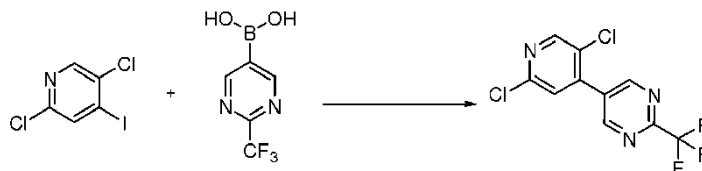
15

**Ejemplo 192: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-[[5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida.**



20

Etapa 1: Preparación de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidina

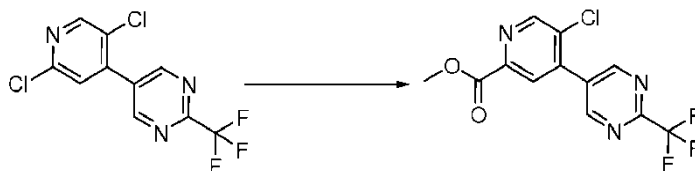


25

Una mezcla de 2,5-dicloro-4-yodopiridina (3,86 g, 14,09 mmol, 1,00 Eq), 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (4,26 g, 15,54 mmol, 1,10 Eq), carbonato de potasio (5,83 g, 42,19 mmol, 2,99 Eq) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (516 mg, 0,70 mmol, 0,05 Eq) en dioxano (50 ml)/agua (5 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/100) para dar el compuesto del título (2,2 g, 53 %) en forma de un sólido amarillo.

30

Etapa 2: Preparación de 5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridina-2-carboxilato de metilo

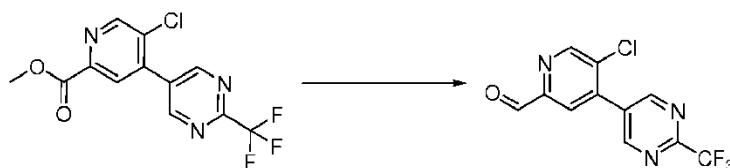


35

Una mezcla de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (2,19 g, 7,47 mmol, 1,00 Eq),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (549 mg, 0,75 mmol, 0,10 Eq) y TEA (2,27 g, 22,47 mmol, 3,00 Eq) en metanol (50 ml) se agitó durante 12 h a 60 °C en atmósfera de monóxido de carbono. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/100) para dar el compuesto del título (1,2 g, 52 %) en forma de un sólido rosa.

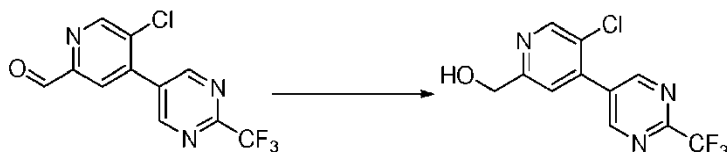
40

Etapa 3: Preparación de 5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridina-2-carbaldehído



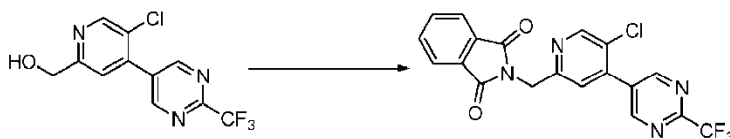
5 Se le añadió DIBAL-H (4,5 ml, 31,64 mmol, 3,00 Eq) a la solución de 5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridina-2-carboxilato de metilo (482 mg, 1,51 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (200 ml) gota a gota a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 20 min a -78 °C. Después, la reacción se inactivó con metanol. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/20) para dar el compuesto del título 344 mg (en bruto) en forma de un sólido amarillo claro.

10 Etapa 4: Preparación de [5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metanol



15 Se le añadió NaBH<sub>4</sub> (18 mg, 0,47 mmol, 0,39 Eq) a la solución de 5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridina-2-carbaldehído (344 mg, 1,19 mmol, 1,00 Eq) en metanol (200 ml) en lotes a -20 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título (330 mg, 95 %) en forma de un sólido marrón.

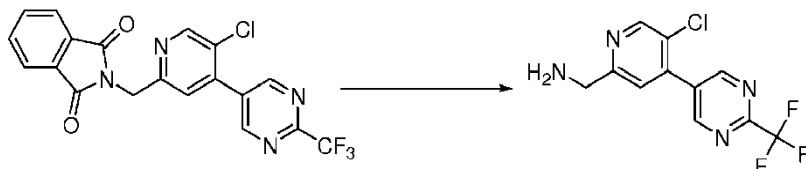
20 Etapa 5: Preparación de 2-([5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona



25 Se le añadió DIAD (490 mg, 2,42 mmol, 2,00 Eq) a una solución de [5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metanol (350 mg, 1,20 mmol, 1,00 Eq), 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (356 mg, 2,42 mmol, 2,00 Eq) y PPh<sub>3</sub> (634 mg, 2,41 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (200 ml) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título 800 mg (en bruto) en forma de un aceite amarillo.

30

Etapa 6: Preparación de [5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metanamina

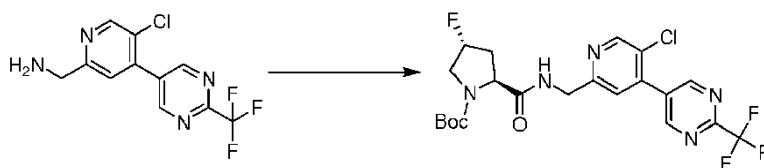


35

Una solución de 2-([5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (800 mg, 1,91 mmol, 1,00 Eq), NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (957 mg, 19,17 mmol, 10,00 Eq) en metanol (60 ml) se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío. Esto dio como resultado 700 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

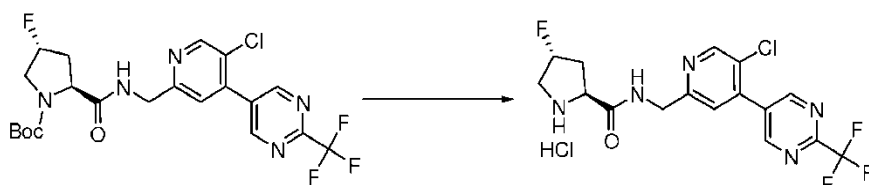
40

Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-2-([5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil)carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



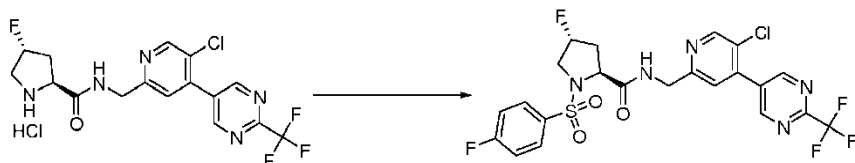
5 Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (690 mg, 2,95 mmol, 1,23 Eq), HATU (1,091 g, 2,86 mmol, 1,20 Eq), DIEA (618 mg, 4,78 mmol, 2,00 Eq) y [5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metanamina (690 mg, 2,39 mmol, 1,00 Eq) en DMF (15 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (800 mg, 66 %) en forma de un sólido amarillo.

10 Etapa 8: Preparación de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-([5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



15 Una mezcla de (2*S*,4*R*)-2-[[[5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil]carbamoil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (210 mg, 0,41 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 168 mg (92 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

20 Etapa 9: Preparación de (2*S*,4*R*)-*N*-([5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxamida

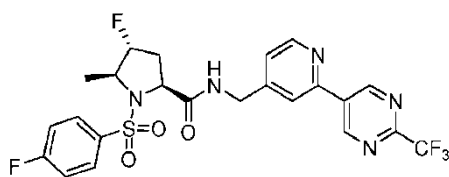


25 Se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (180 mg, 0,92 mmol, 2,42 Eq) a la solución de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-([5-cloro-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-2-il]metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (168 mg, 0,38 mmol, 1,00 Eq) y TEA (200 mg, 1,97 mmol, 5,17 Eq) en diclorometano (30 ml) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32,3 mg, 15 %) en forma de un sólido blanco.

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,12-4,99 (d, *J* = 52,0 Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,29-4,25 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,91-3,61 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 1H).

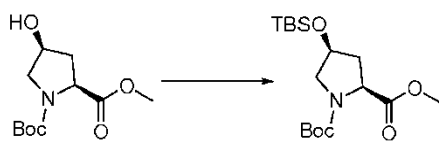
35

**Ejemplo 193: Preparación de (2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-5-metil-*N*-([2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



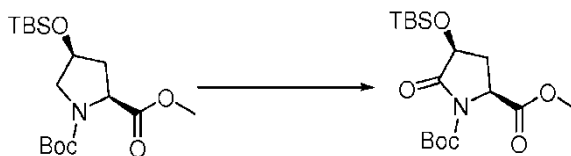
40

Etapa 1: Preparación de (2*S*,4*S*)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo



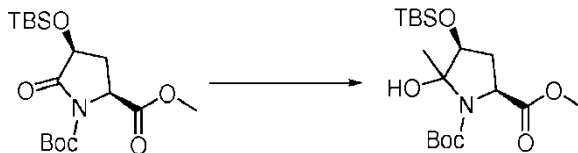
Una solución de (2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo (10 g, 40,77 mmol, 1,00 Eq), imidazol (2,78 g, 40,83 mmol, 1,10 Eq) y *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (6,7 g, 44,45mmol, 1,10 Eq) en DMF (100 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/8) para dar el compuesto del título (16 g) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Preparación de (2S,4S)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo



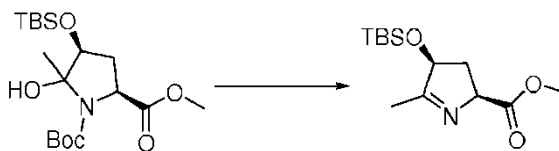
Una mezcla de NaIO<sub>4</sub> (7,43 g, 34,73 mmol, 2,50 Eq) y óxido de rutenio (IV) (370 mg, 2,78 mmol, 0,20 Eq) en agua (107 ml) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. A esto se le añadió la solución de (2S,4S)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo (5 g, 13,90 mmol, 1,00 Eq) en acetato de etilo (60 ml) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHSO<sub>3</sub>/agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato/éter de petróleo (1/8) para dar el compuesto del título (3,3 g, 64 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Preparación de (2S,4S)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de metil-1-*tert*-butil 2-metilo



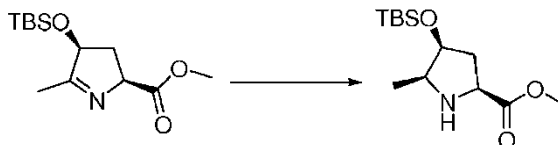
Se le añadió bromo(metil)magnesio (3,48 ml, 87,55 mmol, 1,20 Eq) a la solución de (2S,4S)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo (3,25 g, 8,70 mmol, 1,00 Eq) en THF (50 ml) gota a gota a -40 °C y se agitó durante 2 h a -40 °C. Después, la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar el compuesto del título (1,1 g, 32 %) en forma de un aceite amarillo claro.

Etapa 4: Preparación de 4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo



Una solución de (2S,4S)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de metil-1-*tert*-butil 2-metilo (6 g, 15,40 mmol, 1,00 Eq) y TFA (5 ml, 67,31 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 6 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón.

Etapa 5: Preparación de (2S,4S,5S)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo

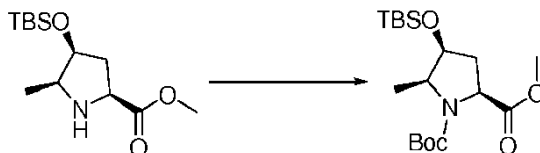




Una mezcla de (2S,4S)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6 g, 22,10 mmol, 1,00 Eq) y paladio carbono (500 mg) en metanol (100 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de H<sub>2</sub>. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 5,6 g (93 %) en forma de un aceite amarillo.

