

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 112**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/10</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01) <b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)	
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 471/14</b>	(2006.01)	
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 21/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2016 PCT/US2016/021328**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16144936**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2016 E 16711084 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3268360**

54 Título: **Lactamas como inhibidores de ROCK**

30 Prioridad:

**09.03.2015 US 201562130104 P**

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

**08.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GLUNZ, PETER W.;  
SITKOFF, DOREE F.;  
BODAS, MANDAR SHRIKRISHNA;  
YADAV, NAVNATH DNYANOBA;  
PATIL, SHARANABASAPPA;  
RAO, PRASANNA SAVANOR MADDU;  
THIYAGARAJAN, KAMALRAJ y  
MAISHAL, TARUN KUMAR**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 730 112 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

Lactamas como inhibidores de ROCK

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de lactama, composiciones que los contienen y a su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a actividad aberrante de la Rho cinasa.

10 **Antecedentes de la invención**

La Rho-cinasa (ROCK) es un miembro de la familia de proteínas cinasas de serina-treonina. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. *et al.*, *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que juega un papel clave en múltiples rutas de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua a través de los tejidos. La ruta de señalización RhoA/ROCK está implicada en un número de funciones celulares, tales como la organización de la actina, la adhesión celular, la migración celular y la citocinesis (Riento, K. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A. P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa a ROCK. La ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y da lugar a la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión sanguínea, dando lugar a hipertensión.

Hay evidencia considerable en la bibliografía de que la ruta de señalización Rho A/ROCK juega un papel importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, angiotensina II (Yamakawa, T. *et al.*, *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. *et al.*, *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. *et al.*, *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), norepinefrina (Martínez, M.C. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kishi, H. *et al.*, *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

Estudios adicionales en la bibliografía, algunos usando los inhibidores conocidos de ROCK fasudilo (Asano, T. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature*, 389:990-994 (1997)) ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas espontáneamente hipertensas, sugiriendo una conexión para el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. *et al.*, *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature, ibid.*) se mostró que reducía significativamente la presión sanguínea en tres modelos de hipertensión de ratas, incluyendo el de rata hipertensa de forma espontánea, los modelos de rata hipertensa renal y de rata hipertensa por sal de acetato de desoxicortisona, aunque teniendo solamente un efecto menor en la presión sanguínea en las ratas control. Esto refuerza la conexión entre ROCK e hipertensión.

Otros estudios sugieren una conexión entre ROCK y la aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia de genes de una forma negativa dominante de ROCK suprimió la formación neointima después de una lesión por globo en arterias femorales porcinas (Eto, Y. *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación neointima en ratas (Sawada, N. *et al.*, *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, se mostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK fasudilo redujo progresivamente la estenosis coronaria, así como promovió una regresión de la remodelización constrictiva coronaria (Shimokawa, H. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 51:169-177 (2001)).

Las investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ictus de rata, se mostró que el fasudilo redujo tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). El inhibidor de ROCK Y-27632 demostró mejorar la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva de ratas sensibles a la sal Dahl (Kobayashi, N. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002)).

Otros estudios animales o clínicos han implicado a ROCK en enfermedades adicionales incluyendo vasoespasmo coronario (Shimokawa, H. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999)), vasoespasmo cerebral (Sato, M. *et al.*, *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000)), lesión por isquemia/reperfusión (Yada, T. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005)), hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. *et al.*, *Heart*, 91:391-392 (2005)), angina (Shimokawa, H. *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002)), enfermedad renal (Satoh, S. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) y disfunción eréctil (González-Cadavid, N. F. *et al.*, *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la ruta de señalización de RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios competidores que interrumpen la migración de los monocitos (Worthylake, R. A. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña de Rho

cinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de células inmunes tras la ruta de señalización de RhoA/ROCK uno podría anticipar que la inhibición de Rho cinasa debería proporcionar también beneficio para enfermedades tales como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria.

5 Los estudios anteriores proporcionan evidencia para una conexión entre ROCK y enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasm coronario, vasoespasm cerebral, una lesión por isquemia/reperusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK  
10 también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Además, la Rho-cinasa se ha indicado como una diana farmacológica para el tratamiento de diversas otras enfermedades, incluyendo inflamación de las vías aéreas e hiperreactividad (Henry, P.J. *et al.*, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 18:67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. *et al.*, *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005)),  
15 enfermedades fibróticas (Jiang, C. *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. *et al.*, *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y dolor neuropático (Mueller, B. K. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006)).

20 Persiste una necesidad médica no cumplida de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. En la actualización de 2012 de las Estadísticas sobre Cardiopatías e Ictus de la Asociación Americana del Corazón (*Circulation*, 125:e2-e220 (2012)), se informó que la enfermedad cardiovascular supuso el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos, representando la cardiopatía coronaria aproximadamente 1 de cada 6 fallecimientos del total en los Estados Unidos. Contribuyendo a estos números, se descubrió que aproximadamente el 33,5 % de la población adulta de los Estados Unidos era hipertensa y se estimó que en 2010 aproximadamente 6,6 millones de  
25 adultos en Estados Unidos tendrían insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, a pesar del número de medicaciones disponibles para tratar enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de angiotensina y bloqueantes del canal de calcio, las CVD se mantienen poco controladas o resistentes a la medicación actual en muchos  
30 pacientes.

El documento WO 2004/110994 divulga piperazinil-ariloxi y piperazinil-heteroariloxi-N-lactamas para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que están provocadas por trastornos en el sistema de serotonina.

35 Aunque hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véase, por ejemplo, la publicación de Estados Unidos n.º 2008/0275062 A1; las publicaciones internacionales n.º 2014/134388 y WO2014/134391), actualmente el fasudilo es el único inhibidor de ROCK comercializado actualmente. En Japón se aprobó una formulación i.v. para el tratamiento de vasoespasm cerebral. Se mantiene una necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer,  
40 enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, la disfunción eréctil y el glaucoma.

### Sumario de la invención

45 La presente invención proporciona nuevos derivados de lactama que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de Rho cinasas.

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

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

55 Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas a actividad aberrante de ROCK.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

60 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a actividad aberrante de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada. algunos ejemplos de dichas enfermedades que  
65 pueden tratarse incluyen, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasm coronario, vasoespasm cerebral,

una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil y enfermedad renal.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso incluyendo asma, disfunción eréctil y glaucoma.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas al menos parcialmente por Rho cinasa, seleccionadas entre enfermedades fibróticas, oncología, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino.

En aún otros aspectos, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriormente mencionados, los procesos para preparar los compuestos e intermedios anteriormente mencionados usados en estos procesos.

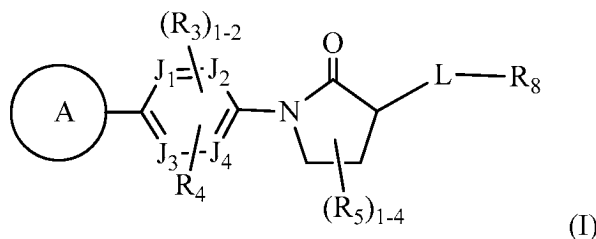
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agente o agentes distintos.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

### Descripción detallada de la invención

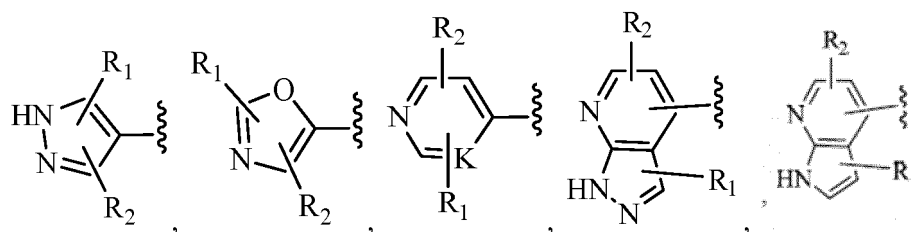
#### I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

(I): En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de fórmula

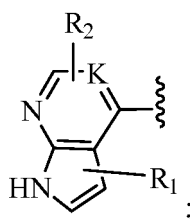


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

el anillo A se selecciona independientemente entre



y



J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub> y J<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre N, CR<sub>3</sub> y CR<sub>4</sub>; con la condición de que no más de dos de J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub> y J<sub>4</sub> sea N; K se selecciona independientemente entre N, CR<sub>1</sub> y CR<sub>2</sub>;

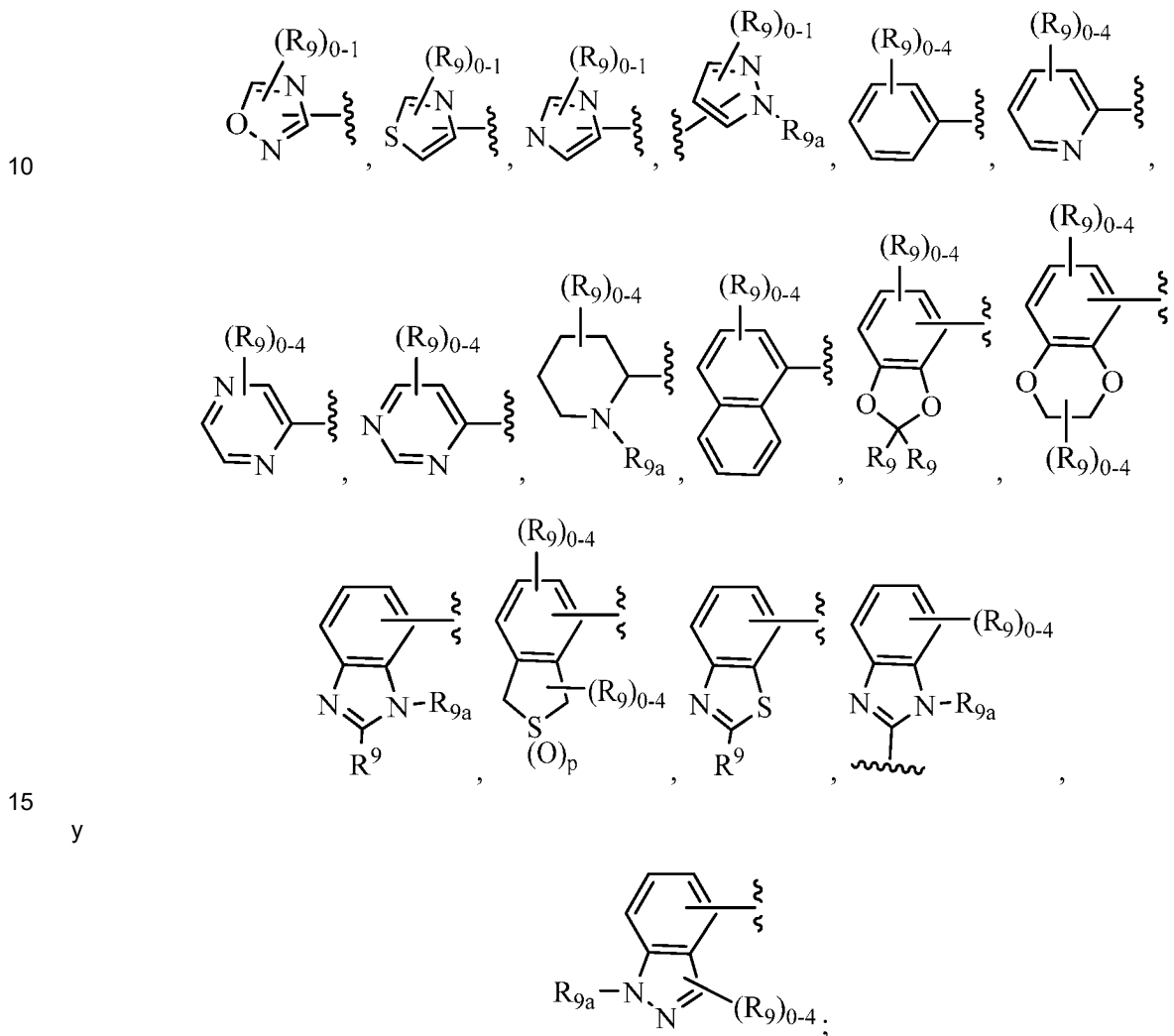
L es NR<sub>6</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>)<sub>m</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -

- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- 5 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- 10 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- 15 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;
- R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- 20 como alternativa, R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub> forman =O;
- R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 25 como alternativa, cuando m es cero, R<sub>8</sub> y R<sub>6</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, nitro, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;
- 30 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 35 o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 40 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;
- R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 45 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>C(=O)R<sub>d</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>d</sub>, NR<sub>f</sub>C(=O)OR<sub>d</sub>, OC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;
- R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo;
- 50 o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;
- m se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;
- p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
- r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.
- 55 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde
- L es NR<sub>6</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>)<sub>m</sub>;
- R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- 60 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>A(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;
- R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;  
 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 5 R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre



- 20 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 25 R<sub>9a</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 30 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 35 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

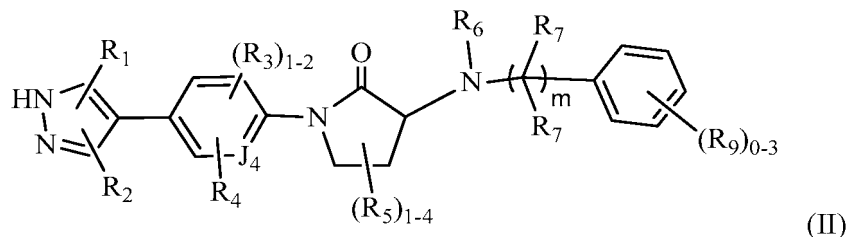
5 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo;  
 o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

10

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II):



15 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CH;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

25 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>; como alternativa, R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub> forman =O;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

35 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

40 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

45 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

m se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

50 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;

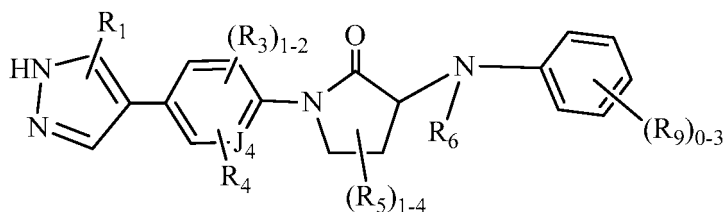
55 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y C(=O)OR<sub>b</sub>;
- 5 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;
- R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>; como alternativa, R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub> forman =O;
- R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;
- 10 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 15 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 20 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;
- R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;
- 25 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;
- m se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;
- p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
- 30 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III):



- 35 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde
- J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;
- R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;
- 40 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- 45 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y C(=O)OR<sub>b</sub>;
- R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;
- R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;
- 50 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 55 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>



sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

5 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -Oalquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

20 R<sub>6</sub> es H;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NHS(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

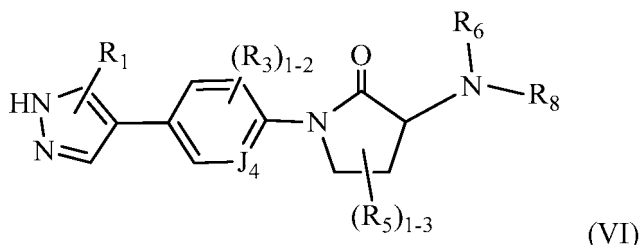
R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, OH y Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3 y otras variables son como se definen en la fórmula (III) anterior.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VI):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

40 J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -OR<sub>b</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

45 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>; R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

50 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

55 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>

sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

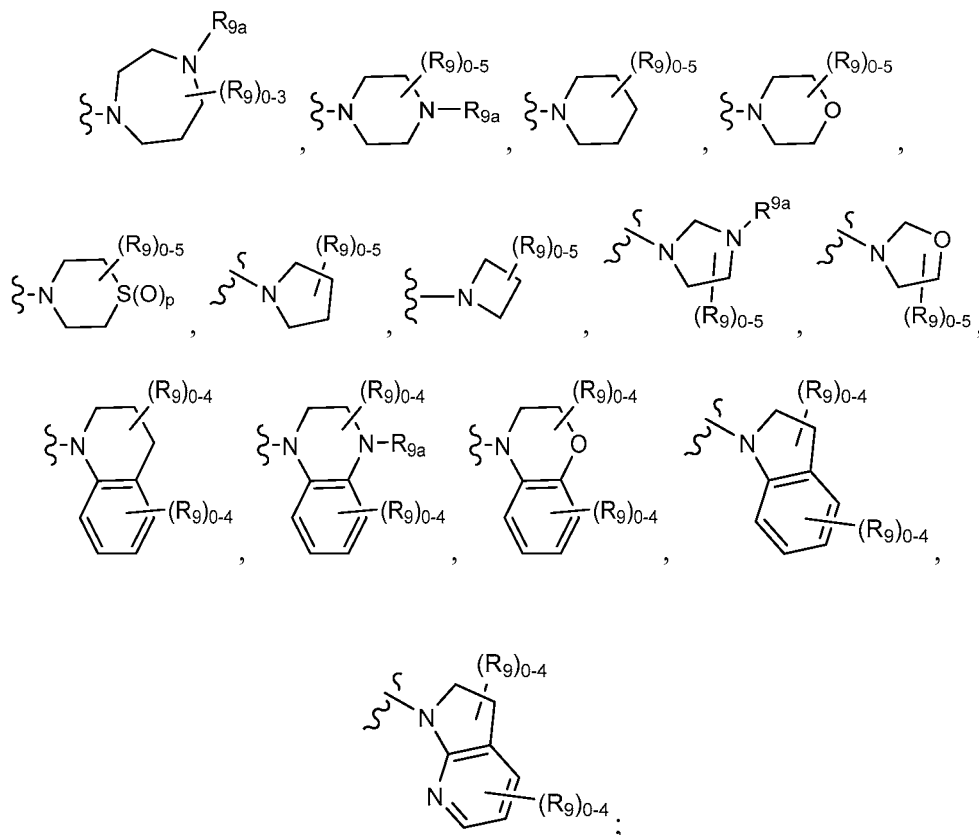
R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