5

Etapa 6: Preparación de (2S,4S,5S)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo

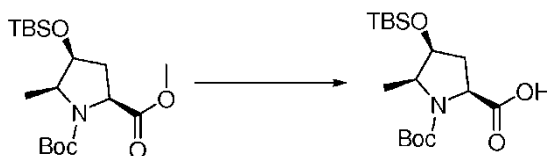


10

Una solución de (2S,4S,5S)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (5,5 g, 20,11 mmol, 1,00 Eq), TEA (8,13 g, 80,34 mmol, 4,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (245 mg, 2,00 mmol, 0,10 Eq), dicarbonato de di-*tert*-butilo (13,16 g, 60,29 mmol, 3,00 Eq) en THF (250 ml) se agitó toda la noche a 50 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título (3 g, 40 %) en forma de un aceite amarillo claro.

15

Etapa 7: Preparación de ácido (2S,4S,5S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-metilpirrolidina-2-carboxílico



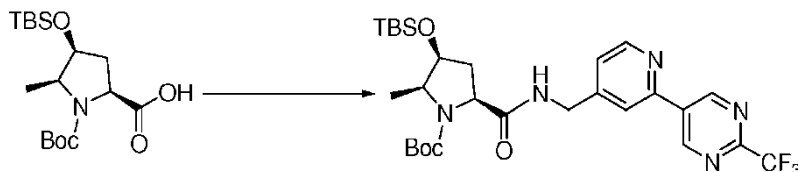
20

Una solución de (2S,4S,5S)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo (20 mg, 0,05 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (3 mg, 0,12 mmol, 2,00 Eq) en metanol (2 ml)/agua (0,2 ml) se agitó durante 5 h a 40 °C. La solución resultante se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 4 con ácido acético. La solución resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 20 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

25

Etapa 8: Preparación de (2S,3S,5S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-metil-5-[[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

30

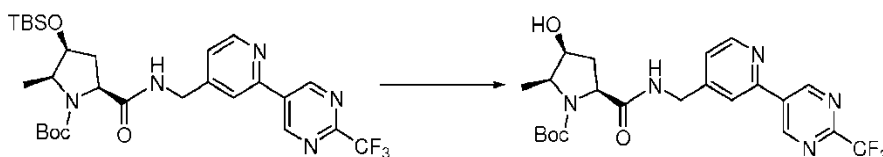


Una solución de ácido (2S,4S,5S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-metilpirrolidina-2-carboxílico (400 mg, 1,11 mmol, 1,00 Eq), HATU (880 mg, 2,31 mmol, 1,50 Eq), DIEA (600 mg, 4,64 mmol, 3,00 Eq) y 2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-ilmetanamina (464 mg, 1,82 mmol, 1,20 Eq) en DMF (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar el compuesto del título (360 mg, 54 %) en forma de un aceite amarillo claro.

35

40

Etapa 9: Preparación de (2S,3S,5S)-3-hidroxi-2-metil-5-[[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

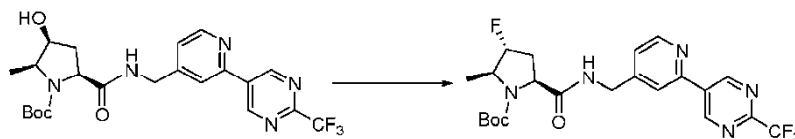


45

Una solución de (2S,3S,5S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-metil-5-[[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (360 mg, 0,60 mmol, 1,00 Eq) y TBAF (1,34 ml, 5,12 mmol,

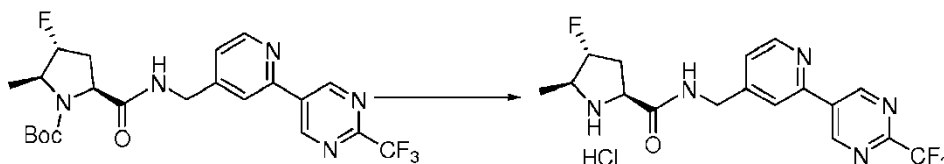
1,00 Eq) en THF (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2/1) para dar el compuesto del título (300 mg, en bruto) en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 10: Preparación de (2S,3R,5S)-3-fluoro-2-metil-5-[[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



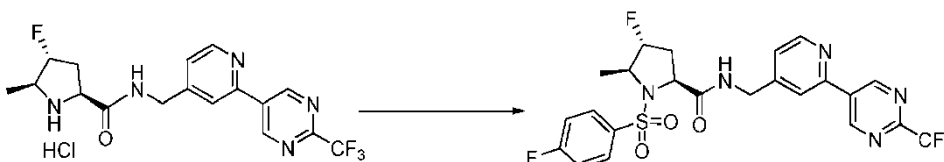
10 Se le añadió DAST (424 mg, 2,63 mmol, 3,00 Eq) a la solución de (2S,3S,5S)-3-hidroxi-2-metil-5-[[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,62 mmol, 1,00 Eq) en diclorometano (10 ml) gota a gota a 0 °C y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2/1) para dar el compuesto del título (110 mg, 37 %) en forma de un sólido amarillo claro.

15 Etapa 11: Preparación de clorhidrato de (2S,4R,5S)-4-fluoro-5-metil-*N*-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



20 Una mezcla de (2S,3R,5S)-3-fluoro-2-metil-5-[[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,22 mmol, 1,00 Eq) y cloruro de hidrógeno saturado en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 105 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

25 Etapa 12: Preparación de (2S,4R,5S)-4-fluoro-1-[(4-fluorobenceno)sulfoil]-5-metil-*N*-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida

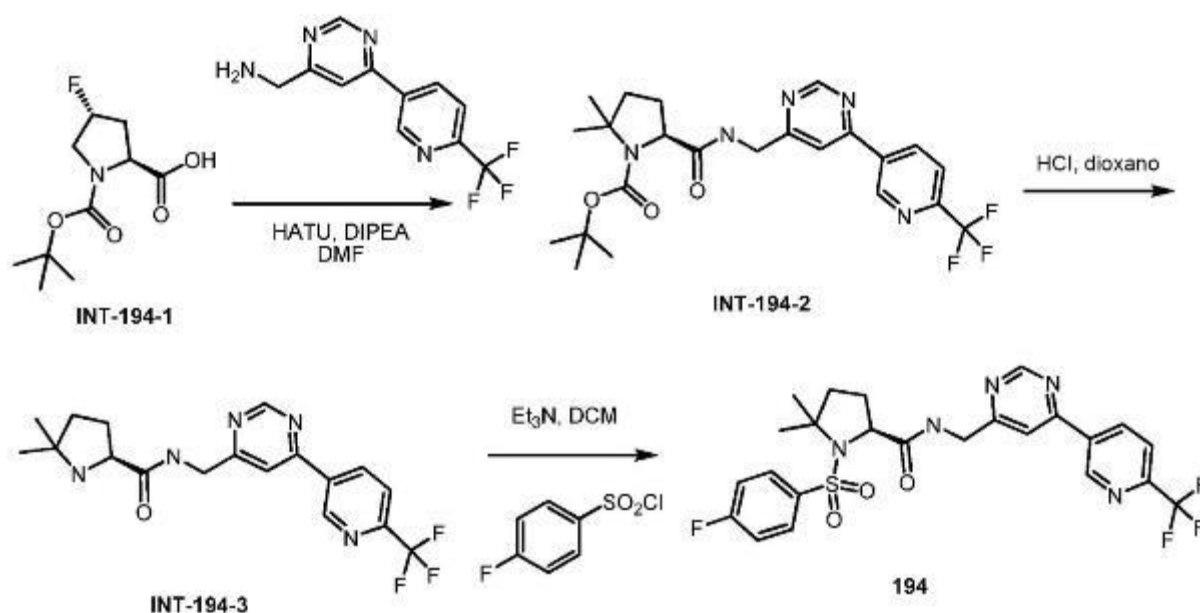


30 Se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfoil (73 mg, 0,37 mmol, 1,20 Eq) a una solución de clorhidrato de (2S,4R,5S)-4-fluoro-5-metil-*N*-[[2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (105 mg, 0,25 mmol, 1,00 Eq) y bicarbonato de sodio (41,5 mg, 0,49 mmol, 2,00 Eq) en THF (8 ml)/agua (8 ml). Esto se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16,9 mg, 12 %) en forma de un sólido blanco.

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,82-4,68 (d, *J* = 51,6 Hz, 1H), 4,50-4,32 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 3H).

40 **Ejemplo 194: Preparación de (2S)-1-(4-fluorofenil)sulfoil-5,5-dimetil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**

45



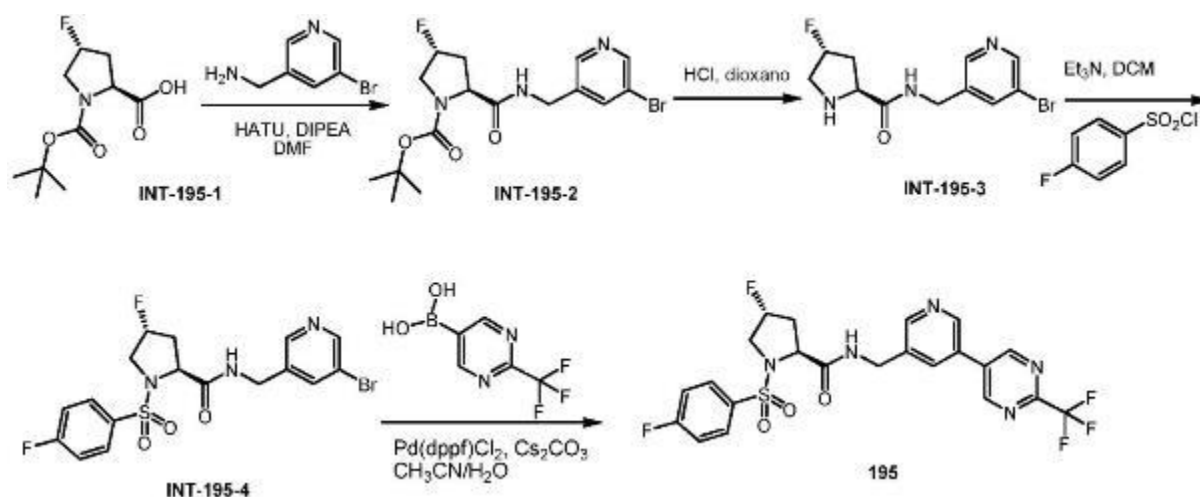
5 Etapa 1: Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de HATU del ejemplo 35, **etapa 1**: se preparó (5S)-2,2-dimetil-5-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metilcarbamoyl]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (INT-194-2) (320 mg, 81 %) a partir de ácido (2S)-1-*terc*-butoxicarbonil-5,5-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,8 mmol) y [6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metanamina (230 mg, 0,9 mmol), DIPEA (0,4 ml, 2,5 mmol), HATU (383 mg, 0,99 mmol) en DMF (2 ml). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 480,5

10 Etapa 2: Siguiendo el procedimiento de eliminación de Boc del **ejemplo 35, etapa 3**: se preparó clorhidrato de (2S)-5,5-dimetil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (INT-194-3) (250 mg, 81 %) a partir de (5S)-2,2-dimetil-5-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metilcarbamoyl]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (387 mg, 0,8 mmol) y HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8 mmol). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 380,5

15 Etapa 3: Siguiendo el procedimiento de formación de sulfonamida del **ejemplo 35, etapa 4**: El compuesto del título 194 (2S)-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-5,5-dimetil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (162 mg, 37 %) se preparó a partir de clorhidrato de (2S)-5,5-dimetil-*N*-[[6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirimidin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida (INT194-3) (306 mg, 0,8 mmol), Et<sub>3</sub>N (2,25 ml, 16 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl (188 mg, 0,97 mmol) en DCM (1 ml). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 538,5

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,81 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,73 (ddd, *J* = 8,4, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,11-7,94 (m, 3H), 7,49-7,19 (m, 2H), 4,67-4,48 (m, 2H), 4,39 (dd, *J* = 17,4, 5,6 Hz, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,02 (td, *J* = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 1,84 (ddt, *J* = 12,0, 6,1, 2,7 Hz, 1H), 1,71 (ddd, *J* = 11,8, 6,7, 2,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

25 **Ejemplo 195: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonyl-*N*-[[5-[2-trifluorometil]pirimidin-5-il]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida.**



Etapa 1: Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de HATU del **ejemplo 35, etapa 1**: se preparó (2*S*,4*R*)-2-[(5-bromo-3-piridil)metil]carbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (INT-195-2) (280 mg, 32 %) a partir de ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico (500 mg, 2,1 mmol) y (5-bromo-3-piridil)metanamina (441 mg, 2,4 mmol), DIPEA (1,1 ml, 6,4 mmol), HATU (998 mg, 2,6 mmol) en DMF (2 ml). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 403,3

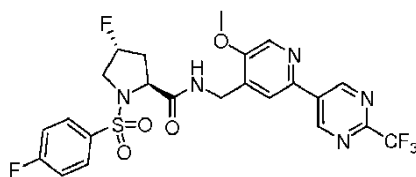
Etapa 2: Siguiendo el procedimiento de eliminación de Boc del **ejemplo 35, etapa 3**: se preparó (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-3-piridil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (INT-195-3) (210 mg, 100 %) a partir de (2*S*,4*R*)-2-[(5-bromo-3-piridil)metil]carbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (INT-195-2) (280 mg, 0,7 mmol) y HCl 4 N en dioxano (1,7 ml, 7 mmol). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 303,3

Etapa 3: Siguiendo el procedimiento de formación de sulfonamida del **ejemplo 35, etapa 4**: se preparó (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-3-piridil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida (INT-195-4) (200 mg, 63 %) a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-3-piridil)metil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida (INT-195-3) (210 mg, 0,7 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,9 ml, 14 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (162 mg, 0,8 mmol) en DCM (1 ml). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 461,3

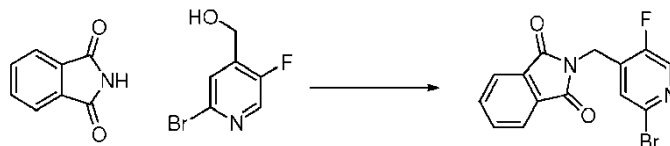
Etapa 4: Siguiendo el mismo procedimiento de acoplamiento de Suzuki del **ejemplo 42, etapa 1**: El compuesto del título **195** (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-*N*-[[5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-3-piridil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (62 mg, 54 %) se preparó a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-[(5-bromo-3-piridil)metil]-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)sulfonil-pirrolidina-2-carboxamida (INT-195-4) (100 mg, 0,22 mmol), ácido [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]borónico (46 mg, 0,24 mmol), carbonato de cesio 1 M en agua (0,3 ml, 0,3 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0,02 mmol) en acetonitrilo (1 ml). EM-IES: [M+H]<sup>+</sup> 528,5

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,53-9,37 (m, 2H), 9,07-8,97 (m, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,05-7,87 (m, 2H), 7,56-7,33 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 52,8 Hz, 1H), 4,63-4,33 (m, 2H), 4,25-4,09 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,64 (dd, *J* = 14,9, 2,4 Hz, 1H), 2,49-2,28 (m, 1H), 2,07 (s, 1H).

**Ejemplo 196: Preparación de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-((5-metoxi-2-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)piridin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida.**

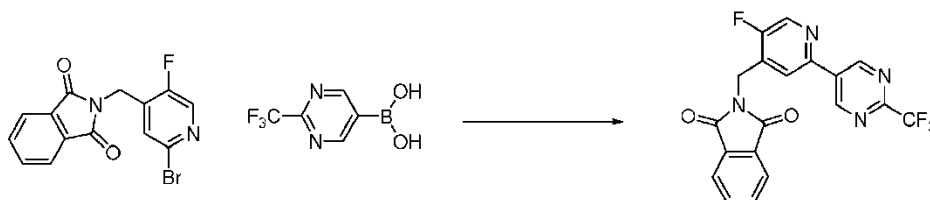


Etapa 1: Preparación de 2-[(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona



Se le añadió DIAD (1,57 g, 7,76 mmol, 2,00 Eq) gota a gota a una solución de 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (690 mg, 4,69 mmol, 1,20 Eq), (2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)metanol (800,00 mg, 3,88 mmol, 1,00 Eq) y PPh<sub>3</sub> (2,04 g, 7,78 mmol, 2,00 Eq) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (500 mg, 38 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de 2-[[5-fluoro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona

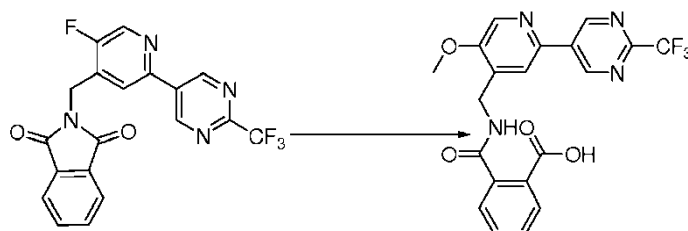


Una mezcla de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (196 mg, 0,268 mmol, 0,10 Eq), carbonato de potasio (741 mg, 5,362 mmol, 2,0 Eq), 2-[(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (900 mg, 2,686 mmol, 1,0 Eq) y [2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]boronato de bis(propan-2-ilo) (3,3 g, 11,954 mmol, 4,45 Eq) en 1,4-dioxano

(25 ml)/agua(2,5 ml) se agitó durante 12 h a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (1 g, 91 %) en forma de un sólido amarillo.

5

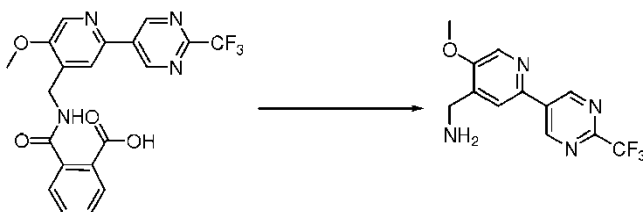
Etapa 3: Preparación de ácido 2-[[[5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]benzoico



10 Una solución de 2-[[[5-fluoro-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (250 mg, 0,621 mmol, 1,00 Eq) y MeONa (340 mg, 6,294 mmol, 10,128 Eq) en metanol (50 ml) se agitó durante 5 h a 85 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío y se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 3-5 con cloruro de hidrógeno 1 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (250 mg, 93 %) en forma de un sólido blanco.

15

Etapa 4: Preparación de [5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina



20

Una solución de ácido 2-[[[5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]benzoico (250 mg, 0,578 mmol, 1,00 Eq) y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (300 mg, 5,993 mmol, 10,36 Eq) en etanol (30 ml) se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío y se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 3-5 con cloruro de hidrógeno 1 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. El valor de pH de la solución acuosa se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (120 mg, 73 %) en forma de un sólido.

25

Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-2-[[[5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

30

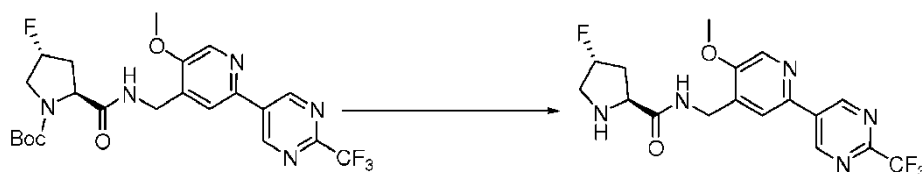


35

Una solución de ácido (2S,4R)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (108 mg, 0,463 mmol, 1,097 Eq), DIEA (164 mg, 1,269 mmol, 3,0 Eq), HATU (193 mg, 0,508 mmol, 1,202 Eq) y [5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metanamina (120 mg, 0,422 mmol, 1,000 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado el compuesto del título (180 mg, 85 %) en forma de un aceite amarillo claro.

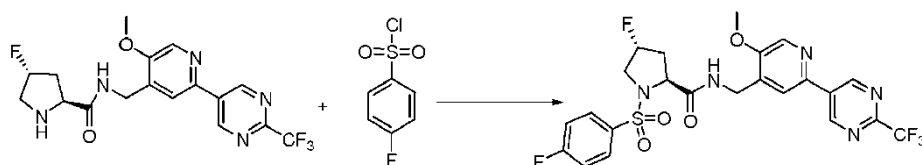
40

Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-*N*-[[[5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]pirrolidina-2-carboxamida



5 Una solución de (2S,4R)-4-fluoro-2-[[[5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,24 mmol, 1,00 Eq) y ácido trifluoroacético (4 ml) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 30 min a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 7-9 con bicarbonato de sodio acuoso. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (140 mg, en bruto) en forma de un sólido amarillo claro.

10 Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-4-fluoro-1-(4-fluorofenilsulfonil)-N-((5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida

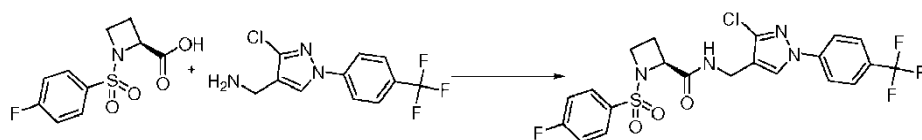


15 Una solución de (2S,4R)-4-fluoro-N-([5-metoxi-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piridin-4-il]metil)pirrolidina-2-carboxamida (225 mg, 0,563 mmol, 1,00 Eq), TEA (171 mg, 1,690 mmol, 3,0 Eq) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (132 mg, 0,678 mmol, 1,20 Eq) en diclorometano (25 ml) se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20,7 mg) en forma de un sólido blanco.

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 7,44-7,52 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 4,99-5,12 (d, J = 51,2 Hz, 1H), 4,83-4,90 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H).

25

**Ejemplo 197: Preparación de (2S)-N-([3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]azetidina-2-carboxamida.**



30

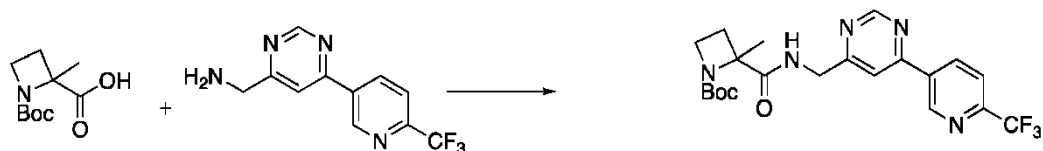
35 Una mezcla de ácido (2S)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonil]azetidina-2-carboxílico (62 mg, 0,24 mmol, 1,20 Eq), HATU (114 mg, 0,30 mmol, 1,50 Eq), DIEA (77 g, 595,78 mmol, 3,00 Eq) y [3-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metanamina (55 mg, 0,20 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (63,3 mg, 61 %) en forma de un sólido blanco.

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 8,55-8,52 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,00-7,88 (m, 6H), 7,55-7,51 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,31-4,21 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 2H).