5 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

10 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VI) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>9</sub>, en donde el anillo heterocíclico se selecciona entre



R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>9a</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

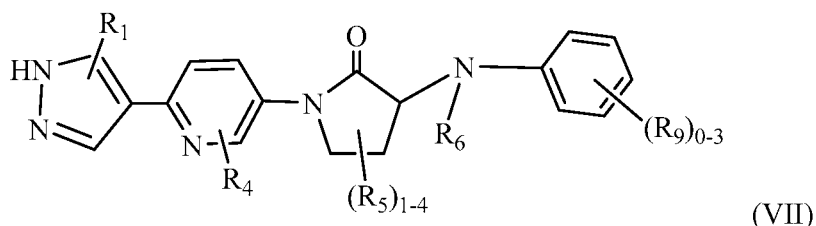
35 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

40 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

otras variables son como se definen en la fórmula (VI) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VII):



5 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

10 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

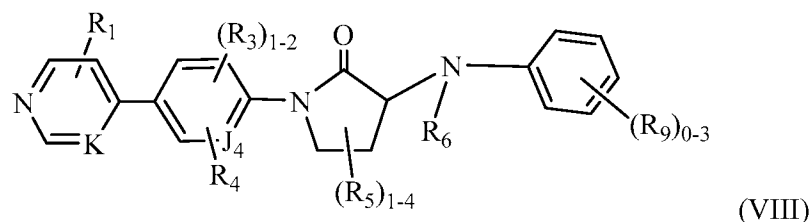
R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

30 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

35 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VIII):



40 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;

K se selecciona independientemente entre N y CR<sub>1</sub>;

45 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

50 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

$(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo,  $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ; o  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  y heterociclilo;

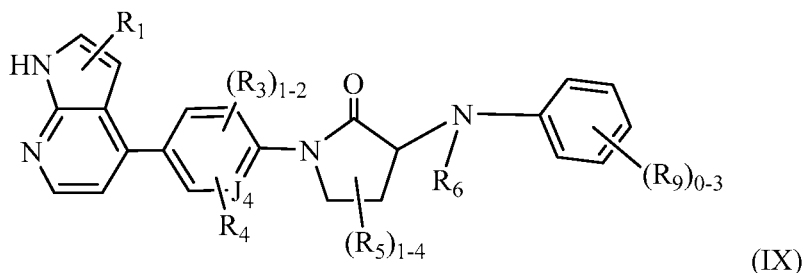
$\text{R}_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_f$ , alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo  $\text{C}_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ , =O,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_f$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$  y  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ;

$\text{R}_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $\text{C}_{1-5}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  y fenilo; o  $\text{R}_f$  y  $\text{R}_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IX):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

$\text{J}_4$  se selecciona independientemente entre N y  $\text{CR}_4$ ;

$\text{R}_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $\text{NR}_a\text{R}_a$  y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ;

$\text{R}_4$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_5$  se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ;

$\text{R}_6$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , nitro,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo,  $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ; o  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  y heterociclilo;

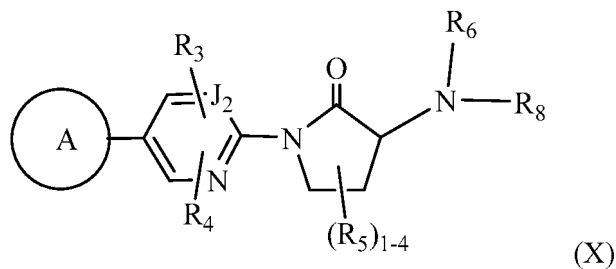
$\text{R}_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_f$ , alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo  $\text{C}_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ , =O,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_f$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$  y  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ;

$\text{R}_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $\text{C}_{1-5}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  y fenilo; o  $\text{R}_f$  y  $\text{R}_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

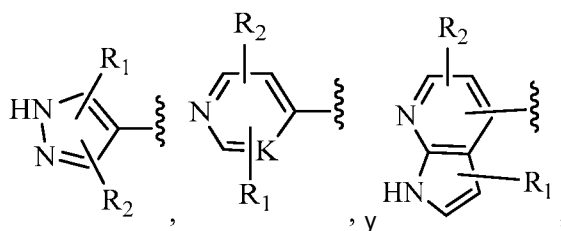
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (X):



5 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

J<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre N, CR<sub>3</sub> y CR<sub>4</sub>;  
 el anillo A se selecciona independientemente entre



10

K se selecciona independientemente entre N, CR<sub>1</sub> y CR<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

15

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

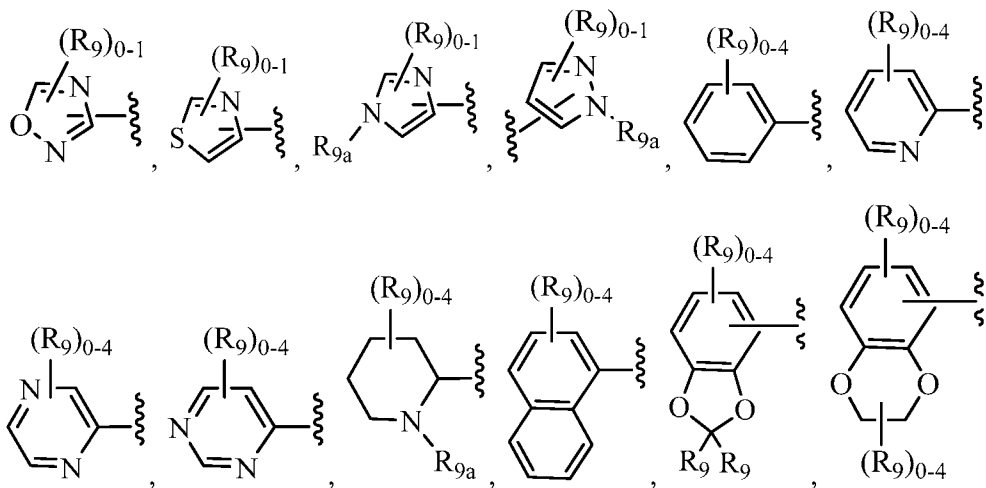
R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

20

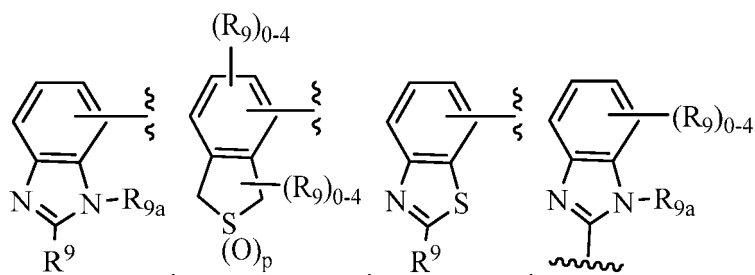
R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> es H;

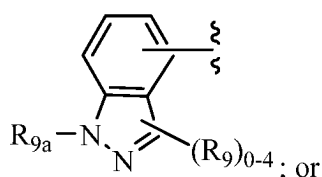
R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre



25

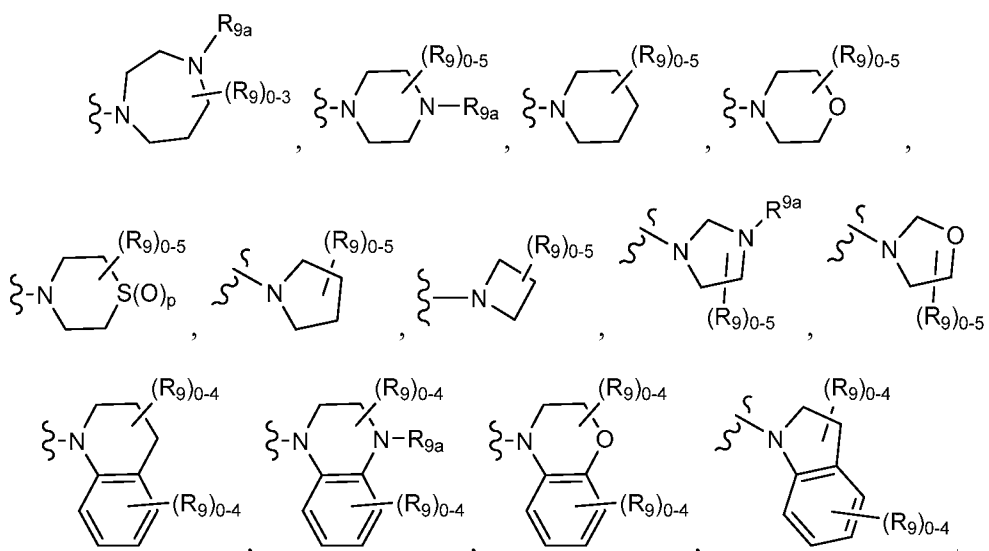


y



5

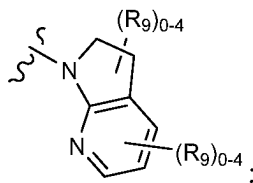
R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>9</sub>, en donde el anillo heterocíclico se selecciona entre



10

15

y



20 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NHS(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>9a</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>,

=O, CO<sub>2</sub>H, OH y Oalquilo C<sub>1-4</sub>; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (X) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde J<sub>2</sub> es N; y

otras variables son como se define en la fórmula (X) anterior.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (X) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde J<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o CR<sub>4</sub>; y

otras variables son como se define en la fórmula (X) anterior.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ejemplificados en la presente solicitud. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre la lista a continuación:

1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (1); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(m-tolilamino)pirrolidin-2-ona (2); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (3); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (4); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((5-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (5); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-etoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (6); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-difluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona (7); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona (8); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(piridin-3-ilamino)pirrolidin-2-ona (9); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-isopropoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (10); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-ciclopropilmetoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona (11); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-hidroxietil)(3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (12); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (13); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (14); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (15); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (16); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (17); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (18); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (19); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (20); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3,5-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (21); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3,5-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (22); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,3-difluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (23); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,4-difluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (24); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,4-difluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (25); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona como enantiómero 1 (26); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona como enantiómero II (27); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (28); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (29); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)(metil)amino)pirrolidin-2-ona (30); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)(metil)amino)pirrolidin-2-ona (31); 1-3-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (32); 1-3-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (33); 1-3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (34); 1-3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (35); 1-3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (36); 1-3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (37); 1-3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (38); 1-3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (39); 1-3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (40); 1-3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (41); 1-3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona (43); 1-3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona (44); 1-3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (46); 1-3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (47); 1-3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (48); 1-3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (49); 1-3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (50); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)amino)pirrolidin-2-ona (53); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)amino)pirrolidin-2-ona (54); 3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona (55); 3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona (56); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(bencilamino)pirrolidin-2-ona (57); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona (58); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenetilamino)pirrolidin-2-ona, 2 TFA (59); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(((R)-1-(3-metoxifenil)etil)amino)pirrolidin-2-ona, TFA (60); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluorobencil)amino)pirrolidin-2-ona, TFA (61); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (62); 1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (63); N-(1-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-metoxibenzamida (65); 3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona (66); 1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona (67); 1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (68); 3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona (69); 1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona (70); 3-((3-isopropoxifenil)amino)-1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona, TFA (71); 3-((3-fluorofenil)amino)-1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona (72); N-(3-((1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)fenil)metanosulfonamida (73); 1-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona









3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (372); 1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (373); 5-(3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzotrilo (374); 5-(3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzotrilo (375); 5-(3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzotrilo (376); 5-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzotrilo (377); 5-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzotrilo (378); 5-(3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzotrilo (379); 5-(3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzotrilo (380); (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,4-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (384); (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,3-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (385); (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)pirrolidin-2-ona (386); (R)-3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)benzotrilo (387); 3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)benzamida (388); (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3,4-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (389); (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(dimetilamino)fenil)amino)pirrolidin-2-ona (390); N-(3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)fenil)acetamida (391); (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiopen-5-il)amino)pirrolidin-2-ona (392); (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,4-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (395) y (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirrolidin-2-ona (396).

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 10 \mu M$ .

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 1 \mu M$ .

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 0,1 \mu M$ .

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 0,05 \mu M$ .

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 0,01 \mu M$ .

## II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

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

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para producir un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una afección asociada a actividad aberrante de ROCK en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, un trastorno neuropático, un trastorno oncológico y un trastorno autoinmune. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión de la patología.

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" es el tratamiento protector de un estado patológico para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción en el riesgo de recurrencia de un estado patológico mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes pueden seleccionarse para terapia profiláctica basándose en factores que se sabe que incrementan el riesgo o que sufren un estado patológico clínico en comparación con la población general. Para tratamiento profiláctico, las condiciones para el estado patológico clínico pueden estar o no presentes todavía. El tratamiento "profiláctico" puede dividirse en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se

define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de un estado patológico en un paciente que no ha presentado todavía un estado patológico clínico, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de recurrencia o de una segunda aparición del mismo estado patológico clínico o uno similar.

- 5 La presente invención puede realizarse de otras formas específicas. La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una  
10 realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

### III. QUÍMICA

- 15 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos  
20 estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los  
25 compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede  
30 convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos  
35 de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

- El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se  
40 refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

- 45 Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).  
50

- El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.  
55

- Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Además, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" representa alquilo que  
60 tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

- 65 "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles

enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alqueno C<sub>2-6</sub>" (o alqueno), pretenden incluir grupos alqueno C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alqueno incluyen, pero sin limitación, eteno, 1-propeno, 2-propeno, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexeno, 3-hexeno, 4-hexeno, 5-hexeno, 2-metil-2-propeno y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquino" o "alquino" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquino C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquino C<sub>2-6</sub>" (o alquino), pretende incluir grupos alquino C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>; tales como etino, propino, butino, pentino y hexino.

El término "alcoxi" o "alquilo" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquilo), pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y f-butoxi. De forma análoga, "alquilo" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquilo" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>", pretende incluir grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma análoga, "haloalquilo" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" pretende incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexeno, ciclohexilo, ciclohepteno, ciclohepteno, ciclohepteno, ciclohepteno, adamantilo, ciclooctilo, cicloocteno, ciclooctadieno, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", se pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la frase "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantreno. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, "arilo", "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" o

"resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

5 El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente incluido en la definición de la sustitución del anillo heterocíclico). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Opcionalmente puede cuaternizarse un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que, cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo es mayor de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclilo", se pretende incluir heteroarilo.

25 Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

30 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofurano, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

50 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofurano, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

60 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofurano, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

65 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo formado por N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo,

cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

5 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

10 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros aromáticos sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente incluido en la definición de anillo heterocíclico). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>) y opcionalmente pueden cuaternizarse los átomos de nitrógeno.

30 Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano.

35 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

40 Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

45 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) debe sustituirse con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sea parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

50 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

60 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, después, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

65 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente

puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario habituales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas habituales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

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

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. *et al.*, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. *et al.*, J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988); y
- e) Kakeya, N. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo *per se* o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilbencilo C<sub>1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarboniloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxycarbonil-oximetilo o etoxycarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. *et al.*, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zürich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como "²H" o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los



compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que esos compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas, tal como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida - espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
BCl <sub>3</sub>	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
CH <sub>3</sub> CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl <sub>3</sub>	deutero-cloroformo
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre (II)

## ES 2 730 112 T3

Cy <sub>2</sub> NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et <sub>3</sub> N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH <sub>3</sub>	Amoníaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)

Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
precatalizador de XPhos de 2 <sup>a</sup> generación	Cloro(2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triisopropil-1,1' bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), Aducto de THF
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra-n-butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
T3P®	anhídrido de ácido propano fosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

#### 5 IV. BIOLOGÍA

##### Ensayos *in Vitro*

10 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 µl que contiene HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 µM y sustrato peptídico 1,5 µM (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (SEQ ID NO: 1)). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que la concentración final de DMSO era < 2 % y la reacción se inició con variantes de Rho cinasa. Después de la incubación, la reacción se terminó mediante la adición de EDTA y se separaron los péptidos fosforilados y no fosforilados usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad cinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad cinasa se calculó en cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste a curva para determinar la CI<sub>50</sub>; es decir, la concentración de compuesto requerida para inhibir el 50 % de la actividad cinasa.

20 Los ejemplos representativos se probaron en el ensayo de ROCK descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibitoria de ROCK. La tabla A siguiente enumera los intervalos de valor CI<sub>50</sub> de ROCK medidos para los ejemplos: A= 0 - 10 nM; B= 10,01 - 100 nM; C= 100,01 - 2200 nM.