40

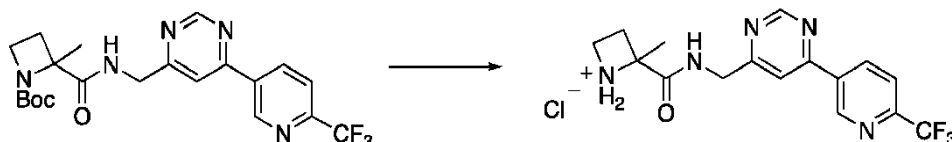
**Ejemplo 198: Preparación de (S)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-2-metil-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)azetidina-2-carboxamida.**

45 Etapa 1: Preparación de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



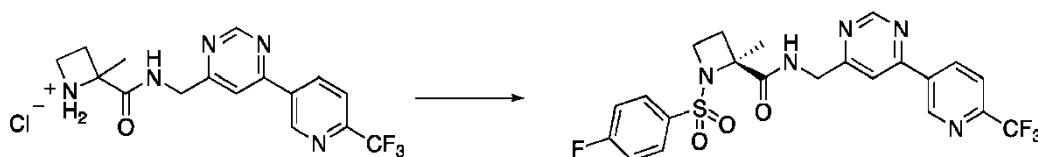
Una mezcla de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilazetidina-2-carboxílico (0,1 g, 0,51 mmol), (6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanamina (0,13 mg, 0,51 mmol),  $iPr_2NEt$  (0,17 ml, 0,98 mmol), PyAOP (0,29 mg, 0,54 mmol) y 4-DMAP (0,006 mg, 0,05 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ) se filtraron, se hicieron pasar a través de una capa de gel de sílice lavando con EtOAc y se concentraron para obtener 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de cloruro de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidinio



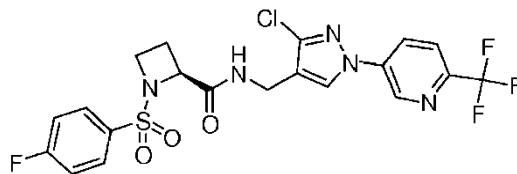
A una solución de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (0,22 g, 0,49 mmol), en  $CH_2Cl_2$  (2 ml), se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidinio en forma de una sal en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-N-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metil)azetidina-2-carboxamida

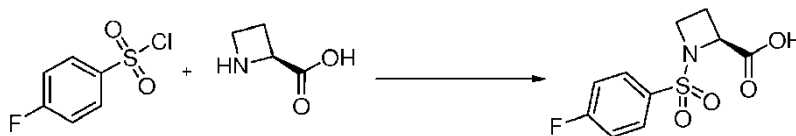


Una mezcla de cloruro de 2-metil-2-((6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metilcarbamoil)azetidinio en bruto (0,085 g, 0,22 mmol), cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (0,047 mg, 0,24 mmol) y  $Et_3N$  (0,15 ml, 1,1 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante CFS quiral para dar el compuesto del título (22 mg) en forma del isómero de elución más lenta: RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,48 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,32 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,79 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz, 1H), 8,74 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 2H), 4,66 (dd,  $J = 17,4$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,49 (dd,  $J = 17,4, J = 5,4$  Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).

**Ejemplo 199: Preparación de (2S)-N-([3-cloro-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]azetidina-2-carboxamida.**



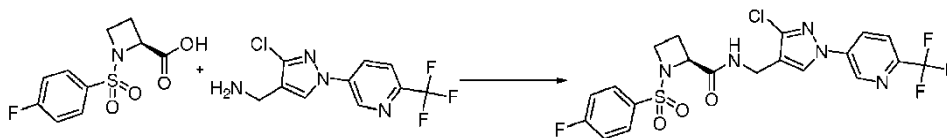
Etapa 1: Preparación de ácido (2S)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]azetidina-2-carboxílico



Se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo (2,14 g, 11,00 mmol, 1,00 Eq) a una solución de ácido (2S)-azetidina-2-carboxílico (1 g, 9,89 mmol, 1,10 Eq) en hidróxido de sodio acuoso saturado (6 ml)/tetrahydrofurano (6 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter. El valor de pH de la solución acuosa se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno 2 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo,

se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (1,7 g, 60 %) en forma de un sólido blanco.

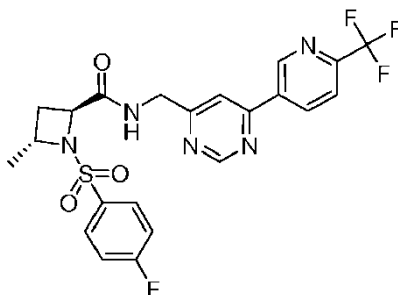
5 Etapa 2: Preparación de (2S)-N-([3-cloro-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]metil)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]azetidina-2-carboxamida



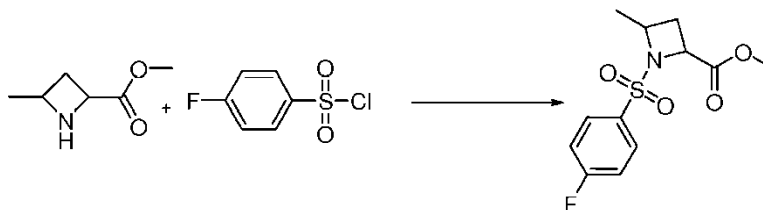
10 Una mezcla de ácido (2S)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]azetidina-2-carboxílico (62 mg, 0,24 mmol, 1,20 Eq), HATU (114 mg, 0,30 mmol, 1,50 Eq), DIEA (77 mg, 0,60 mmol, 3,00 Eq) y [3-cloro-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]metanamina (55 mg, 0,20 mmol, 1,00 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (40,2 mg, 39 %) en forma de un sólido blanco.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 8,09-8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 4,31-4,22 (m, 3H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H).

20 **Ejemplo 200: Preparación de (2S,4R)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metil-N-([6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)azetidina-2-carboxamida.**

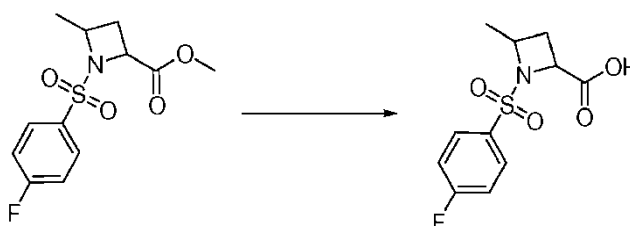


25 Etapa 1: Preparación de 1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metilazetidina-2-carboxilato de metilo



30 Se le añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (312 mg, 1,60 mmol, 1,20 Eq) a una solución de 4-metilazetidina-2-carboxilato de metilo (400 mg, 3,10 mmol, 1,00 Eq), 4-dimetilaminopiridina (240 mg, 1,96 mmol, 0,70 Eq) y TEA (0,8 ml, 5,76 mmol, 4,00 Eq) en diclorometano (12 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (220 mg, 25 %) en forma de un aceite naranja.

35 Etapa 2: Preparación de ácido 1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metilazetidina-2-carboxílico



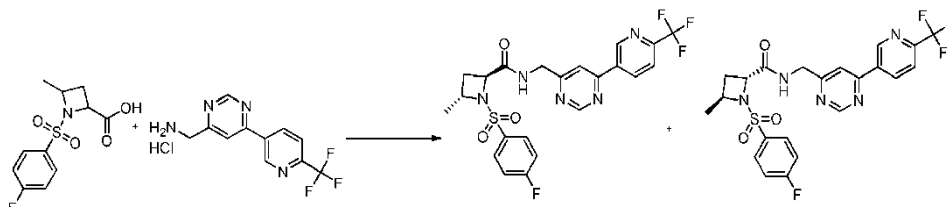


Una mezcla de 1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metilazetidina-2-carboxilato de metilo (180 mg, 0,63 mmol, 1,00 Eq) y LiOH (15 mg, 0,63 mmol, 1,00 Eq) en metanol (15 ml)/H<sub>2</sub>O (1,5 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado el compuesto del título (0,12 g, 70 %) en forma de un sólido blanco.

5

Etapa 3: Preparación de (2*S*,4*R*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metil-*N*-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)azetidina-2-carboxamida

10



15

Una solución de clorhidrato de 1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metilazetidina-2-carboxílico ácido (123 mg, 0,45 mmol, 1,00 Eq), [6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metanamina (198 mg, 0,68 mmol, 1,50 Eq), DIEA (290 mg, 2,24 mmol, 5,00 Eq) y HATU (259 mg, 0,68 mmol, 1,50 Eq) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (30:100). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa quiral para dar el compuesto del título (96,9 mg, 42 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 5,32$  min (Lux Cellulose-4, 0,46 x 5 cm, 3  $\mu$ m, Hex:EtOH = 80:20, 1,0 ml/min).

20

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,47 (m, 1H), 9,31-9,30 (m, 1H), 9,08-9,04 (m, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 3H).

25

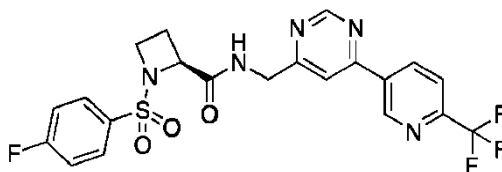
También se aisló (2*R*,4*S*)-1-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-4-metil-*N*-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)azetidina-2-carboxamida (94,4 mg, 41 %) en forma de un sólido blanco.  $t_R = 6,48$  min (Lux Cellulose-4, 0,46 x 5 cm, 3  $\mu$ m, Hex:EtOH = 80:20, 1,0 ml/min).

30

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,47 (m, 1H), 9,31-9,30 (m, 1H), 9,08-9,04 (m, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,57-4,43 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 3H).

**Ejemplo 201: Preparación de (S)-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-*N*-[(6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metil)azetidina-2-carboxamida.**

35



La preparación del compuesto del título sigue el mismo procedimiento general del ejemplo 198.

40

CLEM:  $m/z = 496$  (tiempo de ret.: 4,78)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,49 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,30 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,96 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,80 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,56 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,56 (ddd,  $J = 40,0, 17,3, 6,0$  Hz, 2H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,59 (dd,  $J = 16,9, 8,5$  Hz, 1H), 2,34-2,15 (m, 2H), CLEM (IES)  $m/z: 496$  [M+H]<sup>+</sup>

45

Tabla 4: Datos de EM de los compuestos de los ejemplos.