25

Tabla A

Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
1	A
2	B
3	A
4	A
5	B
6	A
7	A
8	B
9	B
10	B
11	A
12	B
13	C
14	C

## ES 2 730 112 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
15	A
16	C
17	B
18	A
19	C
20	C
21	C
22	C
23	A
24	B
25	B
26	A
27	A
28	A
29	A
30	B
31	C
32	C
33	B
34	A
35	B
36	A
37	C
38	B
39	B
40	C
41	C
42	B
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	B
49	A
50	A
51	B
52	C
53	C
54	C
55	C
56	B
57	C
58	B
59	C
60	C
61	C
62	A
63	A

ES 2 730 112 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
64	B
65	C
66	A
67	A
68	A
69	B
70	C
71	B
72	A
73	B
74	A
75	A
76	C
77	B
78	B
79	B
80	C
81	B
82	A
83	B
84	B
85	A
86	A
87	B
88	A
89	A
90	C
91	C
92	C
93	C
94	C
95	C
96	B
97	C
98	C
99	B
100	C
101	B
102	C
103	A
104	B
105	B
106	B
107	B
108	B
109	C
110	B
111	B
112	C

ES 2 730 112 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
113	B
114	B
115	C
116	B
117	A
118	A
119	C
120	B
121	C
122	B
123	C
124	C
125	C
127	B
128	B
129	A
130	C
132	B
133	A
134	A
135	B
136	B
137	A
138	A
139	C
140	C
141	C
142	C
143	C
144	C
145	B
146	A
147	B
148	B
149	B
150	C
151	A
152	C
153	C
154	C
155	A
156	C
157	C
158	C
159	C
160	B
161	A
162	C
163	C

## ES 2 730 112 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
164	A
165	B
166	C
167	C
168	C
169	C
170	B
171	A
172	B
173	A
175	C
176	B
177	C
178	B
179	B
180	C
181	C
182	C
183	C
184	B
185	C
186	B
187	C
188	B
189	A
190	B
191	B
192	B
193	A
194	B
195	B
196	A
197	A
198	A
199	A
200	C
201	B
202	B
203	C
204	C
205	A
206	C
207	A
208	A
209	C
210	C
211	B
212	C
213	C

ES 2 730 112 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
214	A
215	A
216	A
217	B
218	A
219	A
220	A
221	A
223	B
224	A
225	A
226	B
227	B
228	A
229	B
230	A
231	B
232	A
233	B
235	A
237	A
238	B
239	B
240	B
241	B
242	B
243	B
244	A
245	B
246	A
247	B
248	C
249	B
250	A
251	B
252	A
253	B
254	B
255	A
256	B
257	A
258	A
259	A
260	A
261	B
262	B
263	C
264	B
265	B



ES 2 730 112 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
266	B
267	B
268	A
269	C
270	B
271	C
272	C
273	B
274	B
275	C
276	C
277	C
278	C
279	C
280	B
281	B
282	B
283	B
284	C
285	C
286	C
287	C
288	C
289	B
290	C
291	C
292	B
293	C
294	C
295	C
296	B
297	B
298	B
299	B
300	B
301	B
302	A
303	B
304	B
305	B
306	A
307	B
308	B
309	B
310	A
311	A
312	A
313	A
314	A

## ES 2 730 112 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
315	B
316	A
317	A
318	B
319	B
320	C
321	C
322	B
323	A
324	C
325	B
326	B
327	C
328	B
329	B
330	B
331	B
332	A
333	A
334	B
335	B
336	A
337	C
338	B
339	B
340	C
341	B
342	C
343	C
344	C
345	C
346	C
347	C
348	C
349	B
350	C
351	B
352	A
353	B
354	B
355	B
356	B
357	C
358	C
359	C
360	C
361	A
362	B
363	B

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> de ROCK2 (nM)
364	B
365	C
366	C
367	C
368	C
369	C
370	B
371	C
372	C
373	C
374	C
375	B
376	C
377	C
378	B
379	C
380	C
383	A
384	C
385	C
386	C
387	B
388	A
389	C
390	C
391	B
392	C
393	B
394	B
395	C
396	B

## V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo seleccionado dependiendo de la vía de administración escogida y de la práctica farmacéutica convencional.

15 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas

y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> Edición (1990).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y lo más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administra por vía intra-venosa o intra-arterial, la dosis puede darse continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

Los compuestos normalmente se administran mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco ora pueden combinarse con cualquier transportador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietilén-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación.

En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

5 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera o pueden tener cubierta entérica para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

15 En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización, pueden usarse los compuestos o las composiciones de la invención en los métodos de tratamiento en combinación con otros inhibidores de ROCK, incluyendo, pero sin limitación, Y27632, Wf536, Fasudilo, H-1152P y/o CID5056270. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

35 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, por ejemplo como un patrón o control de calidad, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

45 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se define previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

60 El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenaje, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

65 El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente.

Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada normalmente se determinará por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

## VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

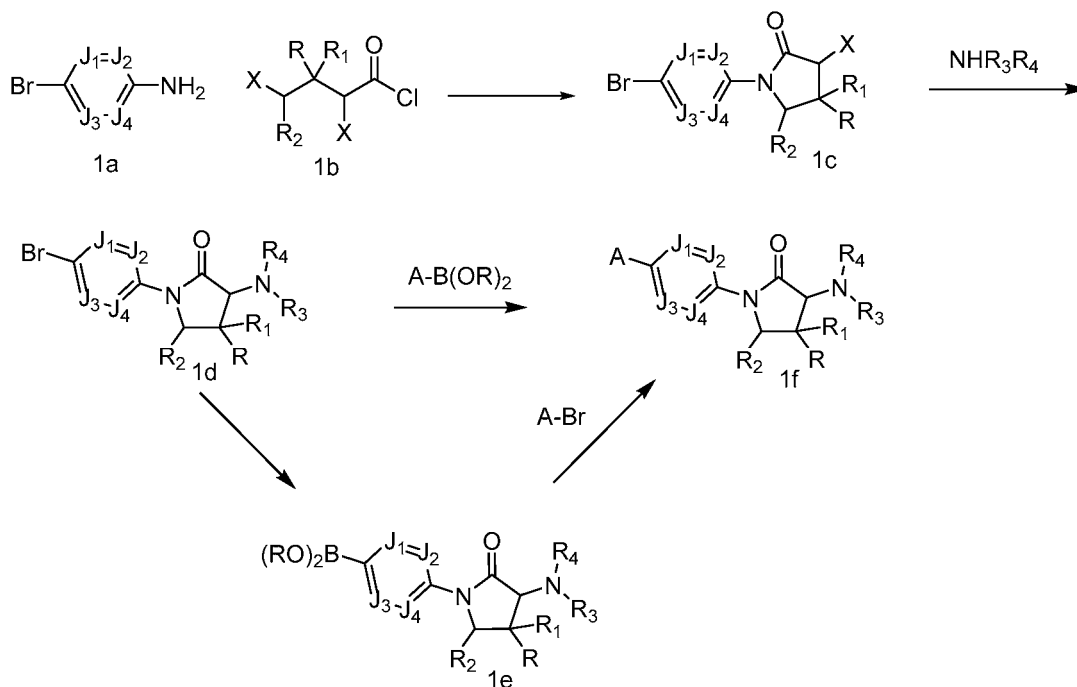
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica (Maffrand, J.P. *et al.*, *Heterocycles*, 16 (1):35-37 (1981)). A continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Además, las diversas etapas en las síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

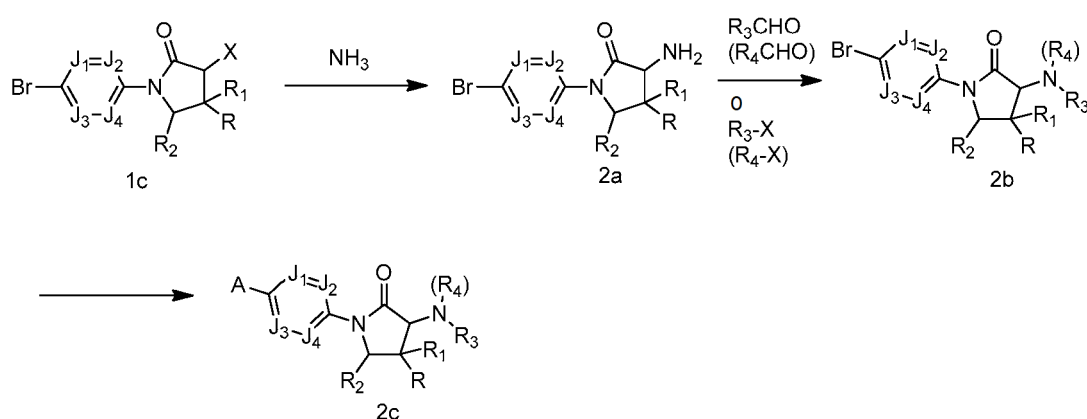
También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe con autoridad que describe las muchas alternativas al médico capacitado es Greene *et al.*, (*Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley-Interscience (2006)).

Esquema 1



- 5 El esquema 1 muestra la síntesis del compuesto **1f** a partir de la anilina **1a** y el cloruro de dihalobutirilo **1b** (tanto disponible comercialmente como preparado por métodos conocidos). El tratamiento de estos dos reactivos en condiciones básicas proporciona la halolactama **1c**. Como alternativa, se prepara **1c** mediante una secuencia de dos etapas en las que **1a** y **1b** se acoplan en condiciones básicas para formar una amida, seguido de ciclación en condiciones básicas usando hidruro sódico. El tratamiento de **1c** con una amina sustituida proporciona la aminolactama **1d**. El intermedio **1d** se transforma en **1f** mediante acoplamiento catalizado por Pd con un éster o ácido heteroaril borónico. Como alternativa, el haluro de arilo **1d** se convierte en el ácido/éster borónico **1e**, que se acopla en condiciones catalizadas por Pd con un haluro de heteroarilo para proporcionar **1f**.

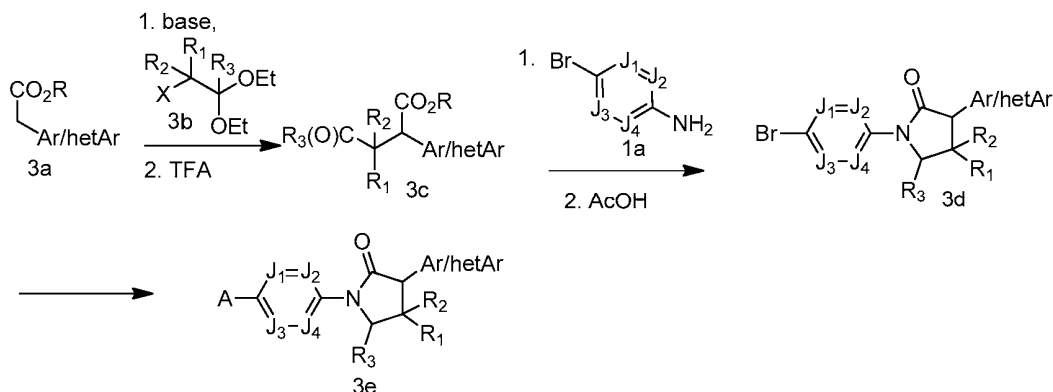
Esquema 2



- 15 El esquema 2 muestra la preparación de **2c** a partir de la lactama sustituida por halo **1c**. La reacción de **1c** con amoníaco proporciona la amina **2a**. **2a** se convierte en **2b** bien mediante alquilación mediante aminación reductora con un aldehído apropiado y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico o mediante tratamiento con una base tal como  $Cs_2CO_3$  y un electrófilo. Cualquiera de estas etapas de alquilación puede repetirse para proporcionar una amina disustituida. El acoplamiento catalizado por Pd con un éster o ácido heteroaril borónico proporciona el compuesto **2c**.

25

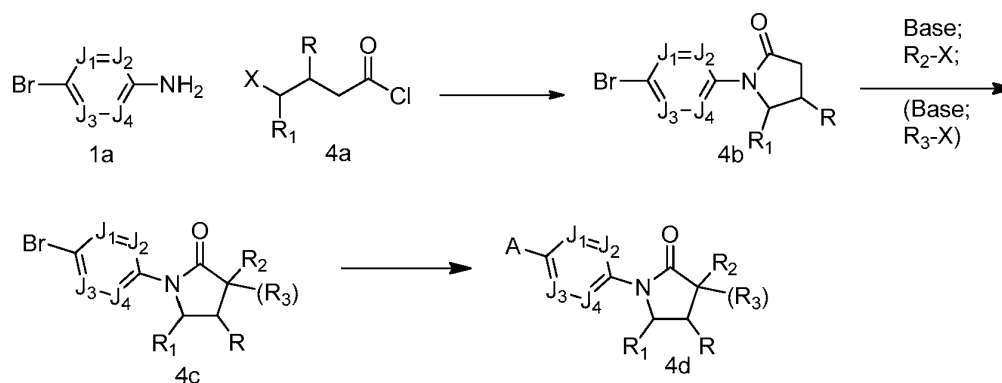
Esquema 3



5 El esquema 3 muestra la síntesis de la lactama **3e** a partir del éster **3a**. La reacción de **3a** con haloacetal/halocetal **3b** en presencia de una base tal como KHMDS, seguida de tratamiento con ácido proporciona el intermedio **3c**. La aminación reductiva de la anilina/amina heterocíclica **1a** con la cetona/aldehído **3c** usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico proporciona una amina que se cicla en condiciones ácidas para proporcionar la lactama **3d**. El acoplamiento catalizado por Pd con un éster o ácido heteroaril borónico proporciona el compuesto **3e**.

10

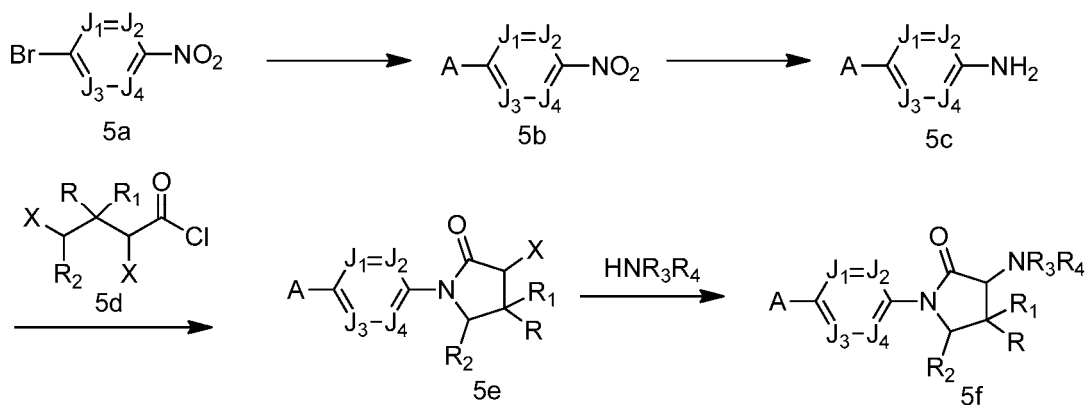
Esquema 4



15 El esquema 4 muestra la síntesis del compuesto **4d** a partir de la anilina **1a** y el cloruro de halobutirilo **4a** (tanto disponible comercialmente como preparado por métodos conocidos). El tratamiento de estos dos reactivos en condiciones básicas proporciona la halolactama **4b**. Como alternativa, se prepara **4b** mediante una secuencia de dos etapas en la que **1a** y **4a** se acoplan en condiciones básicas para formar una amida, seguido de ciclación en condiciones básicas usando hidruro sódico. La lactama **4b** se alquila mediante tratamiento con una base fuerte tal como LiHMDS, seguido de la adición de un electrófilo. Esta secuencia puede repetirse para introducir un segundo electrófilo. El acoplamiento catalizado por Pd con un éster o ácido heteroaril borónico proporciona el compuesto **4d**.

20

Esquema 5



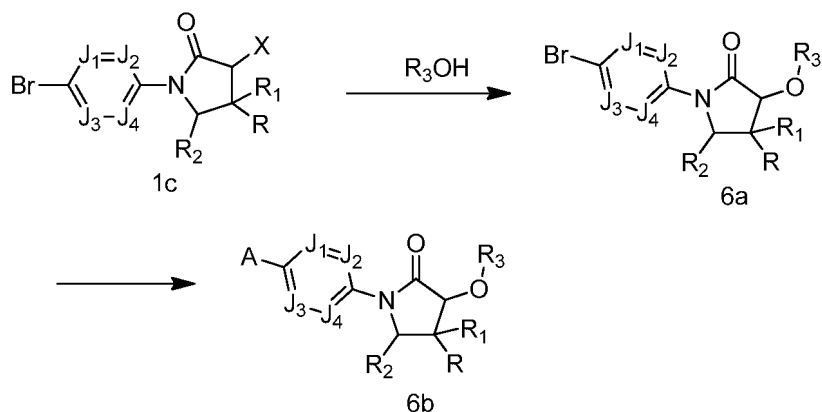
25



El esquema 5 muestra la síntesis del compuesto **5f** a partir del material de partida nitro **5a**. El acoplamiento catalizado por Pd con un éster o ácido heteroaril borónico proporciona el compuesto **5b**. La reducción de la funcionalidad nitro de **5b** usando un reactivo tal como Zn o H<sub>2</sub>/Pd-C proporciona la anilina **5c**. El tratamiento de la anilina **5c** con cloruro de halobutirilo **5d** en condiciones básicas proporciona la halolactama **5e**. Como alternativa, Se prepara **5e** mediante una secuencia de dos etapas en la que **5c** y **5d** se acoplan en condiciones básicas para formar una amida, seguido de ciclación en condiciones básicas usando hidruro sódico. El desplazamiento de la funcionalidad halo con una amina proporciona el compuesto **5f**.