Ejemplo	CL/EM (IES+): $m/z$ (M+H)
38	552,1
39	524,1

## ES 2 713 323 T3

Ejemplo	CL/EM (IES+): m/z (M+H)
40	560,1
41	524,1
42	529,11
43	542,13
44	574,1
45	559,12
46	557,13
47	559,12
48	542,13
49	545,1
50	540,1
51	554,1
52	559,12
53	528,11
54	545,11
55	509,13
56	545,11
57	542,12
58	547,1
59	527,12
60	543,09
61	674,2
62	562,2
63	509,2
64	525,2
65	563,1
66	567,1
67	528,11
68	545,11
69	545,1
70	551,1
71	552,1
72	527,12
73	528,11
74	550,16
75	526,12
76	542,1
77	542,1
78	551,1

## ES 2 713 323 T3

Ejemplo	CL/EM (IES+): m/z (M+H)
79	552,1
80	536,14
81	527,12
82	528,11
83	672,13
84	561,07
85	560,11
86	533,11
87	533,11
88	526,1
89	545,2
90	527,2
91	545,2
92	539,1
93	545,1
94	526,12
95	544,11
96	541,1
97	545,1
98	545,1
99	551,1
100	551,1
101	561,1
102	546,1
103	546,1
104	561,1
105	556,1
106	542,1
107	542,1
108	557,1
109	571,1
110	552,1
111	543,1
112	551,1
113	545,1
114	545,1
115	545,1
116	556,1
117	563,1

## ES 2 713 323 T3

Ejemplo	CL/EM (IES+): m/z (M+H)
118	557,1
119	545,1
120	545,1
121	577,1
122	545,1
123	522,1
124	572,1
125	560,1
126	559,1
127	558,1
128	519,1
129	509,1
130	601,1
131	527,1
132	547,1
133	541,2
134	545,1
135	545,1
136	528,1
137	549,1
138	541,1
139	544,1
140	545,1
141	545,1
142	542,1
143	527,2
144	551,1
145	543,1
146	550,1
147	559,1
148	531,1
149	533,2
150	545,1
151	556,1
152	542,1
153	546,1
154	528,2
155	499,2
156	546,1

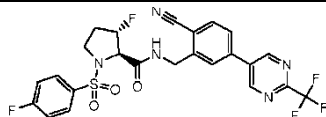
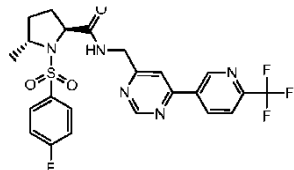
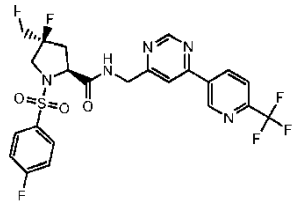
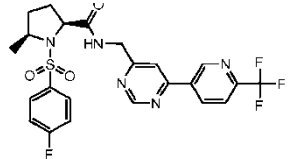
## ES 2 713 323 T3

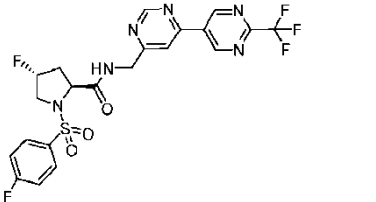
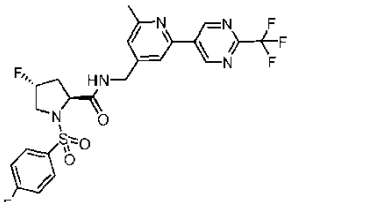
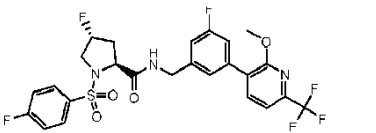
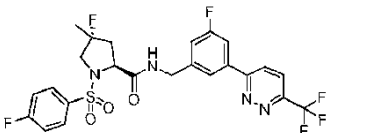
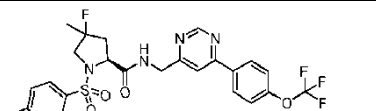
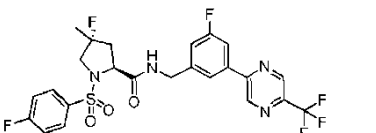
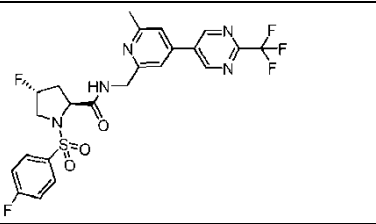
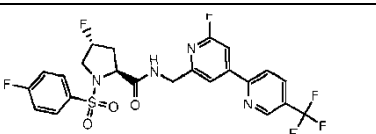
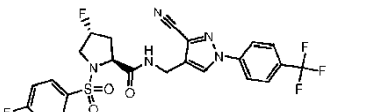
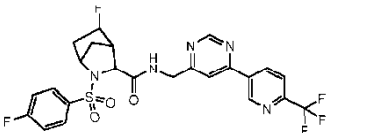
Ejemplo	CL/EM (IES+): m/z (M+H)
157	528,2
158	561,2
159	542,2
160	524,2
161	544,2
162	543,2
163	545,2
164	552,2
165	558,2
166	552,1
167	546,1
168	527,2
169	542,1
170	601,1
171	546,2
172	522,2
173	550,2
174	550,2
175	550,2
176	546,2
177	543,2
178	542,2
179	556,2
180	546,2
181	539,2
182	539,2
183	539,2
184	562,1
185	572,1
186	524,1
187	559,2
188	558,2
189	553,1
190	618,1
191	542,1
192	562,1
193	542,1
194	538,5
195	528,5

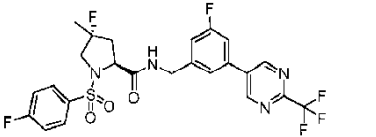
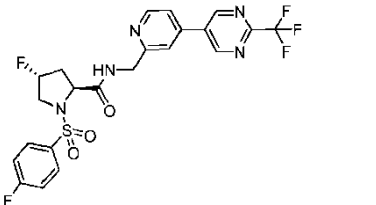
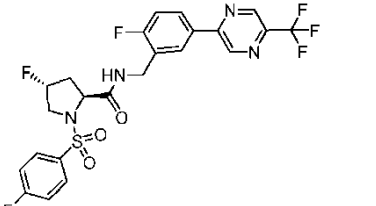
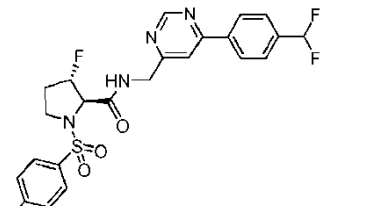
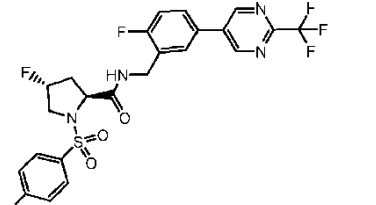
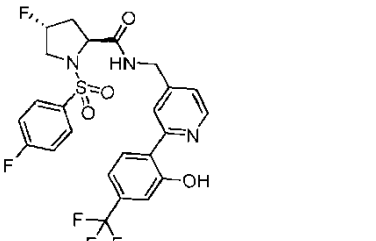
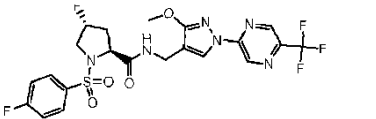
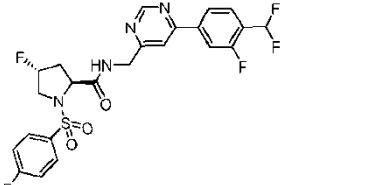
Ejemplo	CL/EM (IES+): m/z (M+H)
196	558,1
197	517,1
198	510,2
199	518,1
200	510.
201	496

Determinación de la  $Cl_{50}$  de los compuestos de los ejemplos.

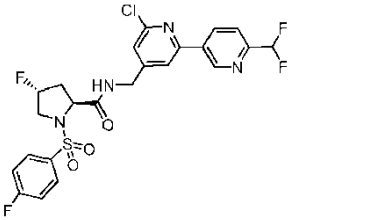
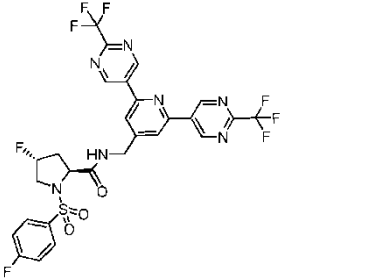
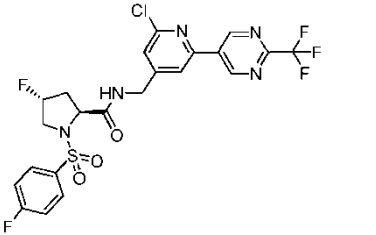
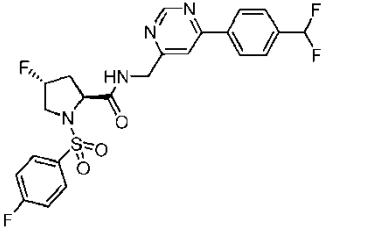
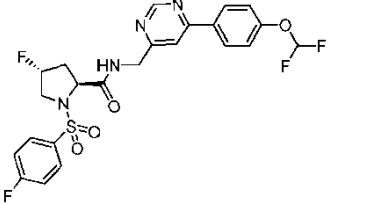
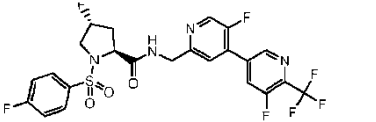
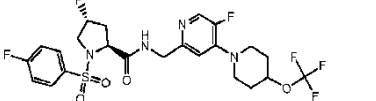
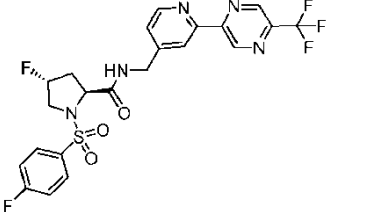
- 5 Las  $Cl_{50}$  (concentración eficaz) de los compuestos sobre los canales TRPA1 humano y de rata se determinaron usando un aparato FLIPR Tetra. Se colocaron células CHO que expresaban TRPA1 en placas de 384 pocillos y se incubaron toda la noche a 37 °C y se cargaron con una tinción indicadora de calcio BD durante 1 h a 37 °C seguido de 15 minutos a temperatura ambiente. El tampón de ensayo era solución salina equilibrada de Hank (HBSS) que contenía HEPES 20 mM (pH reajustado a 7,4) junto con BSA al 0,02 %.
- 10 Después de cargar la tinción y enfriar las placas, se añadieron compuestos a las células usando FLIPR Tetra. Después se incubaron las placas con compuestos durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir agonista. Después de esta incubación, se añadió una concentración  $\sim CE_{80}$  (75  $\mu$ M para TRPA1 humano y 45  $\mu$ M para TRPA1 de rata) de cinnamaldehído para activar los canales y se midió el bloqueo de la entrada de calcio inducido por este cinnamaldehído.
- 15 Las  $Cl_{50}$  se ajustaron con una función estándar de Hill, manteniendo el coeficiente de Hill (n) fijo en 1,5. Fijar el coeficiente de Hill reducirá, en general, la variabilidad de la determinación de la  $Cl_{50}$ . Las  $Cl_{50}$  se examinaron de forma individualizada para garantizar que los puntos MÍN y MÁX se habían definido correctamente antes de validar los resultados. En la tabla 5 a continuación se presentan los datos de los compuestos representativos de fórmula I y II.
- 20 Tabla 5: Determinación de la  $Cl_{50}$  de los compuestos de los ejemplos.