10

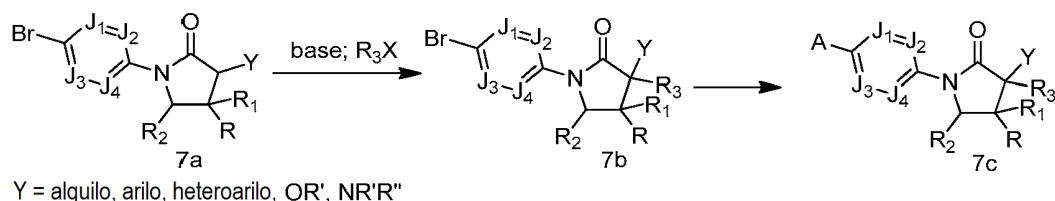
Esquema 6



15

El esquema 6 muestra la síntesis del compuesto **6b** a partir de la halolactama **1c**. El tratamiento de **1c** con un alcohol en presencia de una base tal como NaH proporciona el éter **6a**. El acoplamiento catalizado por Pd con un éster o ácido heteroaril borónico proporciona el compuesto **6b**.

Esquema 7

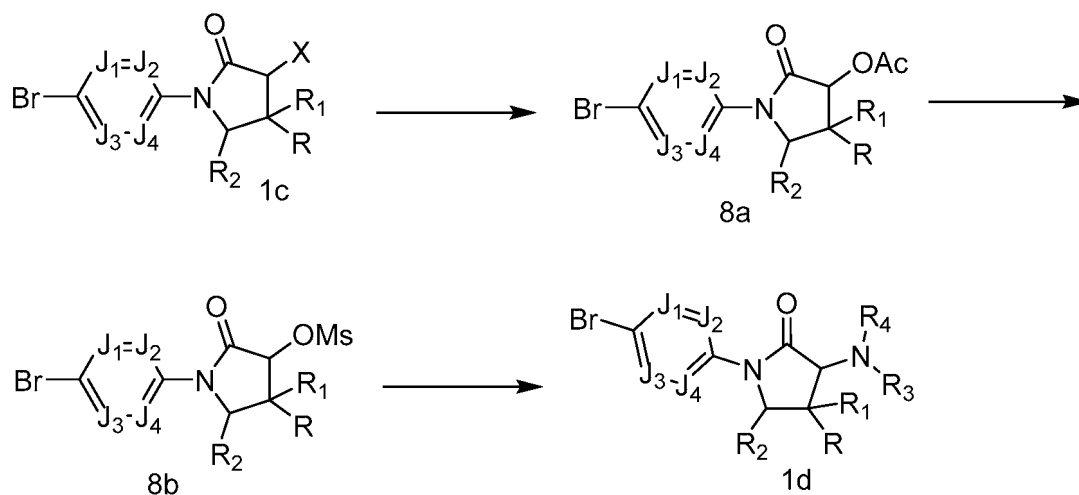


20

El esquema 7 muestra la síntesis del compuesto **7c** a partir del compuesto **7a**, el cual se prepara asimismo de acuerdo con los esquemas anteriores. El tratamiento de **7a** con una base tal como LiHMDS o LDA, seguido de tratamiento con un electrófilo proporciona el intermedio **7b**. El acoplamiento catalizado por Pd con un éster o ácido heteroaril borónico proporciona el compuesto **7c**.

25

Esquema 8



El esquema 8 muestra la síntesis del compuesto **1d** a partir del intermedio **1c**. Se trata **1c** con una sal de acetato tal como acetato potásico para proporcionar **8a**. A continuación, el acetato se escinde bien mediante hidrólisis con hidróxido o mediante desplazamiento con un alcóxido, ta como NaOMe o NaOEt, para proporcionar el alcohol intermedio. Este a su vez puede convertirse en el mesilato **8b** mediante tratamiento con MsCl o Ms<sub>2</sub>O y una base, tal como TEA o piridina. El tratamiento del mesilato **8b** con una amina proporciona el intermedio **1d**. Este compuesto se vuelve a elaborar para compuestos tales como **1f** como se describe anteriormente.

La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía ya sea de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de SiO<sub>2</sub> preenvasados eluyendo bien con gradientes de hexanos y EtOAc o bien con DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. Se realizó HPLC preparativa de fase inversa usando columnas C18 eluyendo con gradientes de disolvente A (H<sub>2</sub>O al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (H<sub>2</sub>O al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de disolvente A (H<sub>2</sub>O al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (H<sub>2</sub>O al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de disolvente A (H<sub>2</sub>O al 98 %, ACN al 2 %, 0,05% TFA) y disolvente B (ACN al 98 %, H<sub>2</sub>O al 2%, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 µ 30 x 100 mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O/ACN/TFA. B = ACN/H<sub>2</sub>O/TFA 90:10:0,1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Disolvente A: agua con acetato de amonio 20 mM; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: B al 25-65 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min.

A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica en fase inversa.

Método A: columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después, disolvente B al 100 % durante 3 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método B: columna XBridge Fenilo (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después, disolvente B al 100 % durante 3 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método C: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

Método D: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 % con acetato amónico 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

Método E: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

Método F: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 % con acetato amónico 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

Método G: columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 25 min y después, disolvente B al 100 % durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método H: columna XBridge Fenilo (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 25 min y después, disolvente B al 100 % durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método I: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después, disolvente B al 100 % durante 3 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método J: columna XBridge Fenilo (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después, disolvente B al 100 % durante 3 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método K: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 25 min y después, disolvente B al 100 % durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método L: columna XBridge Fenilo (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 25 min y después, disolvente B al 100 % durante 5 min. El disolvente A es

agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método M: columna SunFire C18 (3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 18 min y después, disolvente B al 100 % durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método N: columna XBridge Fenilo (3,5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10-100 % durante 18 min y después, disolvente B al 100 % durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

#### Métodos de pureza quiral y SFC

Método I: CHIRALPAK® AD-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0- $\mu$ m; % de CO<sub>2</sub>: 60 %, % de codisolvente: 40 % [DEA al 0,2 % en IPA: CH<sub>3</sub>CN (1:1)], Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 25 °C, UV: 218 nm.

Método II: CHIRALPAK® OD-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0- $\mu$ m; % de CO<sub>2</sub>: 60 %, % de codisolvente: 40 % [DEA al 0,2 % en IPA: CH<sub>3</sub>CN (1:1)], Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 104 bares (10.400 kPa), Temperatura: 24,9 °C, UV: 287 nm.

Método III: CHIRALPAK® OJ-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0- $\mu$ m; % de CO<sub>2</sub>: 60 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,3 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10.100 kPa), Temperatura: 23,6 °C, UV: 272 nm.

Método IV: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0- $\mu$ m; % de CO<sub>2</sub>: 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,3 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 102 bares (10.200 kPa), Temperatura: 25,4 °C, UV: 272 nm.

Método V: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0- $\mu$ m; % de CO<sub>2</sub>: 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 102 bares (10.200 kPa), Temperatura: 24,6 °C, UV: 272 nm.

Método VI: Lux Cellulose-2 (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0- $\mu$ m; % de CO<sub>2</sub>: 60 %, % de codisolvente: 35 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10.100 kPa), Temperatura: 23,6 °C, UV: 260 nm.

Método VII: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0- $\mu$ m; % de CO<sub>2</sub>: 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10.100 kPa), Temperatura: 24,4 °C, UV: 270 nm.

Método VIII: CHIRALPAK® I (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0- $\mu$ m; % de CO<sub>2</sub>: 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10.100 kPa), Temperatura: 24,4 °C, UV: 270 nm.

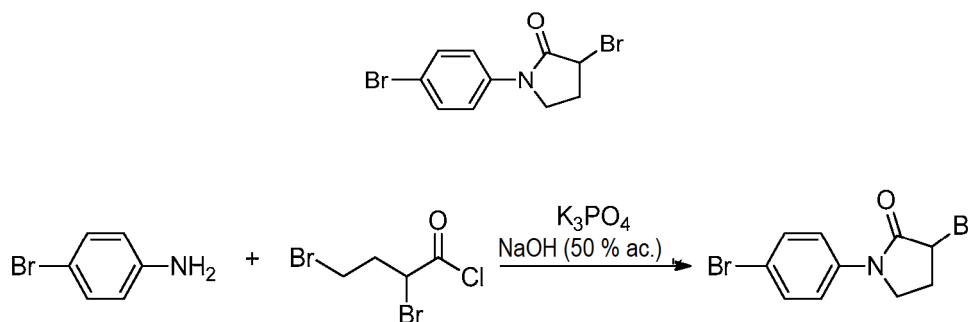
Método IX: CHIRALPAK® IF (250 x 4,6 mm), 5  $\mu$ , Fase móvil: DEA al 0,2% en EtOH, Flujo: 1,0 ml/min.

Método X: Lux Amylose 2 (250 x 4,6 mm), 5  $\mu$ , Fase móvil: DEA al 0,2 % en n-hexano:etanol:5:95, Flujo: 1,0 ml/min. Método XI: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5  $\mu$ , Fase móvil: DEA al 0,2 % en n-hexano:etanol:70:30, Flujo: 1,0 ml/min.

Método XII: CHIRALPAK® (250 x 4,6 mm), 5  $\mu$ , Fase móvil: DEA al 0,1% en MeOH, Flujo: 1,0 ml/min.

#### Intermedio 1

3-bromo-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona



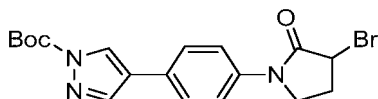
A una suspensión de 4-bromoanilina (2,0 g, 11,6 mmol) y fosfato potásico, tribásico (1,013 g, 5,81 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutirilo (1,54 ml, 11,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se llevó a ta y se agitó durante 50 min. Se añadió solución acuosa de NaOH (40 %) (3 ml, 11,63 mmol) y la mezcla se agitó 4 h a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se aclaró con acetonitrilo, después el filtrado se concentró para dar un sólido de color pardo. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-40% de EtOAc/Hex de gradiente) para obtener el intermedio 1 (3,5 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN)

$m/z$ : 319,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,56 - 7,71 (m, 4 H) 4,90 (dd,  $J=7,20, 3,75$  Hz, 1 H) 3,81 - 3,99 (m, 2 H) 2,76 (dc,  $J=14,43, 7,26$  Hz, 1 H) 2,33 (ddt,  $J=14,32, 7,02, 3,61, 3,61$  Hz, 1 H).

Intermedio 2

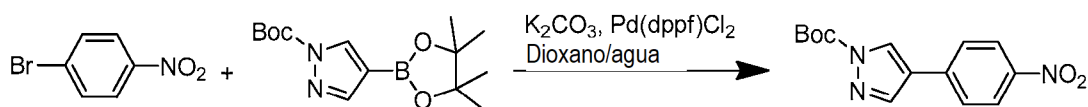
5

4-(4-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 Intermedio 2A

Preparación de 4-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



15

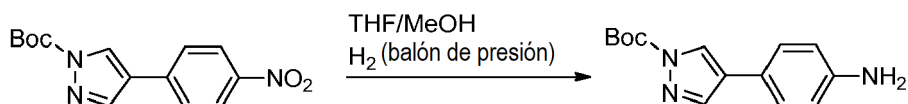
A una solución de 1-bromo-4-nitrobenzeno (5,0 g, 24,8 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,26 g, 74,3 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (2 ml), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,01 g, 27,2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,08 g, 1,48 mmol), se purgó de nuevo con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-25 % de EtOAc/Hex de gradiente) para obtener el intermedio 2a (4,8 g, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 231,0 [M+H-(t-Bu)]; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,01 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,26 (d,  $J=8,92$  Hz, 2 H) 8,07 (d,  $J=8,97$  Hz, 2 H) 1,62 (s, 9 H).

20

25

Intermedio 2B

Preparación de 4-(4-aminofenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



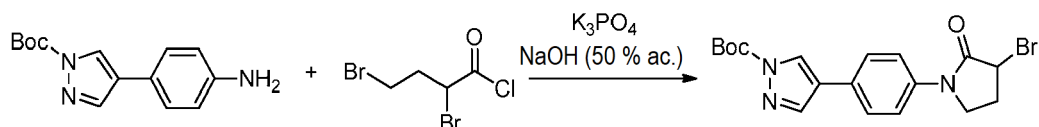
30

Una solución del intermedio 2A (2,7 g, 9,33 mmol) en etanol (80 ml) y THF (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y después se cargó con Pd al 10 %/C (4,97 g, 4,67 mmol) y se agitó a ta en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, que se aclaró con metanol (2 x 20 ml). El filtrado se concentró para dar el intermedio 2b (2,15 g, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 261,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,41 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,38 (d,  $J=8,45$  Hz, 2 H) 6,58 (d,  $J=8,50$  Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 1,59 (s, 9 H).

35

Intermedio 2:

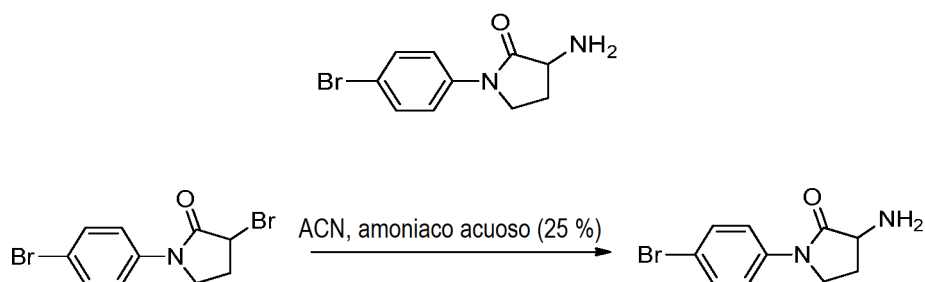
40



A una suspensión del intermedio 2B (1,6 g, 6,2 mmol) y fosfato potásico, tribásico (0,537 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutirilo (0,816 ml, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se llevó a ta y se agitó durante 50 min. Se añadió NaOH acuoso (40 %) (3 ml, 6,17 mmol) se añadió y la mezcla se agitó 30 min a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, que se aclaró con acetonitrilo. El filtrado se concentró para dar el intermedio 2 (2,1 g, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 406,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,73 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 2 H) 7,69 - 7,76 (m, 2 H) 4,91 (dd,  $J=7,22, 3,73$  Hz, 1 H) 3,87 - 4,03 (m, 2 H) 2,71 - 2,88 (m, 1 H) 2,28 - 2,45 (m, 1 H) 1,61 (s, 9 H). Intermedio 3

50

## 3-amino-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona

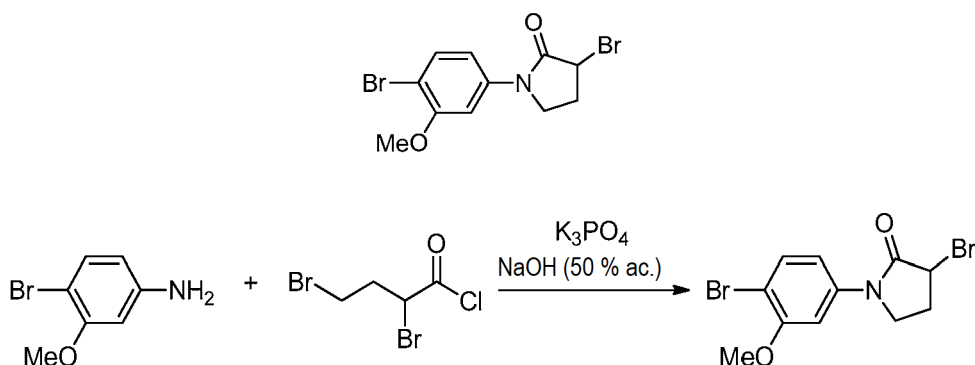


- 5 A una solución del intermedio 1 (1,02 g, 3,20 mmol) en acetonitrilo, se le añadió amoniaco acuoso (25 %) (10 ml). La mezcla se calentó a 45 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió, se purgó con nitrógeno durante 15 min y se repartió entre agua y DCM. Las capas de DCM combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El sólido se disolvió en DCM y se precipitó añadiendo hexanos. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el intermedio 3 (0,5 g, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 257,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,52 - 7,60 (m, 2 H) 3,65 - 3,74 (m, 2 H) 3,53 (dd, J=10,20, 8,31 Hz, 1 H) 2,35 (dddd, J=12,13, 8,45, 6,04, 2,46 Hz, 1 H) 1,95 (s a, 2 H) 1,64 - 1,82 (m, 1 H).

## Intermedio 4

15

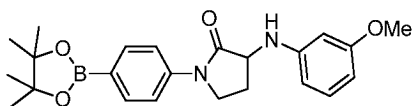
## 3-bromo-1-(4-bromo-3-metoxifenil)pirrolidin-2-ona



- 20 A una suspensión de 4-bromo-3-metoxianilina (2,5 g, 12,4 mmol) y fosfato potásico, tribásico (1,08 g, 6,19 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutirilo (1,64 ml, 12,4 mmol). La mezcla se llevó a ta y se agitó durante 1 h. Se añadió NaOH acuoso (50 %) (5 ml, 12,37 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, que se aclaró con acetonitrilo. El filtrado se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc/Hex de gradiente) para obtener el intermedio 4 (3,5 g, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosado. EM (IEN) m/z: 350,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,77 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,69 Hz, 1 H) 6,82 (dd, J=8,69, 2,27 Hz, 1 H) 4,61 (dd, J=7,18, 3,40 Hz, 1 H) 4,05 (dt, J=9,73, 7,22 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,85 (ddd, J=10,01, 7,55, 2,83 Hz, 1 H) 2,69 - 2,83 (m, 1 H) 2,48 (ddt, J=14,35, 6,70, 3,26, 3,26 Hz, 1 H).

## 30 Intermedio 5

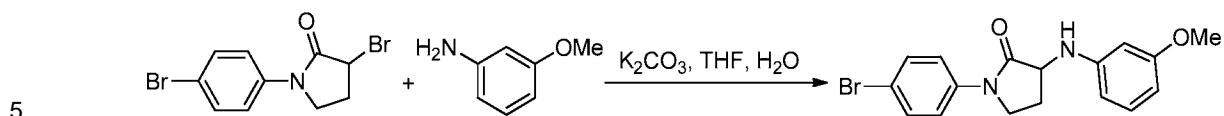
## 3-((3-metoxifenil)amino)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona



35

## Intermedio 5A

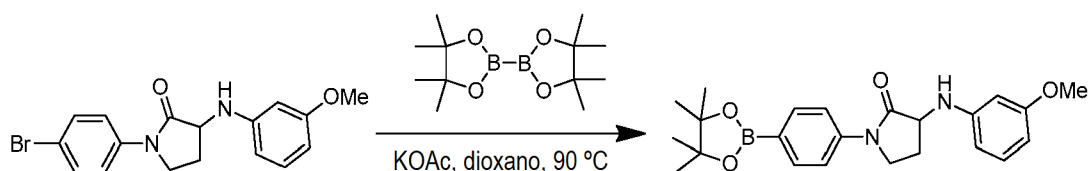
Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



10 A una solución del intermedio 1 (2,0 g, 6,3 mmol) en THF (10 ml), se le añadió 3-metoxianilina (1,16 g, 9,40 mmol),  $K_2CO_3$  (1,73 g, 12,5 mmol) y agua (1,0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El producto se disolvió en DCM y se precipitó añadiendo hexanos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para obtener el intermedio 5A (1,8 g, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 361,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 6,26 - 6,33 (m, 2 H) 6,13 - 6,20 (m, 1 H) 5,94 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 3,76 - 3,86 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,80 - 1,97 (m, 1 H).

15

## Intermedio 5:



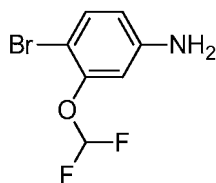
20 A una solución del intermedio 5A (1,5 g, 4,15 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió bispinacolatodiboro (1,26 g, 4,98 mmol) y acetato potásico (1,22 g, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (0,203 g, 0,249 mmol) y se calentó a 100 °C durante 14 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-35 % de EtOAc/Hex de gradiente) para obtener el intermedio 5 (1,6 g, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 409,4 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,66 - 7,78 (m, 4 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 6,26 - 6,33 (m, 2 H) 6,13 - 6,20 (m, 1 H) 5,94 (d, J=7,18 Hz, 1 H) 4,34 - 4,45 (m, 1 H) 3,76 - 3,88 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,81 - 1,98 (m, 1 H) 1,30 (s, 12 H).

25

30

## Intermedio 6

4-bromo-3-(difluorometoxi)anilina

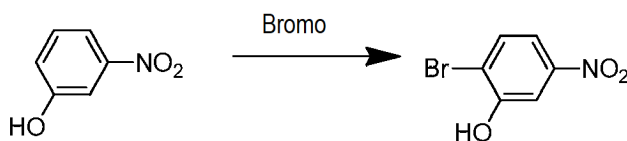


35

## Intermedio 6A

Preparación de 2-bromo-5-nitrofenol

40



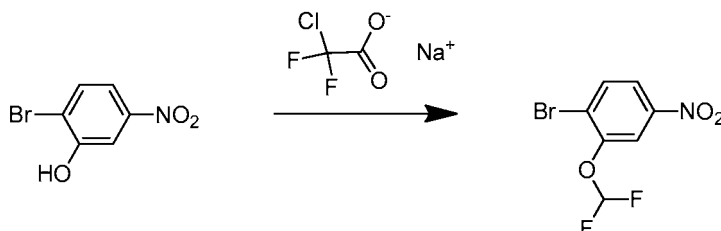
45

A una solución de 3-nitrofenol (1,00 g, 7,19 mmol) en ácido acético (10 ml) a ta, se le añadió bromo (0,37 ml, 7,19 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 h, después se enfrió a ta y se concentró. El producto se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-8 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el intermedio 6A (0,86 g, 3,53 mmol, 49,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,76 - 7,64 (m, 2 H), 5,91 (s, 1 H).

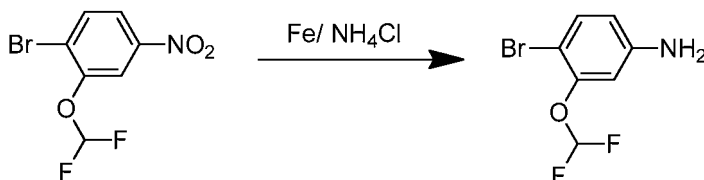
Intermedio 6B

5 Preparación de 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-nitrobenceno



10 A una solución del intermedio 6A (0,625 g, 2,87 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (0,437 g, 2,87 mmol) en DMF (15 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,115 g, 2,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h, después se enfrió a ta y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-6 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el intermedio 6B (0,505 g, 1,88 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un líquido amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H), 8,06 - 7,96 (m, 1 H), 7,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,95 - 6,39 (m, 1 H).

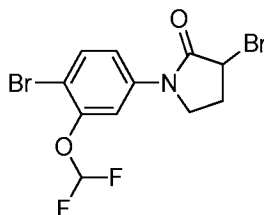
15 Intermedio 6:



20 Se añadió una solución del intermedio 6b (0,500 g, 1,87 mmol) en metanol (10 ml) a una mezcla de hierro (0,521 g, 9,33 mmol) y cloruro de amonio (0,499 g, 9,33 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró, después el producto en bruto se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el intermedio 6 (0,419 g, 1,76 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un líquido amarillo pálido. CLEM: EM (IEN) m/z: 236,1 (M-H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 - 7,25 (m, 1 H), 6,77 - 6,21 (m, 3 H), 3,81 (s a, 2 H).

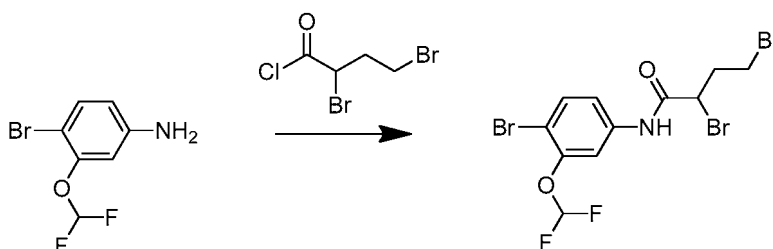
Intermedio 7

30 Preparación de 3-bromo-1-(4-bromo-3-(difluorometoxi)fenil)pirrolidin-2-ona



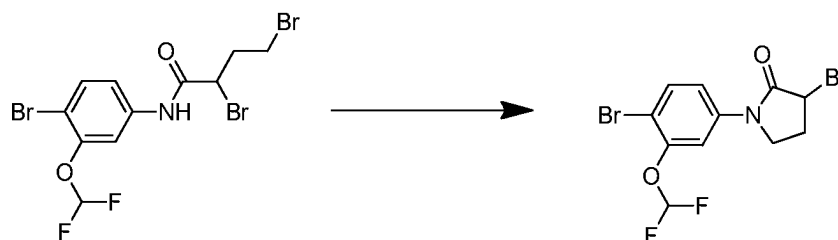
Intermedio 7A

35 Preparación de 2,4-dibromo-N-(4-bromo-3-(difluorometoxi)fenil)butanamida



A una solución del intermedio 6 (0,419 g, 1,76 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (0,233 ml, 1,76 mmol), gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con HCl 1,5 N, NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el intermedio 7A (0,76 g, 1,63 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM: EM (IEN) m/z: 464,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,83 (s, 1 H), 7,78 - 7,65 (m, 2 H), 7,53 - 6,97 (m, 2 H), 4,72 (dd, J = 7,9, 6,0 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1 H), 3,76 - 3,47 (m, 2 H), 2,40 - 2,34 (m, 1 H).

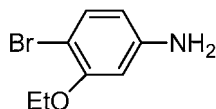
Intermedio 7:



A una solución del intermedio 7A (0,76 g, 1,63 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,261 g, 6,52 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (80 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio 7 (0,354 g, 0,919 mmol, 56,4 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo claro. CLEM: EM (IEN) m/z: 384,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,81 - 7,73 (m, 1 H), 7,56 - 7,01 (m, 2 H), 4,92 (dd, J = 7,2, 3,8 Hz, 1 H), 4,02 - 3,84 (m, 2 H), 2,77 (dc, J=14,4, 7,3 Hz, 1 H), 2,35 (ddt, J=10,9, 7,1, 3,5 Hz, 1 H).

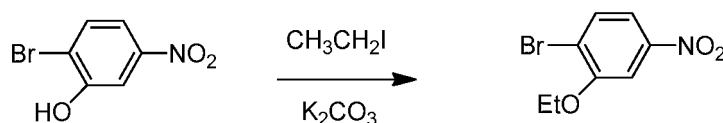
Intermedio 8

Preparación de 4-bromo-3-etoxi anilina



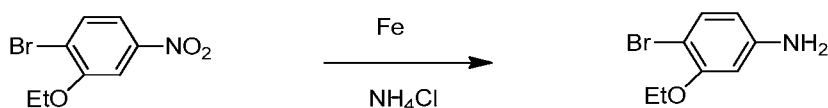
Intermedio 8A

Preparación de 1-bromo-2-etoxi-4-nitrobenzoceno



A una mezcla de 2-bromo-5-nitrofenol (1,0 g, 4,59 mmol) y carbonato potásico (1,59 g, 11,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió yodometano (1,79 g, 11,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el intermedio 8A (1,10 g, 4,18 mmol, 91 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 248,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 1 H), 4,27 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Intermedio 8:



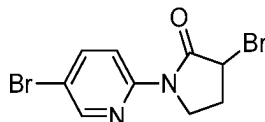
A una mezcla de hierro (0,851 g, 15,2 mmol) y cloruro de amonio (0,815 g, 15,2 mmol) en agua (30 ml), se le añadió una solución del intermedio 8A (0,61 g, 2,62 mmol, 86 % de rendimiento) en metanol (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (75 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y



se concentró para dar el intermedio 8 (0,61 g, 2,62 mmol, 86 % de rendimiento). EM (IEN)  $m/z$ : 217,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,09 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1 H), 6,29 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1 H), 6,09 (dd,  $J$  = 2,4, 8,5 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,96 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 1,32 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H).

## 5 Intermedio 9

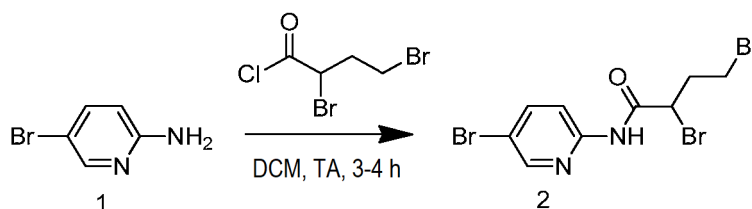
Preparación de 3-bromo-1-(5-bromopiridin-2-il)pirrolidin-2-ona



10

## Intermedio 9A

Preparación de 2,4-dibromo-N-(5-bromopiridin-2-il)butanamida

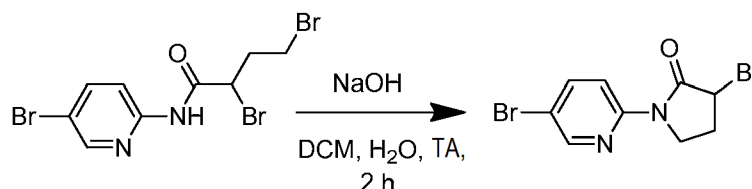


15

A una solución de 5-bromopiridin-2-amina (2 g, 11,56 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (0,764 ml, 5,78 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después la fase orgánica se lavó con solución 1,5 N de HCl, NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el intermedio 9A (2,1 g, 5,24 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo claro. EM (IEN)  $m/z$ : 399,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (s, 1 H), 8,49 (t,  $J$  = 1,5 Hz, 1 H), 8,06 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 2 H), 4,97 - 4,89 (m, 1 H), 4,48 (dd,  $J$  = 8,7, 5,3 Hz, 1 H), 3,70 - 3,58 (m, 2 H), 2,40 - 2,34 (m, 1 H).

20

## 25 Intermedio 9:



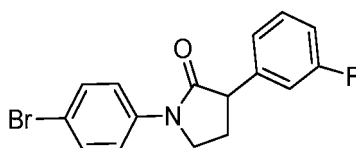
30

A una solución del intermedio 9A (2,1 g, 5,24 mmol) en DCM (25 ml), se le añadió una solución de hidróxido sódico (0,838 g, 20,95 mmol) en agua (1,6 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se vertió en agua enfriada con hielo. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-12 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el intermedio 9 (1,17 g, 3,66 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN)  $m/z$ : 319,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 - 8,54 (m, 1 H), 8,29 - 8,22 (m, 1 H), 8,11 (dd,  $J$  = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 4,97 (dd,  $J$  = 7,2, 3,8 Hz, 1 H), 4,11 - 3,93 (m, 2 H), 2,82 - 2,68 (m, 1 H), 2,38 - 2,26 (m, 1 H).

35

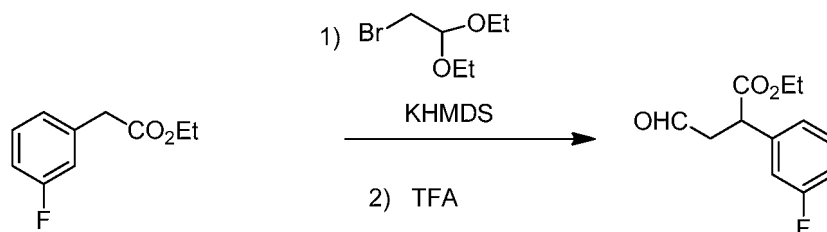
## Intermedio 10

## 40 4-((4-bromofenil)amino)-2-(3-fluorofenil)butanoato de etilo



## Intermedio 10A

Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etilo



5

A una solución de 2-(3-fluorofenil) acetato de etilo (2,0 g, 10,98 mmol) en THF (20 ml), se le añadió bis(trimetilsilil) amida de potasio (solución 1,0 M en THF; 12,1 ml, 12,1 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y después se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (2,38 g, 12,1 mmol), gota a gota. La mezcla se calentó a 45 °C durante 1 h, después se enfrió a 0 °C y se trató con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y agua (50 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Este producto se recogió en agua (7,5 ml) y se trató con una mezcla de cloroformo (25 ml) y TFA (25 ml) y se agitó a de 0 °C a 10 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de solución 1 M después la mezcla de reacción K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 ml) y diclorometano (200 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido hasta que se alcanzó pH 7,5. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 % - 15 % de EtOAc/hexanos de gradiente) para dar el intermedio 10A (0,95 g, 4,24 mmol, 39 % de rendimiento). GCMS *m/z* = 224; RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 7,35 - 7,26 (m, 1 H), 7,12 - 6,94 (m, 3 H), 4,23 - 4,04 (m, 3 H), 3,40 (dd, *J* = 9,8, 18,6 Hz, 1 H), 2,83 (dd, *J* = 4,7, 18,3 Hz, 1 H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

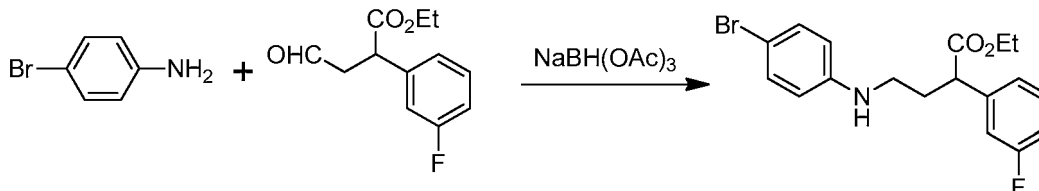
10

15

20

## Intermedio 10B

Preparación de 4-((4-bromofenil)amino)-2-(3-fluorofenil)butanoato de etilo



25

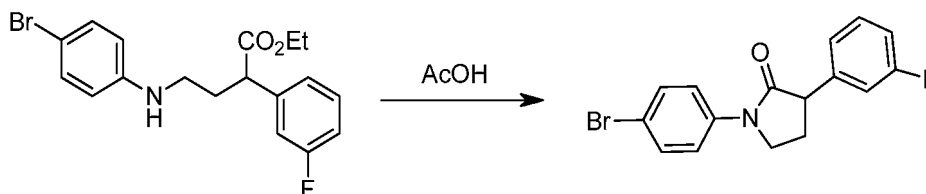
A una mezcla del intermedio 10A (0,20 g, 0,89 mmol) y 4-bromoanilina (0,153 g, 0,892 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml), se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,416 g, 1,962 mmol), seguido de ácido acético (0,02 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta, después se basificó con solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-15 % de EtOAc en hexano de gradiente) para dar el intermedio 10B (0,185 g, 0,487 mmol, 55 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 382,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,36 - 7,29 (m, 1 H), 7,27 - 7,21 (m, 2 H), 7,12 - 6,94 (m, 4 H), 6,47 - 6,41 (m, 2 H), 4,22 - 4,07 (m, 2 H), 3,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,17 - 3,05 (m, 1 H), 2,47 - 2,32 (m, 1 H), 2,13 - 1,98 (m, 1 H), 1,25 - 1,18 (m, 3 H).