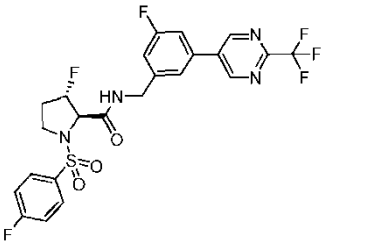
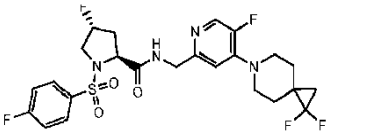
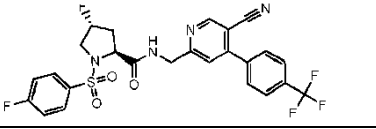
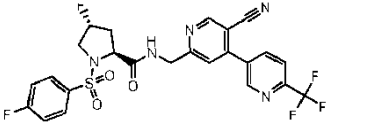
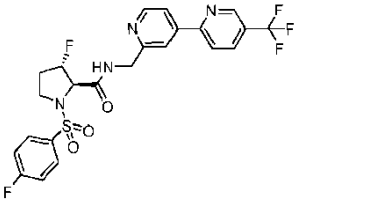
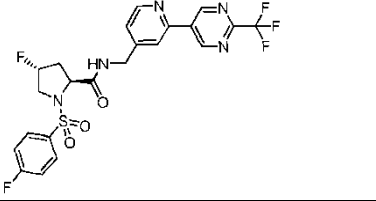
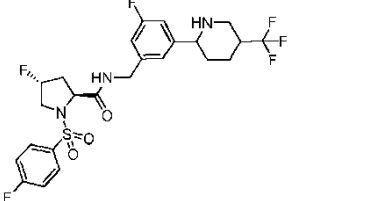
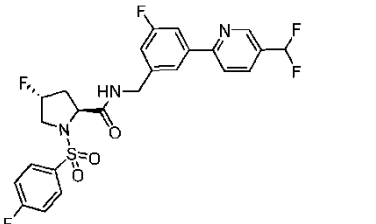
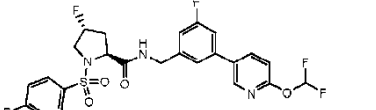
Número de ejemplo	Estructura	$Cl_{50}$ de hTRPA1 AUC ( $\mu$ m)
38		0,014
39		0,045
40		0,291
41		0,005

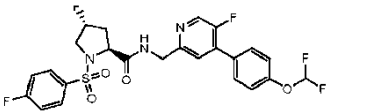
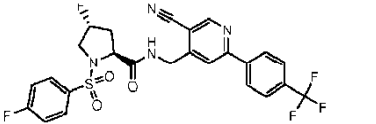
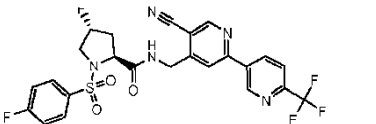
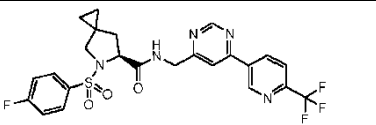
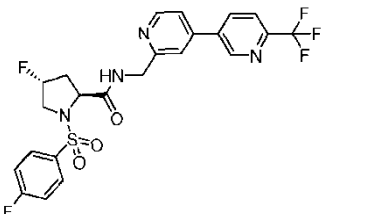
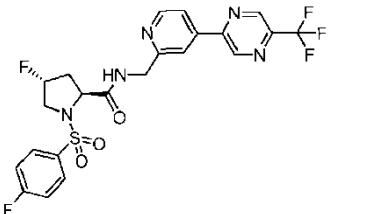
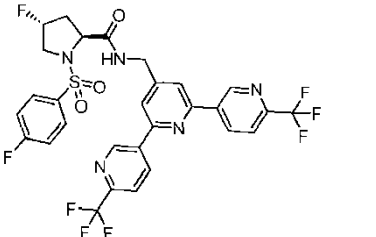
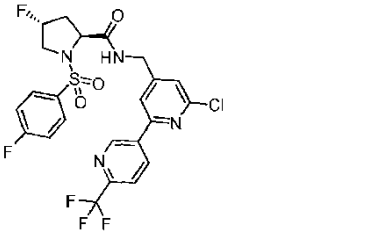
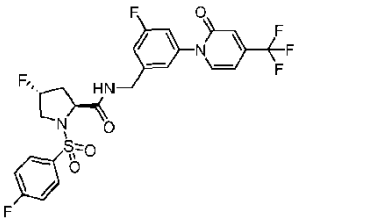
Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
42		0,251
43		0,047
44		0,048
45		0,024
46		0,020
47		0,011
48		0,152
49		0,009
50		0,060
51		0,052

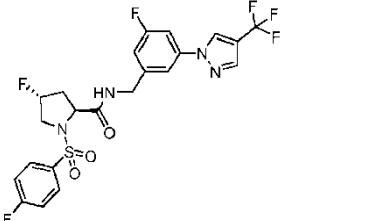
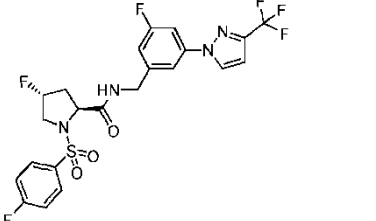
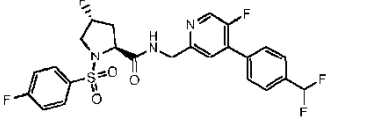
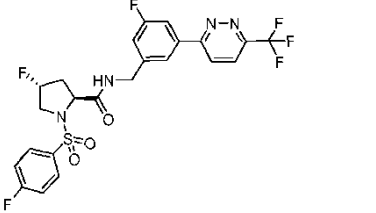
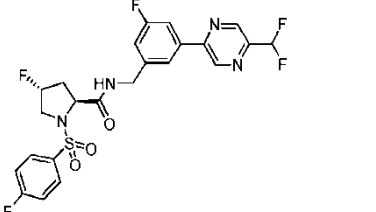
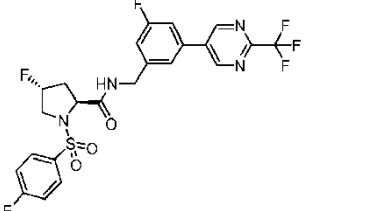
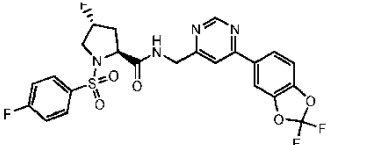
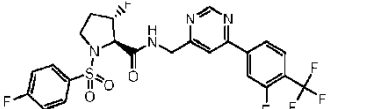
Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
52		0,016
53		0,411
54		0,013
55		0,033
56		0,011
57		0,005
58		0,014
59		0,029

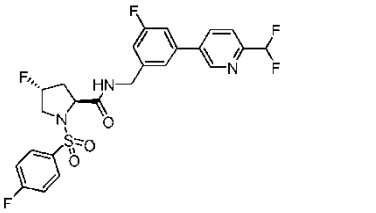
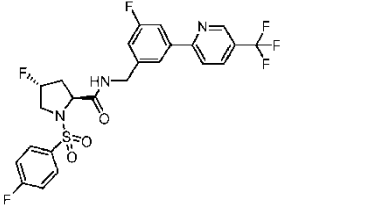
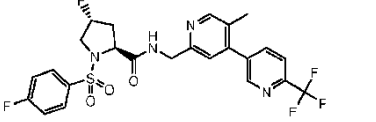
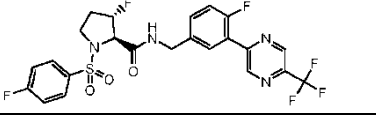
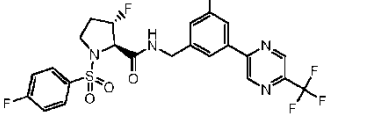
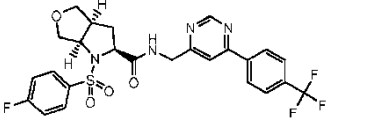
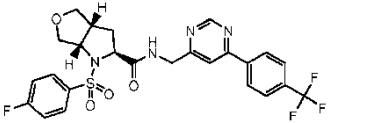
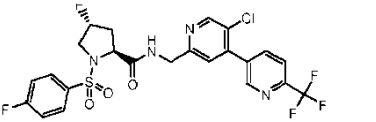
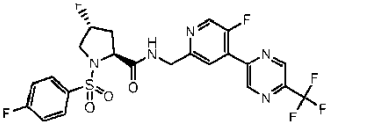
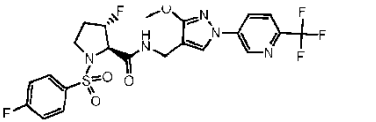
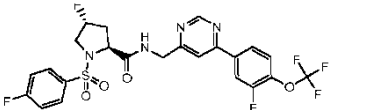


Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
60		0,055
61		0,071
62		0,014
63		0,318
64		0,041
65		0,040
66		0,022
67		0,290

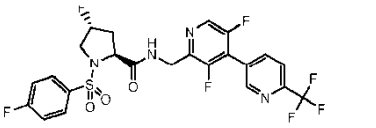
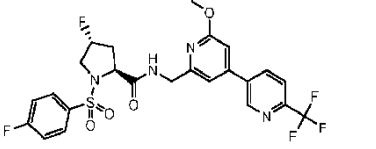
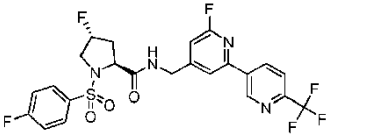
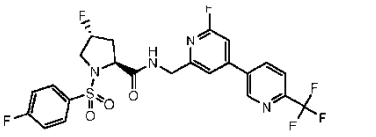
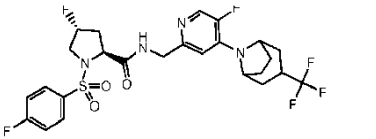
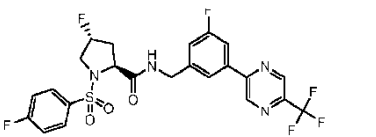
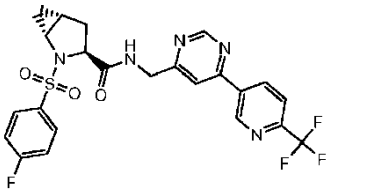
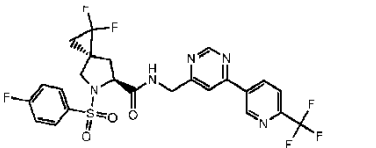
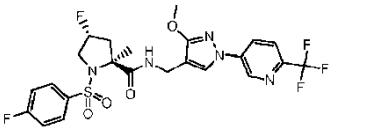
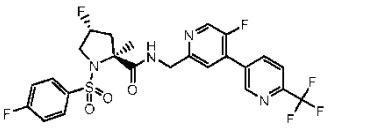
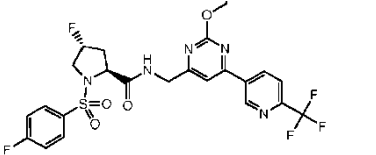
Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
68		0,007
69		0,014
70		0,023
71		0,176
72		0,007
73		0,129
74		0,192
75		0,031
76		0,039

Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
77		0,053
78		0,007
79		0,009
80		0,044
81		0,187
82		0,189
83		0,0546
84		0,014
85		0,771

Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
86		0,119
87		0,103
88		0,041
89		0,020
90		0,062
91		0,014
92		0,087
93		0,014

Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
94		0,029
95		0,012
96		0,162
97		0,024
98		0,004
99		0,428
100		0,449
101		0,033
102		0,066
103		0,026
104		0,072

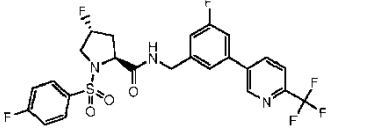
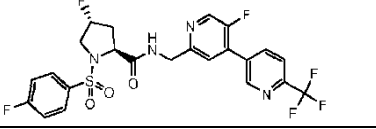
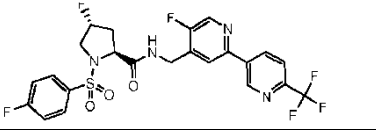
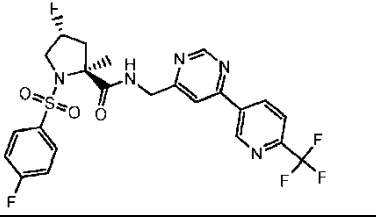
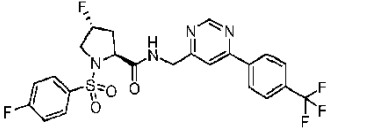
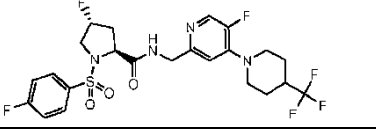
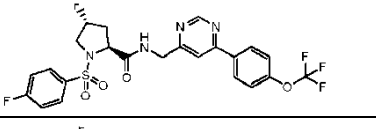
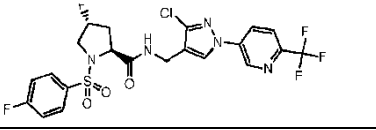
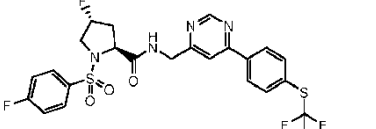
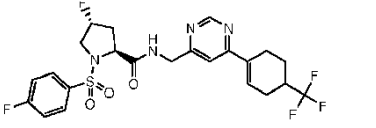
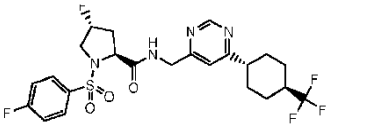
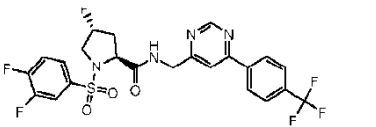
Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
105		0,128
106		0,28
107		0,090
108		0,256
109		0,164
110		0,165
111		0,007
112		0,048
113		0,161
114		0,026
115		0,013
116		0,047

Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
117		0,224
118		0,037
119		0,052
120		0,049
121		0,741
122		0,014
123		0,156
124		0,113
125		0,009
126		0,025
127		0,097

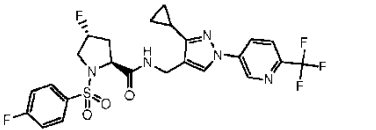
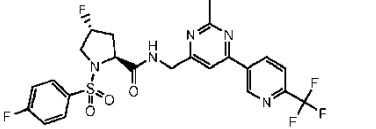
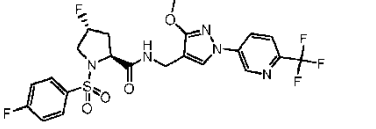
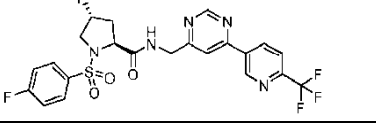
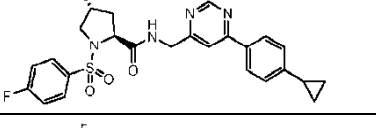
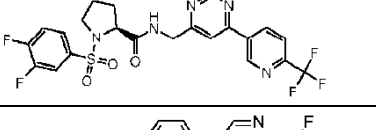
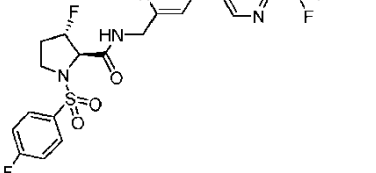
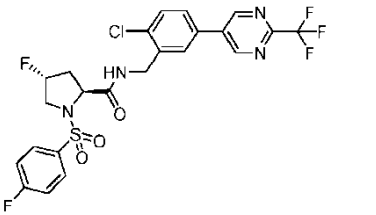
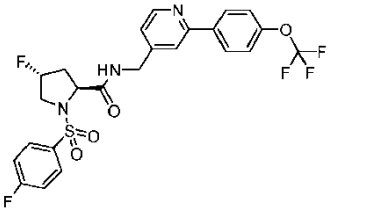
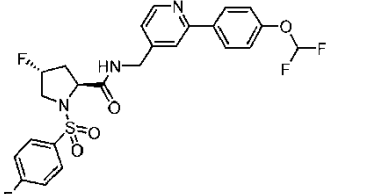
Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
128		0,404
129		0,099
130		0,052
131		0,102
132		0,126
133		0,059
134		0,023
135		0,011
136		0,021
137		0,078
138		0,025



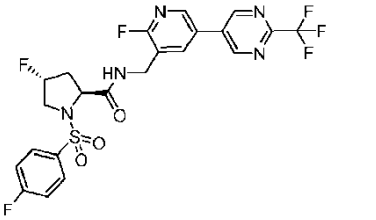
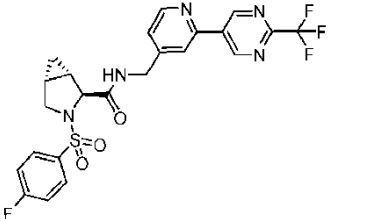
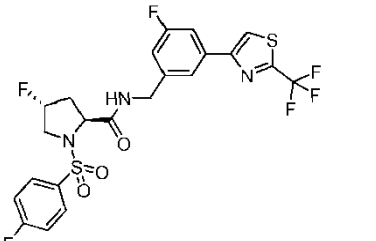
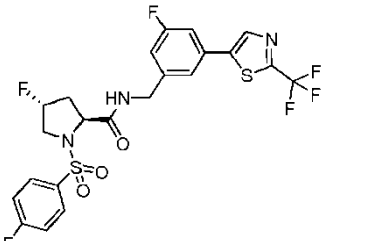
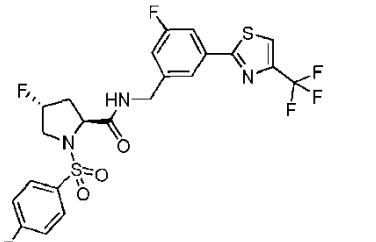
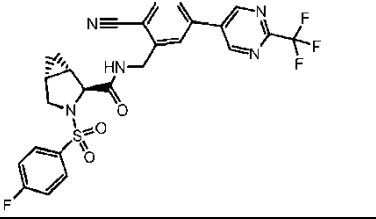
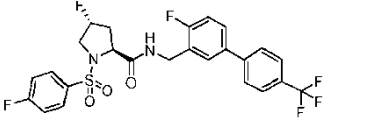
ES 2 713 323 T3

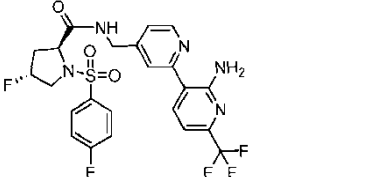
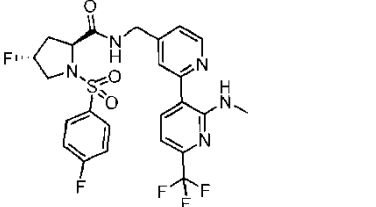
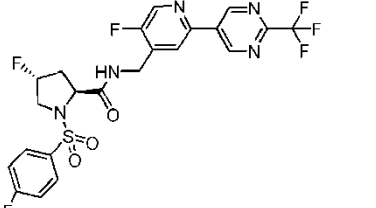
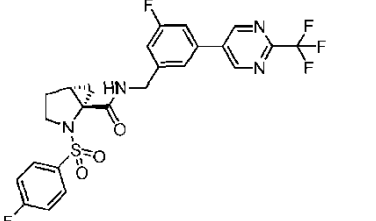
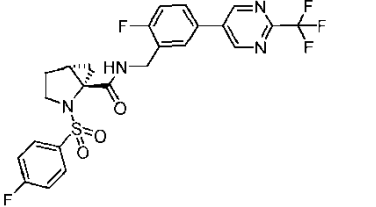
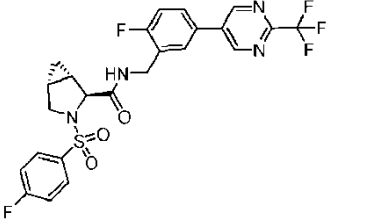
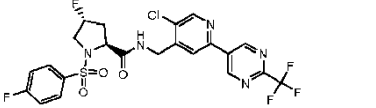
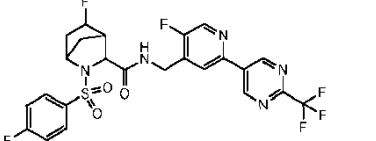
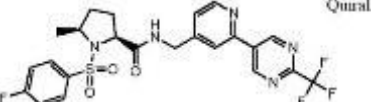
Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
139		0,016
140		0,020
141		0,068
142		0,092
143		0,015
144		0,056
145		0,021
146		0,078
147		0,049
148		0,046
149		0,034
150		0,046

ES 2 713 323 T3

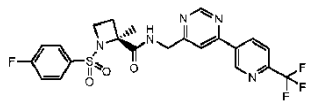
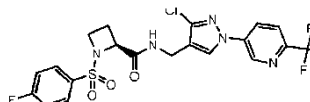
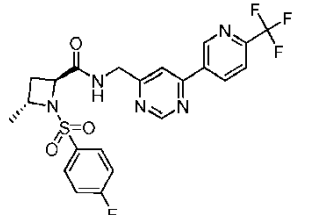
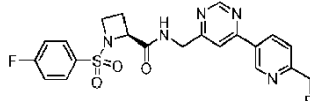
Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
151		0,161
152		0,163
153		0,068
154		0,097
155		0,134
156		0,109
157		0,103
158		0,004
159		0,018
160		0,086

Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
161		0,009
162		0,011
163		0,043
164		0,032
165		0,066
166		0,013
167		0,038
168		0,075
169		0,116
170		0,089

Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
171		0,211
172		0,038
173		0,111
174		0,012
175		0,086
176		0,008
177		0,005

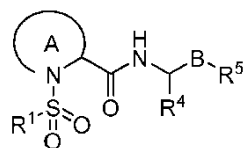
Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (µm)
178		0,175
179		0,062
180		0,026
181		0,010
182		0,021
183		0,003
184		0,010
185		0,155
186		0,004

Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
187		0,006
188		0,008
189		0,055
190		0,052
191		0,027
192		0,042
193		0,015
194		0,381
195		0,795
196		0,134
197		0,015

Número de ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de hTRPA1 AUC (μm)
198		0,059
199		0,138
200		0,333
201		0,268

REIVINDICACIONES

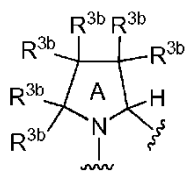
1. Un compuesto de fórmula II:



II

5

en el que:

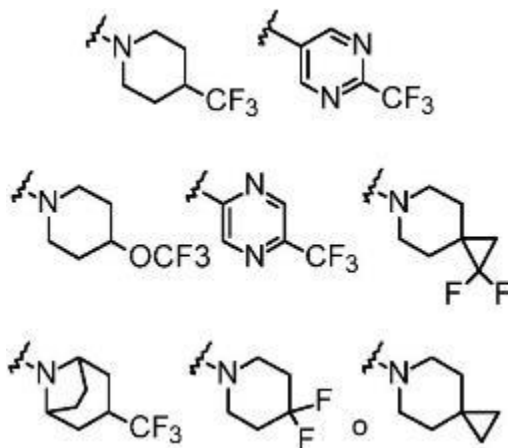


(2) A es , B es B<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> es R<sup>5b</sup>;

10 B<sup>2</sup> es piridinilo, en el que cualquier piridinilo de B<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN y heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 6 miembros está  
 15 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>1</sup> es un fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 un grupo R<sup>3b</sup> es halógeno, -CN, o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el resto de los grupos R<sup>3b</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5b</sup> es

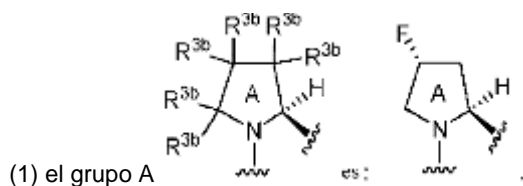


25

o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que un grupo R<sup>3b</sup> es F y los grupos R<sup>3b</sup> restantes son H.

30 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que

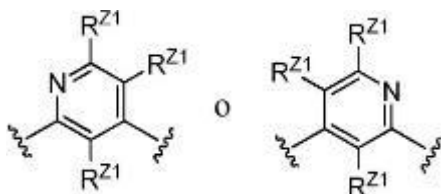




4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que B<sup>2</sup> es piridinilo, en el que cualquier piridinilo de B<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN y heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que B<sup>2</sup> es:



10

en el que cada R<sup>Z1</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN y heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

15

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>4</sup> es H.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> es un fenilo o tiofenilo, en el que cualquier fenilo o tiofenilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

20

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R<sup>1</sup> es un fenilo o tiofenilo, en el que cualquier fenilo o tiofenilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno y -CN.

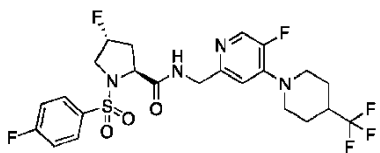
25

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R<sup>1</sup> es un fenilo o tiofenilo, en el que cualquier fenilo o tiofenilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de flúor, cloro y -CN.