30

35

40

Intermedio 10: Preparación de 4-((4-bromofenil)amino)-2-(3-fluorofenil)butanoato de etilo



40

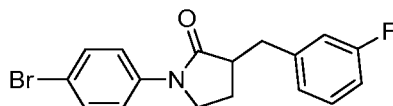
Una solución del intermedio 10B (100 mg, 0,263 mmol) en ácido acético (8 ml, 0,263 mmol) se agitó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se concentró. El residuo obtenido se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-20 % de EtOAc en hexano de gradiente) para dar el intermedio 10 (60 mg, 0,180 mmol, 68 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 336,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,62 - 7,56 (m, 2 H), 7,52 - 7,47 (m, 2 H), 7,33 (dd, *J* = 6,0, 7,9 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 0,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,07 - 6,94 (m, 2 H), 3,95 - 3,84 (m, 3 H), 2,72

45

- 2,61 (m, 1 H), 2,35 - 2,24 (m, 1 H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm -112.37.

Intermedio 11

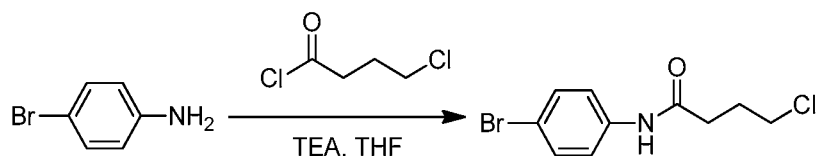
5 1-(4-bromofenil)-3-(3-fluorobencil)pirrolidin-2-ona



Intermedio 11A

10

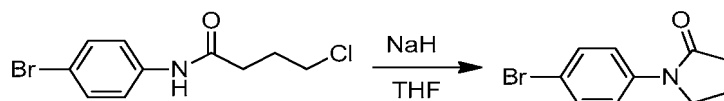
Preparación de N-(4-bromofenil)-4-clorobutanamida



15 A una solución de 4-bromoanilina (2,5 g, 14,5 mmol) y trietilamina (3,04 ml, 21,8 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 4-clorobutirilo (1,96 ml, 17,4 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar el intermedio 11A (4,1 g, 13,9 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 278,0 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 7,48 - 7,38 (m, 4 H), 7,15 (s a, 1 H), 3,71 - 3,59 (m, 2 H), 2,61 - 2,52 (m, 2 H), 2,27 - 2,08 (m, 2 H).

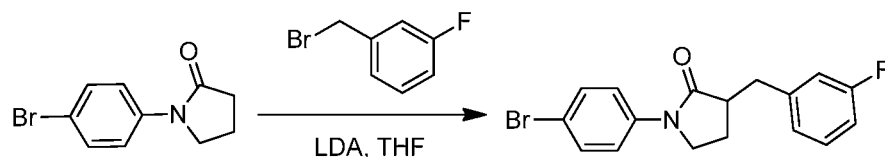
Intermedio 11B

25 Preparación de 1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona



30 A una solución del intermedio 11A (4,0 g, 14,5 mmol) en THF (75 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) (0,868 g, 21,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto en bruto se trituró con hexano y el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el intermedio 11B (3,1 g, 12,9 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 241,9 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 7,59 - 7,45 (m, 4 H), 3,86 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,67 - 2,59 (t, J = 10,8 Hz, 2 H), 2,25 - 2,13 (m, 2 H).

Intermedio 11:



40

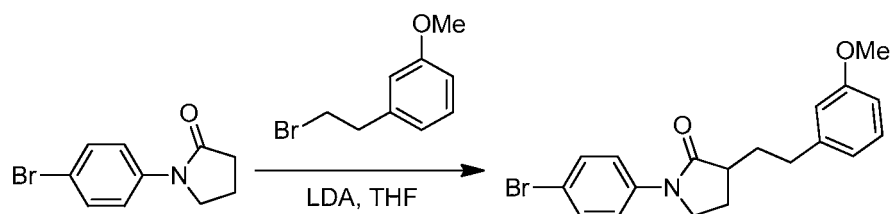
45 A una solución del intermedio 11B (0,30 g, 1,25 mmol) en THF (12 ml) a -78 °C se le añadió diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en THF; 1,37 ml, 2,75 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a -30 °C durante un periodo de 30 min, después se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,709 g, 3,75 mmol) en THF (3 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a 15 °C durante un periodo de 2 h, después se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml). La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-15 % de EtOAc en hexano de gradiente) para dar el intermedio 11 (0,365 g, 1,05 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 349,9 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 7,57 - 7,44 (m, 4 H), 7,28 - 7,24 (m, 1 H), 7,05 - 6,88 (m, 3 H), 3,77 - 3,55 (m, 2 H), 3,29 (dd, J =

50

3,9, 13,5 Hz, 1 H), 2,99 - 2,72 (m, 2 H), 2,28 - 2,11 (m, 1 H), 1,95 - 1,74 (m, 1 H).

Intermedio 12

5 Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(3-metoxifenetil)pirrolidin-2-ona



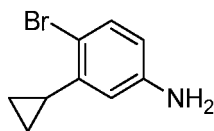
10 A una solución del intermedio 11B (0,20 g, 0,833 mmol) en THF (10 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en THF) (0,625 ml, 1,25 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un periodo de 45 min, después se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A esta mezcla se le añadió una solución de 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno (0,538 g, 2,499 mmol) en THF (3 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y después se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml), después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml).

15 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-15 % de EtOAc en hexano de gradiente) para dar el intermedio 12 (0,11 g, 0,249 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z: 374,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 7,56 - 7,52 (m, 2 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,85 - 6,81 (m, 1 H), 6,80 - 6,70 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,79 - 3,71 (m, 2 H), 2,85 - 2,68 (m, 2 H), 2,59 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1 H), 2,40 - 2,25 (m, 2 H), 1,90 - 1,71 (m, 2 H).

20

Intermedio 13

25 4-bromo-3-ciclopropilanilina



Intermedio 13a

30 Preparación de 3-ciclopropilanilina

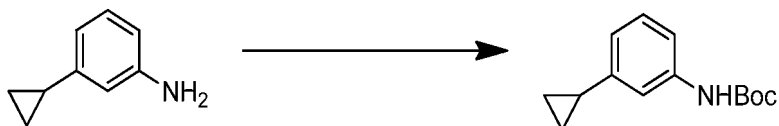


35 A una solución desgasificada de 3-bromoanilina (4,0 g, 23,3 mmol) en tolueno (20 ml), se le añadió ácido ciclopropilborónico (3,99 g, 46,5 mmol), triciclohexil-fosfina (1,30 g, 4,65 mmol), fosfato potásico, dibásico (8,10 g, 46,5 mmol) y acetato de Pd (II) (0,522 g, 2,33 mmol), a ta. La reacción se agitó en atmósfera de argón a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con el DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (gel de sílice 60-120, éter de petróleo / acetato de etilo como fase móvil 0-80 %) para proporcionar 3-ciclopropilanilina (2,0 g, 45 %). EM (IEN) m/z: 135,1; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,87 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 6,32 (ddd, J=7,91,2,23, 0,97 Hz, 1 H) 6,25 - 6,28 (m, 1 H) 6,21 - 6,25 (m, 1 H) 4,88 (s, 2 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 0,81 - 0,88 (m, 2 H) 0,52 - 0,58 (m, 2 H).

40

Intermedio 13b

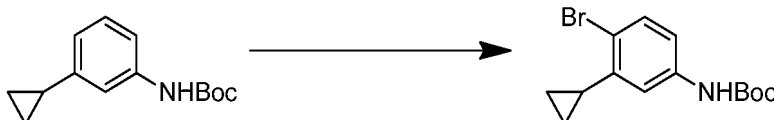
45 Preparación de (3-ciclopropilfenil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 3-ciclopropilanilina (2,0 g, 15,0 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió TEA (5,23 ml, 37,5 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (4,18 ml, 18,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con el agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (gel de sílice 60-120, éter de petróleo / acetato de etilo como fase móvil 0-80 %). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para proporcionar (3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,17 - 7,23 (m, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,64 - 6,70 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,40-1,50 (s, 9 H) 0,89 - 0,95 (m, 2 H) 0,57 - 0,62 (m, 2 H).

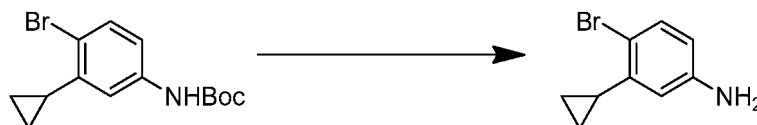
Intermedio 13c

Preparación de (4-bromo-3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de (3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 7,72 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (1,37 g, 7,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con el agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (gel de sílice 60-120, éter de petróleo / acetato de etilo como fase móvil 0-80 %). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para proporcionar (4-bromo-3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g). EM (IEN) m/z: 312,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1 H) 7,42 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 1,46 (s, 9 H) 0,99 (d, J=8,26 Hz, 2 H) 0,57 (d, J=5,05 Hz, 2 H).

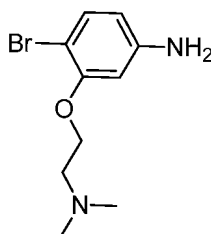
Intermedio 13: Preparación de 4-bromo-3-ciclopropilanilina



A una solución de (4-bromo-3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 7,72 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió solución 3 M de HCl (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se repartió entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con el agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (gel de sílice 60-120, éter de petróleo / acetato de etilo como fase móvil 0-100 %). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para dar 4-bromo-3-ciclopropilanilina (1,0 g). EM (IEN) m/z: 212,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,13 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 6,31 (dd, J=8,50, 2,73 Hz, 1 H) 6,20 (d, J=2,70 Hz, 1 H) 5,12 (s a, 2 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 0,89 - 0,95 (m, 2 H) 0,52 - 0,57 (m, 2 H).

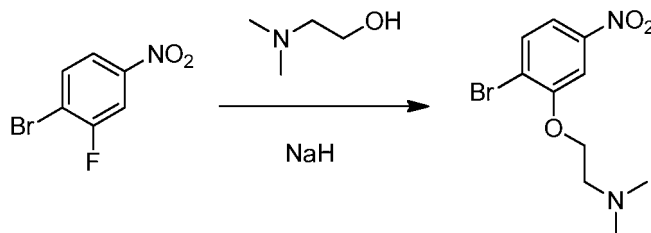
Intermedio 14

4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina



## Intermedio 14a

Preparación de 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-N,N-dimetiletanamina.

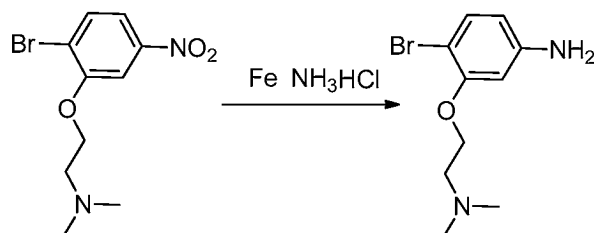


5

A una solución de 2-(dimetilamino)etanol (2,5 g, 28,0 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió NaH (0,729 g, 30,4 mmol) y 1-bromo-2-fluoro-4-nitrobenzene (5,14 g, 23,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró. El residuo se repartió entre DCM y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (0-100 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (2,8 g, 41 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1 7,86 - 7,90 (m, 1 H) 7,77 (d,  $J=2,55$  Hz, 1 H) 7,74 (d,  $J=2,55$  Hz, 1 H) 4,30 (t,  $J=5,55$  Hz, 2 H) 2,71 (t,  $J=5,55$  Hz, 2 H) 2,26 (s, 6 H).

15

Intermedio 14: Preparación de 4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina



20

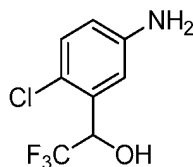
A una solución de 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (2,0 g, 6,92 mmol) en etanol (35 ml), se le añadió hierro (3,86 g, 69,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (2-20 % metanol en cloroformo) para proporcionar 4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina (1,2 g, 66 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,14 (d,  $J=8,50$  Hz, 1 H), 6,33 (d,  $J=2,36$  Hz, 1 H), 6,16 (dd,  $J=8,52, 2,38$  Hz, 1 H) 5,34 - 5,40 (s a, 2 H) 4,28 - 4,35 (m, 2 H) 3,51 (t,  $J=4,77$  Hz, 8 H) 2,88 (s, 6 H).

25

## Intermedio 15

30

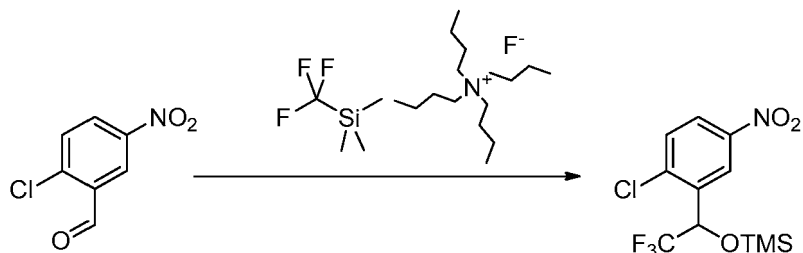
1-(5-amino-2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol



35

## Intermedio 15a

Preparación de (1-(2-cloro-5-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)trimetilsilano



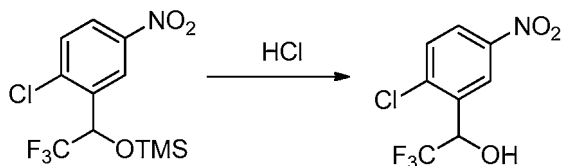
5

A una solución de 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (6 g, 32,3 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (11,49 g, 81 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,691 g, 6,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua, seguido de salmuera. La capa de DCM se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el (1-(2-cloro-5-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)trimetilsilano en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,59 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 8,21 (dd, J=8,81,2,76 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 5,56 (c, J=5,84 Hz, 1 H) 0,22 (s, 9 H).

10

## 15 Intermedio 15b

Preparación de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

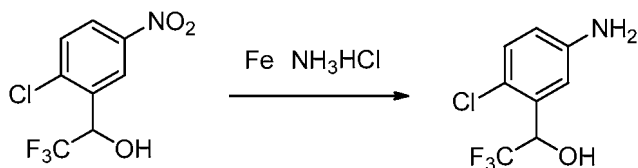


20

Se trató (1-(2-cloro-5-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)trimetilsilano (9 g, 27,5 mmol) con 80 ml de HCl 1 N en THF (75 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CombiFlash (20-60 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (6,5 g, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,61 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 8,21 (dd, J=8,82, 2,73 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 5,67 (c, J=5,98 Hz, 1 H).

25

Intermedio 15: Preparación de 1-(5-amino-2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol



30

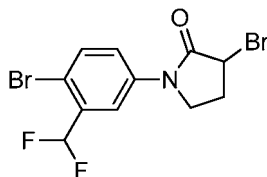
A una solución de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (3 g, 11,74 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml), se le añadió hierro (5,24 g, 94 mmol) y cloruro de amonio (3,77 g, 70,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-60 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(5-amino-2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2,5 g, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,07 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 6,86 - 6,92 (m, 2 H) 6,57 (dd, J=8,62, 2,81 Hz, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 5,30 (dd, J=6,73, 5,64 Hz, 1 H).

35

40

## Intermedio 16

## 3-bromo-1-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona

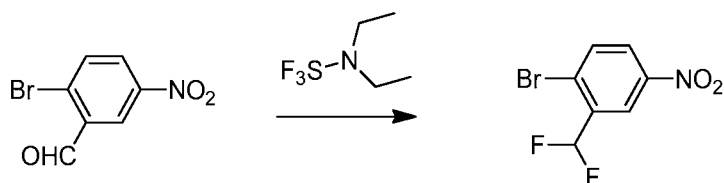


5

## Intermedio 16a

## Preparación de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-nitrobenceno

10



A una solución de 2-bromo-5-nitrobenzaldehído (1,0 g, 4,35 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se le añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (3,45 ml, 26,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se basificó con solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 5-10 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 1-bromo-2-(difluorometil)-4-nitrobenceno (0,97 g, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. GCMS m/z: 253,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,52 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,08 - 6,79 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -115,82.

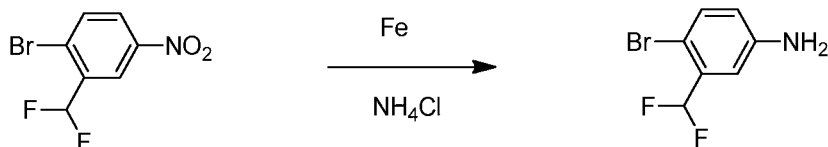
15

20

## Intermedio 16b

## Preparación de 4-bromo-3-(difluorometil)anilina

25

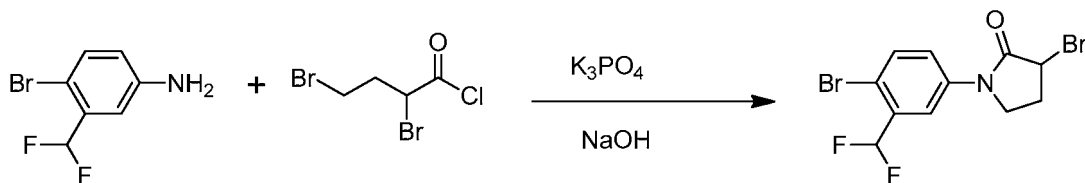


A una mezcla de hierro (1,33 g, 23,8 mmol) y cloruro de amonio (1,274 g, 23,81 mmol) en agua (40 ml) se le añadió una solución de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-nitrobenceno (1,2 g, 4,76 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 4-bromo-3-(difluorometil) anilina (0,96 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 224,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,29 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,09 - 6,80 (m, 2 H), 6,66 - 6,61 (m, 1 H), 5,59 (s, 2 H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -113,95.

30

35

## Intermedio 16: Preparación de 3-bromo-1-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona



40

A una solución de 4-bromo-3-(difluorometil)anilina (0,4 g, 1,80 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,191 g, 0,901 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (0,571 g, 2,16 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió hidróxido sódico (0,4 g, 10,00 mmol) en agua (0,8 ml, solución al 50 %) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarando con acetonitrilo. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 15-30 % de EtOAc en hexano para dar 3-bromo-1-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)pirrolidin-

45

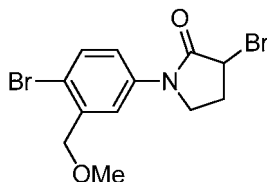


2-ona (0,58 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 369,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 7,92 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1 H), 7,62 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,05 - 6,75 (m, 1 H), 4,59 (dd,  $J = 7,0, 2,5$  Hz, 1 H), 4,12 - 4,04 (m, 1 H), 3,89 - 3,83 (m, 1 H), 2,82 - 2,70 (m, 1 H), 2,54 - 2,45 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm -114.73.

5

Intermedio 17

3-bromo-1-(4-bromo-3-(metoximetil)fenil)pirrolidin-2-ona

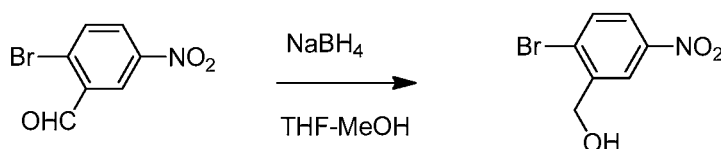


10

Intermedio 17a

Preparación de (2-bromo-5-nitrofenil)metanol

15



20

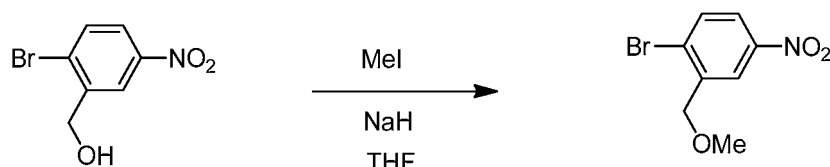
A una solución de 2-bromo-5-nitrobenzaldehído (0,75 g, 3,26 mmol) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) a 0 °C, se le añadió borohidruro sódico (0,247 g, 6,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se diluyó con solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar (2-bromo-5-nitrofenil)metanol (0,7 g, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 231,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,31 (d,  $J=2,3$  Hz, 1 H), 8,05 (dd,  $J = 8,7, 3,0$  Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 5,84 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,58 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2 H).

25

Intermedio 17b

Preparación de 1-bromo-2-(metoximetil)-4-nitrobenceno

30



35

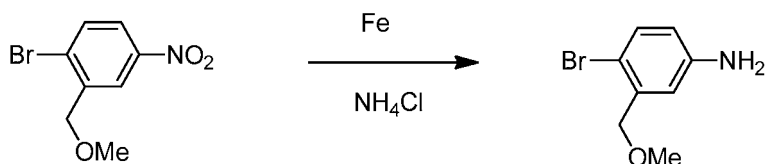
A una solución de (2-bromo-5-nitrofenil)metanol (0,7 g, 3,02 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral, 0,241 g, 6,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 30 min. Se añadió yodometano (1,13 ml, 18,1 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 1-bromo-2-(metoximetil)-4-nitrobenceno (0,71 g, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 245,8 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,23 (d,  $J=2,5$  Hz, 1 H), 8,08 (dd,  $J = 8,5, 3,0$  Hz, 1 H), 7,94 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,45 (s, 3 H).

40

Intermedio 17c

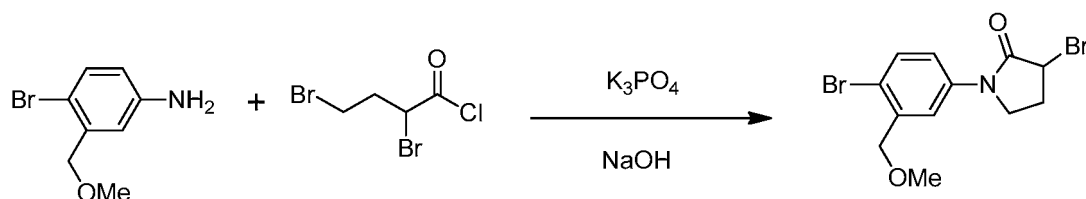
Preparación de 4-bromo-3-(metoximetil)anilina

45



A una mezcla de hierro (0,806 g, 14,4 mmol) y cloruro de amonio (0,772 g, 14,4 mmol) en agua (30 ml) se le añadió una solución de 1-bromo-2-(metoximetil)-4-nitrobenceno (0,71 g, 2,89 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (75 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 4-bromo-3-(metoximetil) anilina (0,605 g, 95 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. EM (IEN) m/z: 217,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,15 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,41 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H).

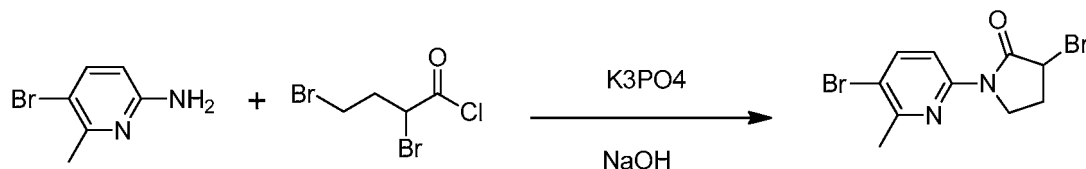
Intermedio 17: Preparación de 3-bromo-1-(4-bromo-3-(metoximetil)fenil)pirrolidin-2-ona



A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)anilina (0,6 g, 2,78 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,295 g, 1,39 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutirilo (0,88 g, 3,33 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Se añadió NaOH (0,6 g, 15,0 mmol) (en 1,2 ml de agua, solución acuosa al 50 %) a la mezcla de reacción, que se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se aclaró con acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 20-30 % de EtOAc en hexano) para dar 3-bromo-1-(4-bromo-3-(metoximetil)fenil)pirrolidin-2-ona (0,71 g, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. EM (IEN) m/z: 363,8 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,69 - 7,64 (m, 1 H), 7,63 - 7,60 (m, 1 H), 7,57 - 7,53 (m, 1 H), 4,59 (dd, J = 6,8, 3,0 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,12 - 4,01 (m, 1 H), 3,90 - 3,79 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 2,80 - 2,67 (m, 1 H), 2,55 - 2,41 (m, 1 H).

Intermedio 18

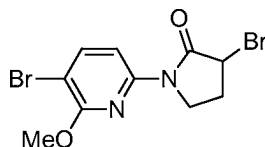
Preparación de 3-bromo-1-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona



A una mezcla de 5-bromo-6-metilpiridin-2-amina (0,5 g, 2,67 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,284 g, 1,34 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutirilo (0,85 g, 3,21 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. A esto se le añadió NaOH (0,5 g, 12,5 mmol) (en 1,0 ml de agua, solución acuosa al 50 %) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se aclaró con el acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 10-20 % de EtOAc en hexano) para dar 3-bromo-1-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (0,725 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 334,8 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,05 (s, 2 H), 4,95 (dd, J = 7,0, 4,0 Hz, 1 H), 4,10 - 3,95 (m, 2 H), 2,80 - 2,67 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,35 - 2,26 (m, 1 H).

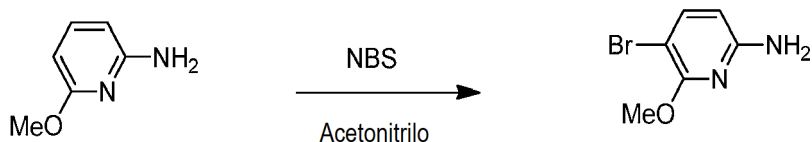
Intermedio 19

3-bromo-1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-2-ona



## Intermedio 19a

## Preparación de 5-bromo-6-metoxipiridin-2-amina

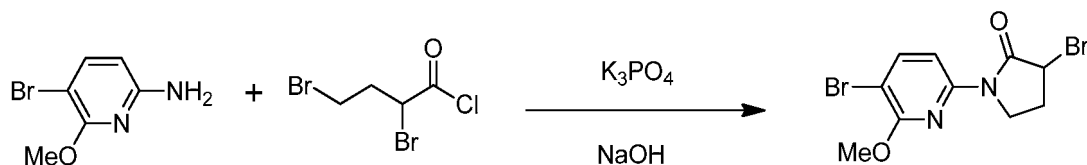


5

A una solución de 6-metoxipiridin-2-amina (10 g, 81 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (7,17 g, 40,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 90 min. Se añadió más N-bromosuccinimida (7,17 g, 40,3 mmol) en acetonitrilo (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante otros 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 10-15 % de EtOAc en hexano) para dar 5-bromo-6-metoxipiridin-2-amina (12,1 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 205,3 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,31 (s a, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

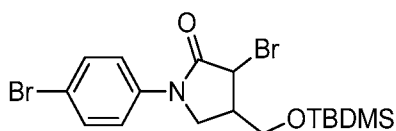
15

## Intermedio 19: Preparación de 3-bromo-1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-2-ona



A una solución de 5-bromo-6-metoxipiridin-2-amina (2,5 g, 12,3 mmol) y fosfato potásico tribásico (1,31 g, 6,16 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (3,91 g, 14,78 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió hidróxido sódico (2,5 g, 62,5 mmol) en agua (5,0 ml) (solución al 50 %) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se aclaró con acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 10-15 % de EtOAc en hexano) para dar 3-bromo-1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (3,55 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 350,8 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,05 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,96 (dd, J = 6,8, 3,8 Hz, 1 H), 4,17 - 4,09 (m, 1 H), 4,08 - 4,01 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 2,83 - 2,70 (m, 1 H), 2,35 - 2,26 (m, 1 H).

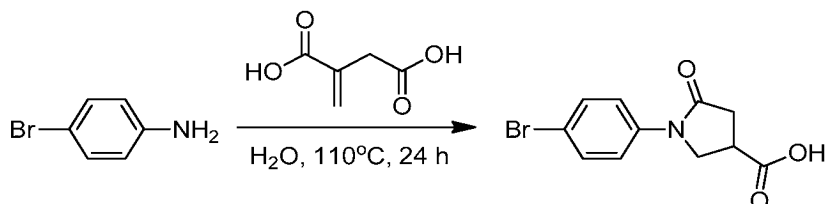
## 30 Intermedio 20

3-bromo-1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona

35

## Intermedio 20a

## Preparación de ácido 1-(4-bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



40

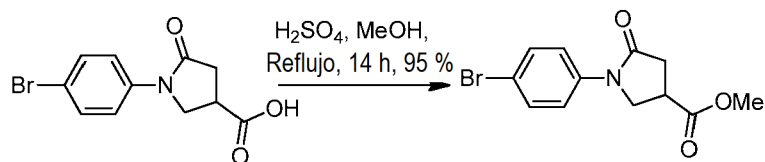
Una mezcla de 4-bromoanilina (10,0 g, 58,1 mmol) y ácido 2-metilensuccínico (8,32 g, 63,9 mmol) en agua (250 ml) se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C proporcionando un precipitado de color amarillo claro, que se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con éter varias veces para proporcionar ácido 1-(4-bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (15,78 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 283,8 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,80 (s a, 1 H) 7,39 -

45

7,78 (m, 4 H) 3,91 - 4,11 (m, 2 H) 3,34 - 3,42 (m, 1 H) 2,58 - 2,90 (m, 2 H).

Intermedio 20b

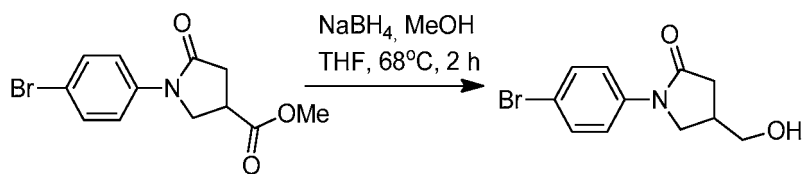
5 Preparación de 1-(4-bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo



10 A una solución de ácido 1-(4-bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (15,5 g, 54,6 mmol) en metanol (350 ml), se le añadió ácido sulfúrico (0,291 ml, 5,46 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche, después se evaporó. El producto en bruto se basificó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar 1-(4-bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (14,8 g, 49,7 mmol, 91 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 299,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,46 - 7,56 (m, 4 H) 3,97 - 4,23 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,27 - 3,46 (m, 1 H) 2,80 - 3,07 (m, 2 H).

Intermedio 20c

20 Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

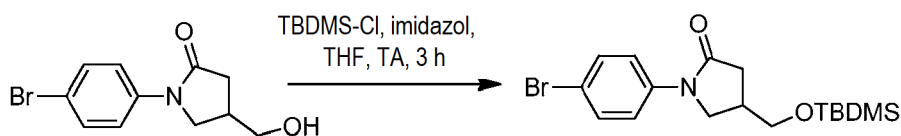


25 Se añadió metanol (25 ml) gota a gota a una suspensión de 1-(4-bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (6 g, 20,13 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (1,14 g, 30,2 mmol) en reflujo de THF (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió a ta y se concentró. El producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (0%- 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron para proporcionar 1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (4,65 g, 78 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 299,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,42 - 7,59 (m, 4 H) 3,82 - 3,99 (m, 1 H) 3,66 - 3,81 (m, 3 H) 2,62 - 2,79 (m, 2 H) 2,32 - 2,50 (m, 1 H) 1,74 (t, J=4,52 Hz, 1 H).

30

Intermedio 20d

Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona

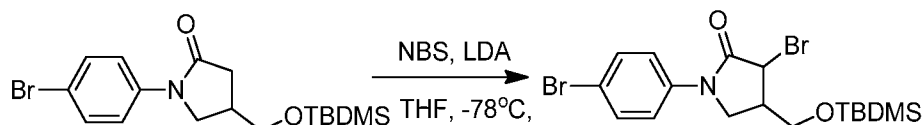


35

40 A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (4,50 g, 16,66 mmol) en DMF (75 ml) a 0 °C, se le añadió TBDMS-C1 (3,01 g, 20,0 mmol), seguido de imidazol (1,70 g, 25,0 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. Se añadió agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar 1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (5,40 g, 84 %). EM (IEN) m/z: 384,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,59 - 7,69 (m, 2 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 3,92 (dd, J=9,82, 7,93 Hz, 1 H) 3,50 - 3,69 (m, 3 H) 2,54 - 2,74 (m, 2 H) 2,21 - 2,33 (m, 1 H) 0,83 (s, 9 H) 0,03 (d, J=3,40 Hz, 6 H).

45

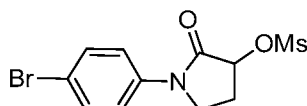
Intermedio 20: Preparación de 3-bromo-1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona



- 5 A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (1 g, 2,60 mmol) en THF (40 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le añadió gota a gota LiHMDS 1 M (5,72 ml, 5,72 mmol). Después de 5 min, se añadió NBS (0,556 g, 3,12 mmol) en THF (20 ml) gota a gota y la reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 %-35 % de EtOAc en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron para proporcionar 3-bromo-1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (0,352 g, 19 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 384,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 4,71 (d,  $J=6,02$  Hz, 1 H) 4,06 (dd,  $J=10,04$ , 8,03 Hz, 1 H) 3,73 - 3,86 (m, 2 H) 3,61 - 3,68 (m, 1 H) 2,79 (dt,  $J=7,78$ , 5,15 Hz, 1 H) 0,84 (s, 9 H) 0,06 (d,  $J=3,40$  Hz, 6 H).

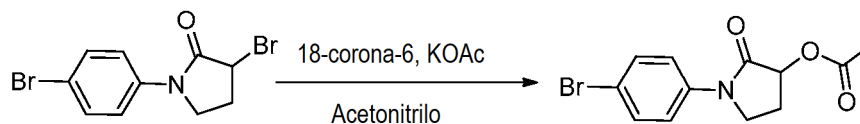
15 Intermedio 21

Metanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-2-oxipirrolidin-3-ilo



20 Intermedio 21a

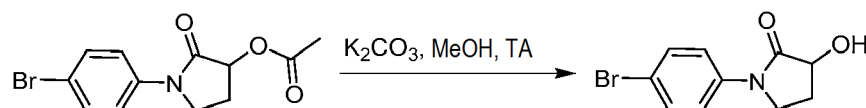
Preparación de acetato de 1-(4-bromofenil)-2-oxipirrolidin-3-ilo



- 25 A una solución de 3-bromo-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (1,0 g, 3,13 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se le añadió acetato potásico (1,23 g, 12,5 mmol) y 18-corona-6 (0,033 g, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $85^{\circ}\text{C}$  durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de un lecho de CELITE®, aclarando con acetonitrilo. El filtrado se concentró para dar un sólido de color pardo, que se purificó cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano durante 5 min, después 60 % de EtOAc/Hex durante 25 min) para proporcionar acetato de 1-(4-bromofenil)-2-oxipirrolidin-3-ilo (750 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 300,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 2 H) 5,49 (t,  $J=8,69$  Hz, 1 H) 3,75 - 3,89 (m, 1 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 2,11 (s, 3 H) 2,04 (dd,  $J=12,46$ , 9,07 Hz, 1 H).