30

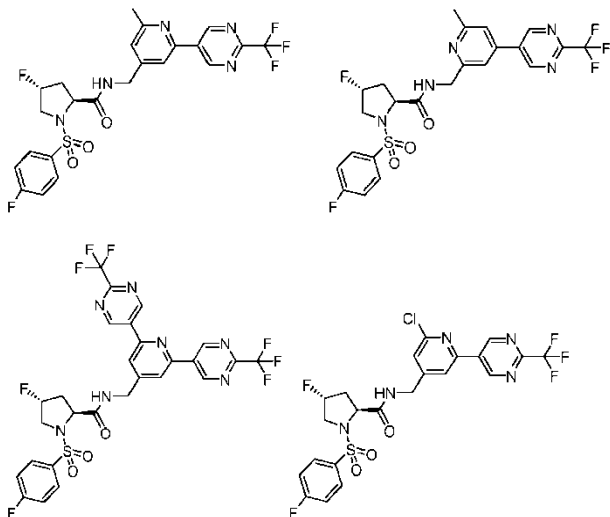
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>1</sup> es 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 2-clorotiofen-5-ilo, 3,4,-difluorofenilo o 3-fluoropiridin-5-ilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación, que es:

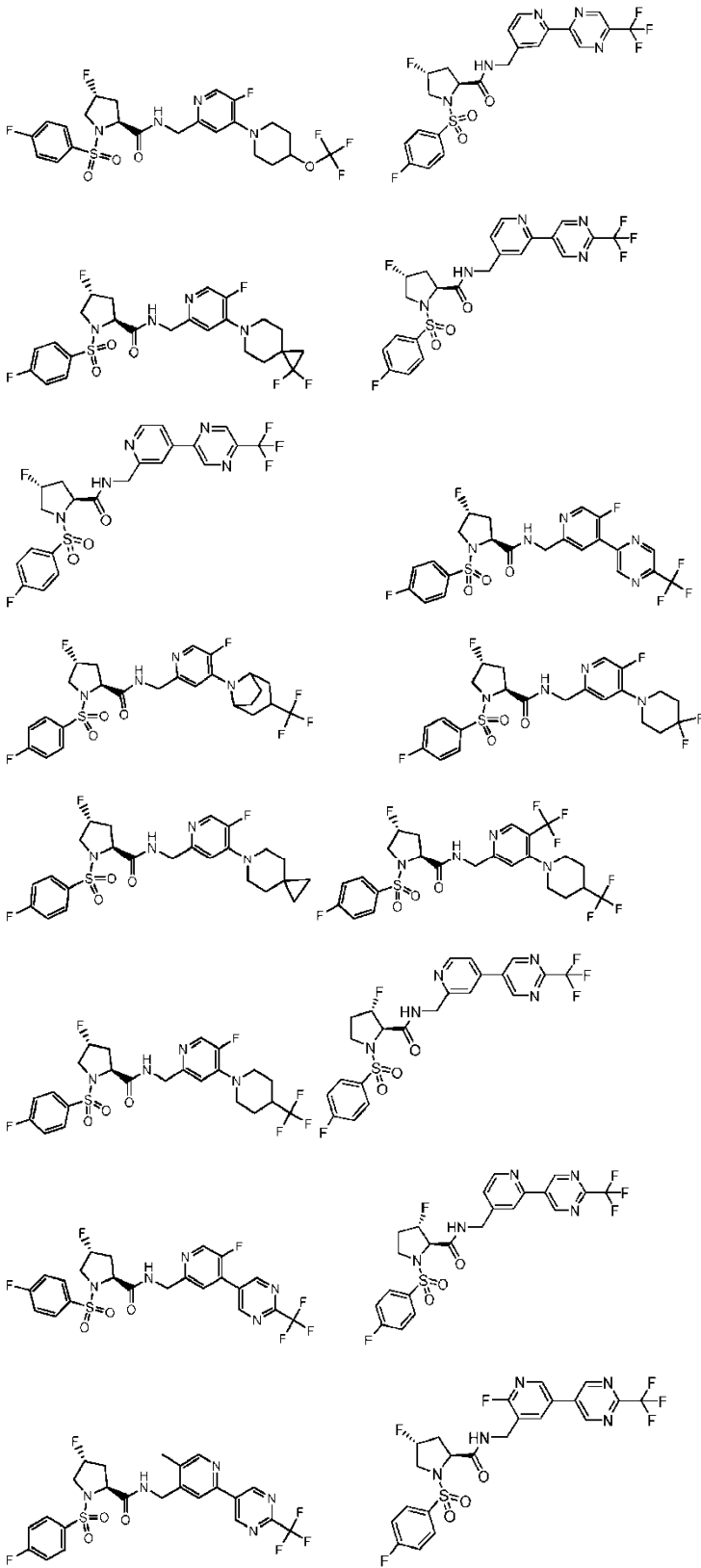


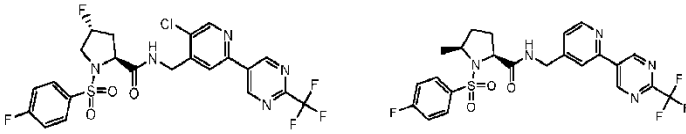
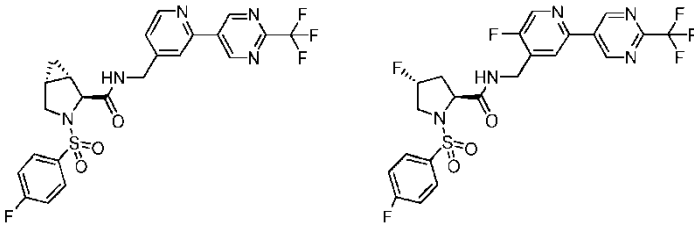
35

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación, que es:

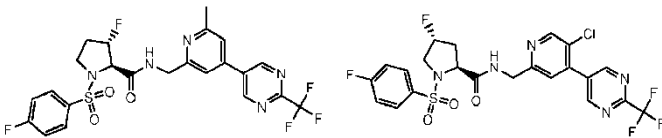
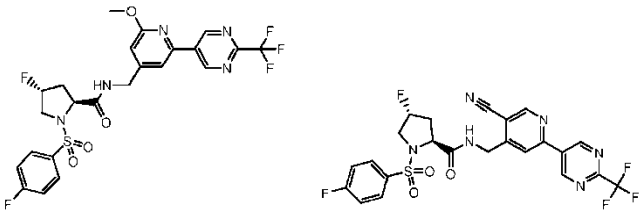


40

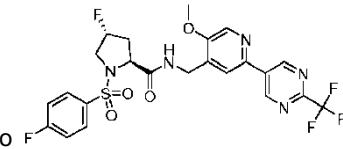
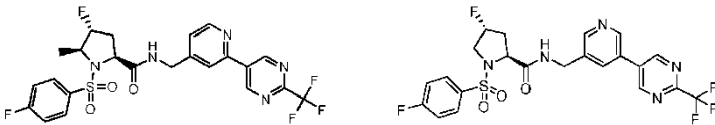




5

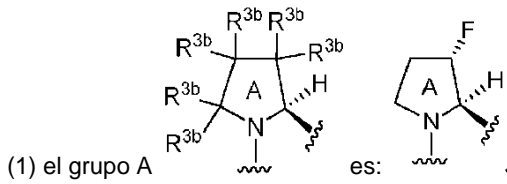


10

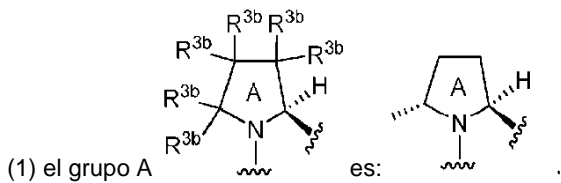


o una sal del mismo.

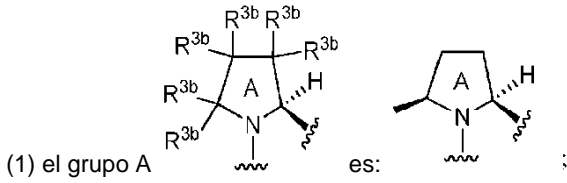
15 **13.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que



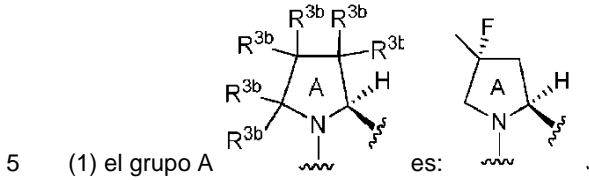
20 **14.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que



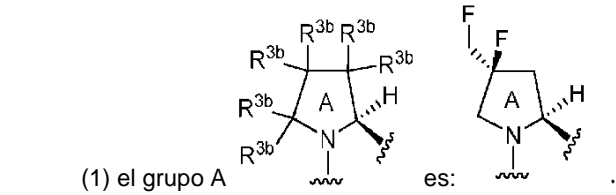
**15.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que



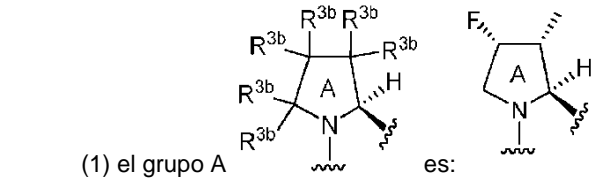
16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



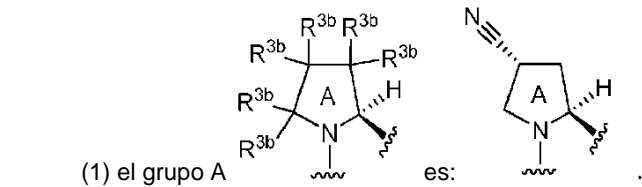
17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



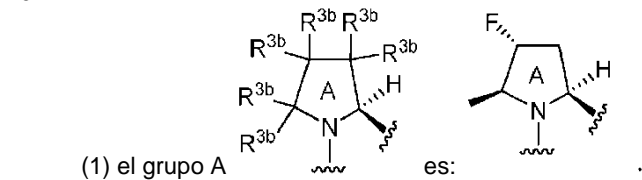
18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



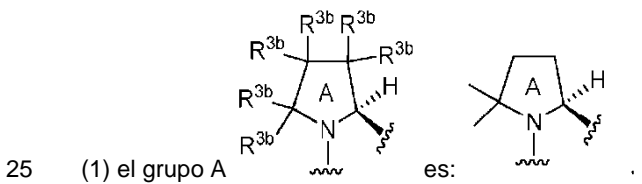
19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



21. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:



22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13-21, en el que:

R<sup>1</sup> es un fenilo o tiofenilo, en el que cualquier fenilo o tiofenilo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de flúor, cloro y -CN; y R<sup>4</sup> es H.

- 5     **23.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 10    **24.** Un compuesto de fórmula II como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en tratamiento médico.
- 25.** Un compuesto de fórmula II como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno respiratorio.
- 15    **26.** Un compuesto de fórmula II como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la modulación de la actividad de TRPA1.
- 27.** Un compuesto de fórmula II como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediadas por la actividad de TRPA1.
- 20    **28.** El compuesto para el uso de la reivindicación 27 en el que la enfermedad o afección es dolor, picor, un trastorno inflamatorio, un trastorno del oído interno, fiebre u otro trastorno de termorregulación, disfunción traqueobronquial o diafragmática, un trastorno gastrointestinal o de las vías urinarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incontinencia o un trastorno asociado a la disminución del riego sanguíneo del SNC o hipoxia del SNC, en particular
- 25    dolor, artritis, picor, tos, asma, enfermedad inflamatoria intestinal o un trastorno del oído interno.