35 Intermedio 21b

Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona



- 40 A una suspensión de acetato de 1-(4-bromofenil)-2-oxipirrolidin-3-ilo (0,75 g, 2,52 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,035 g, 0,252 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El metanol se eliminó al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se suspendió con acetona y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (620 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 258,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 5,80 (s, 1 H) 4,30 (dd,  $J=9,07$ , 8,31 Hz, 1 H) 3,61 - 3,81 (m, 2 H) 2,40 (dddd,  $J=12,13$ , 8,26, 6,42, 2,27 Hz, 1 H) 1,84 (dc,  $J=12,46$ , 9,07 Hz, 1 H).

50

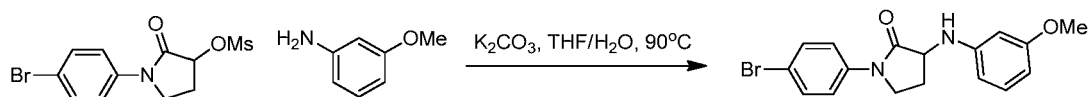
Intermedio 21: Preparación de metanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo



- 5 A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (200 mg, 0,781 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,409 ml, 2,34 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,091 ml, 1,17 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (ac.), agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (270 mg, 98 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 332,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H) 5,46 (t, *J*=8,69 Hz, 1 H) 3,74 - 3,92 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 2,69 (dddd, *J*=12,70, 8,64, 6,61, 2,27 Hz, 1 H) 2,10 - 2,31 (m, 1 H).

Intermedio 22

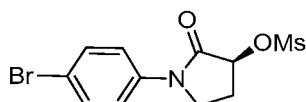
- 15 Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



- 20 A una solución de metanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (100 mg, 0,299 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 3-metoxianilina (55,3 mg, 0,449 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (160 mg, 76 %) en forma de una masa gomosa de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 363,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,65 - 7,75 (m, 2 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 6,98 (t, *J*=8,03 Hz, 1 H) 6,25 - 6,33 (m, 2 H) 6,13 - 6,20 (m, 1 H) 5,93 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 4,38 (dt, *J*=9,66, 7,72 Hz, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,53 - 2,64 (m, 1 H) 1,82 - 1,96 (m, 1 H).

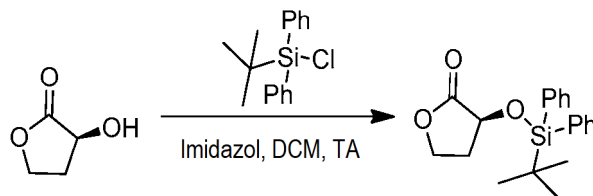
Intermedio 23

- 30 Metanosulfonato de (S)-1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo



Intermedio 23a

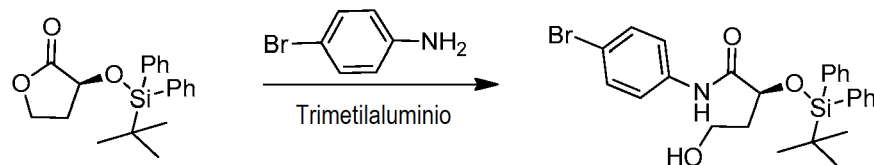
- 35 Preparación de (S)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)dihidrofuran-2(3H)-ona



- 40 A una solución de (S)-3-hidroxidihidrofuran-2(3 H)-ona (0,36 ml, 4,90 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió imidazol (0,834 g, 12,2 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, después se añadió *tert*-butilclorodifenilsilano (1,62 ml, 5,88 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 24 h. El DCM se evaporó y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de 0-12 % de EtOAc/hexano) para proporcionar (S)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (1,4 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 341,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 7,68 - 7,76 (m, 2 H) 7,38 - 7,52 (m, 6 H) 4,28 - 4,44 (m, 2 H) 4,03 (td, *J*=9,48, 6,49 Hz, 1 H) 2,14 - 2,31 (m, 2 H) 1,12 (s, 9 H); 100% de ee (tr = 3,53) [determinado por análisis de HPLC quiral, Columna: CHIRALCEL® AD- H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % n-hexano:etanol:70:30) Caudal: 1 ml/min]; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -40,00 (c 0,1, MeOH).

50

## Intermedio 23b

Preparación de (S)-N-(4-bromofenil)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-4-hidroxiбутанамida

5

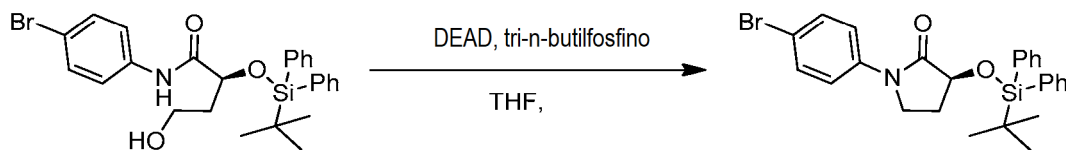
A una solución de 4-bromoanilina (0,303 g, 1,762 mmol) en DCM (20 ml) a ta, se le añadió trimetilaluminio (1,101 ml, 2,203 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 40 min. Se añadió una solución de (S)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (0,500 g, 1,468 mmol) en DCM (12 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de ácido tartárico de potasio y sodio y se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 0,1 M (10 ml) y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente 0-35 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar (S)-N-(4-bromofenil)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-4-hidroxiбутанамida (0,72 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 510,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,64 (s, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 4 H) 7,33 - 7,50 (m, 10 H) 4,43 (dd, *J*=7,08, 4,49 Hz, 1 H) 3,56 - 3,75 (m, 2 H) 2,28 (dd, *J*=7,25, 4,84 Hz, 1 H) 1,86 - 2,08 (m, 2 H) 1,19 (s a, 9 H); 100 % de ee (tr 18,83), [determinado por análisis HPLC quiral, Columna: Amylose A2 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % n-hexano:etanol:70:30) Caudal: 1 ml/min]; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -88,00 (c 0,1, MeOH).

10

15

20

## Intermedio 23c

Preparación de (S)-1-(4-bromofenil)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona

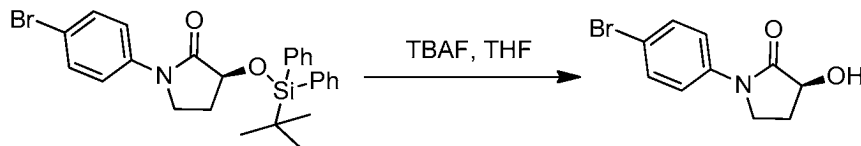
25

A una solución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,359 g, 1,561 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió tri-n-butilfosfina (0,226 ml, 1,561 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 20 min, después se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de (S)-W-(4-bromofenil)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-4-hidroxiбутанамida (0,200 g, 0,390 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente 0-20 % de EtOAc/hexano) para proporcionar (S)-1-(4-bromofenil)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (0,166 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 7,72 - 7,79 (m, 2 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 8 H) 4,44 (dd, *J*=9,16, 7,93 Hz, 1 H) 3,62 - 3,73 (m, 1 H) 3,53 (td, *J*=9,38, 6,78 Hz, 1 H) 2,11 - 2,26 (m, 2 H) 1,14 (s a, 9 H); 100 % de ee (tr = 9,32) [determinado por análisis HPLC quiral, CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % n-heptano:EtOH:70:30) Caudal: 2 ml/min]; [α]<sub>D</sub><sup>24,7</sup> = -86,00 (c 0,1, MeOH).

30

35

40 Intermedio 23: Preparación de (S)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona



45

A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (0,150 g, 0,303 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió TBAF (1 M en THF, 0,607 ml, 0,607 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-8 % MeOH/DCM) para proporcionar (S)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (0,065 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 258,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,53 - 7,61 (m, 2 H) 5,78 (d, *J*=5,90 Hz, 1 H) 4,24 - 4,36 (m, 1 H) 3,61 - 3,79 (m, 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 1,84 (dc, *J*=12,33, 9,09 Hz, 1 H); 99,69 % de ee (tr = 3,55)

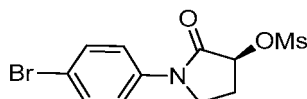
50

[determinado por análisis SFC quiral, Columna: WHELK-OI® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5  $\mu$ , Fase móvil: CO<sub>2</sub>: 70 % con % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en metanol), Caudal: 3 ml/min, UV: 252 nm];  $[\alpha]^{25}_D = -46,00$  (c 0,1, MeOH).

Intermedio 24

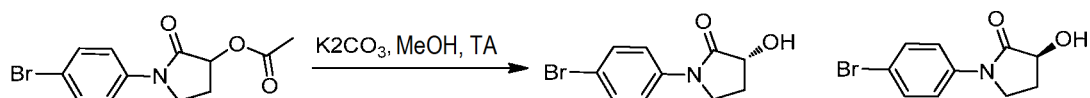
5

Metanosulfonato de (S)-1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo



10 Intermedio 24a

Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (enantiómero 1) y (S)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (enantiómero 2)



15

A una suspensión de acetato de 1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (10,5 g, 35,2 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,487 g, 3,52 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. El metanol se eliminó al vacío para dar un sólido de color amarillo que se diluyó con acetona y se agitó a TA durante 10 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con acetona (2 x). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo (9,0 g). El sólido de color pardo se cristalizó usando DCM y éter de petróleo, se filtró, se lavó con éter de petróleo para dar un sólido amarillo (7,5 g). El sólido amarillo se sometió a una separación quiral usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Columna: WHELK-OI® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5  $\mu$ , el codisolvente está al 30 % (DEA al 0,25 % en metanol)] para dar (R)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (enantiómero 1) (sólido de color amarillo, 2,6 g); EM (IEN) *m/z*: 258,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 5,80 (s, 1 H) 4,30 (dd, *J*=9,07, 8,31 Hz, 1 H) 3,61 - 3,81 (m, 2 H) 2,40 (dddd, *J*=12,13, 8,26, 6,42, 2,27 Hz, 1 H) 1,84 (dc, *J*=12,46, 9,07 Hz, 1 H); 99,52 % de ee (tr = 2,87 [Columna: WHELK-OI® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5  $\mu$ , Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH, CO<sub>2</sub> Caudal: 2,1 ml/min];  $[\alpha]^{24,7}_D = +38,0$  (c 0,1, MeOH) y (S)-1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (enantiómero 2; estereoquímica confirmada con el intermedio 23) (sólido de color amarillo, 1,0 g); EM (IEN) *m/z*: 258,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 5,80 (s, 1 H) 4,30 (dd, *J*=9,07, 8,31 Hz, 1 H) 3,60 - 3,80 (m, 2 H) 2,42 (dddd, *J*=12,13, 8,26, 6,42, 2,27 Hz, 1 H) 1,81 (dc, *J*=12,46, 9,07 Hz, 1 H); 98,2 % de ee (tr = 3,3) [Columna: WHELK-OI® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5  $\mu$ , Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH, CO<sub>2</sub> Caudal: 2,1 ml/min];  $[\alpha]^{24,8}_D = -46,0$  (c 0,1, MeOH).

35 Intermedio 24: Metanosulfonato de (S)-1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo



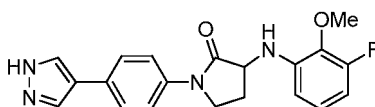
A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (150 mg, 0,586 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,307 ml, 1,76 mmol) a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,068 ml, 0,879 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) al 10 %, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (R)-1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (190 mg, 97 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 336,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H) 5,46 (t, *J*=8,69 Hz, 1 H) 3,74 - 3,92 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 2,69 (dddd, *J*=12,70, 8,64, 6,61, 2,27 Hz, 1 H) 2,10 - 2,31 (m, 1 H).

45

### Ejemplo 1

1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

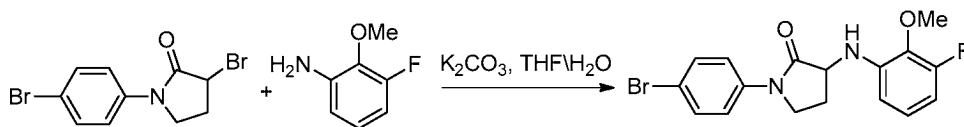
50





**Ejemplo 1A**

Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

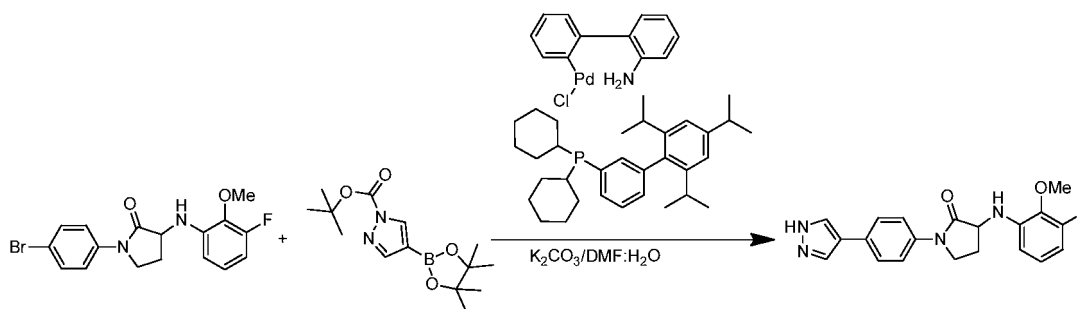


5

A una solución del intermedio 1 (150 mg, 0,47 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió 3-fluoro-2-metoxianilina (100 mg, 0,705 mmol),  $K_2CO_3$  (130 mg, 0,94 mmol) y agua (0,60 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 30 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-35% de EtOAc/Hex de gradiente) para obtener el ejemplo 1A (0,075 g, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 379,5 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 6,88 (td,  $J=8,22, 6,23$  Hz, 1 H) 6,59 (d,  $J=8,31$  Hz, 2 H) 6,47 (ddd,  $J=11,14, 8,31, 1,32$  Hz, 1 H) 5,63 (d,  $J=7,18$  Hz, 1 H) 3,78-3,83 (m, 5 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 1,97 - 2,13 (m, 1 H).

10

15

**Ejemplo 1:**

20 A una solución del ejemplo 1A (75 mg, 0,198 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (82 mg, 0,593 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (87 mg, 0,30 mmol) y precatalizador de XPhos 2<sup>a</sup> generación (9,3 mg, 0,012 mmol) y de nuevo se purgó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se calentó a 90 °C durante 14 h, después se enfrió a ta y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por CL/EM preparativa para proporcionar el ejemplo 1 (13 mg, 17 % de rendimiento). EM (IEN)  $m/z$ : 367,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,92 (s, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 6,90 (td,  $J=8,28, 6,21$  Hz, 1 H) 6,61 (d,  $J=8,41$  Hz, 1 H) 6,49 (ddd,  $J=11,06, 8,33, 1,32$  Hz, 1 H) 5,60 (d,  $J=7,03$  Hz, 1 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 3,82 - 3,88 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 2,00 - 2,12 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm -133,173, TR de HPLC = 1,56 min, 95,47 % (Método E), 1,55 min, 95,70 % (Método F).

25

30

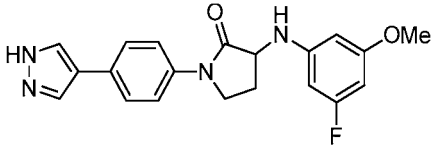
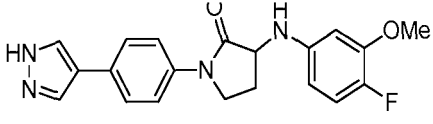
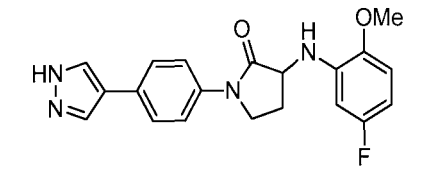
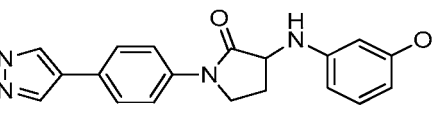
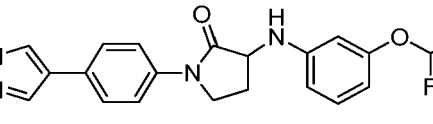
Los siguientes ejemplos en la tabla 1 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos usados para la síntesis del ejemplo 1.

35

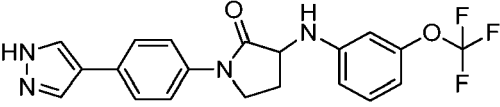
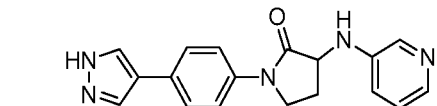
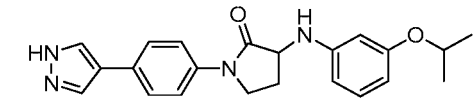
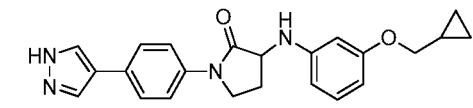
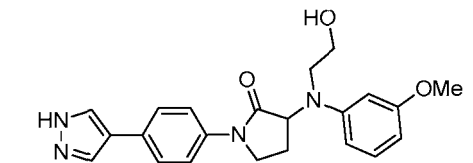
Tabla 1

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
2	 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((m-tolilamino)pirrolidin-2-ona	333,2	C: 2,371, 96,45 % D: 2,432, 96,55 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,11 (s a, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 6,97 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H) 6,49 - 6,55 (m, 2 H) 6,40 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,35 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 2 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 1,88 (dd, $J=12,08, 9,95$ Hz, 1 H).

(continuación)

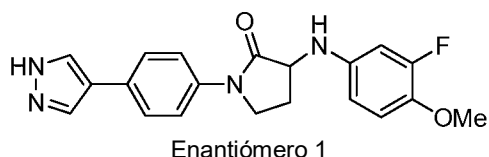
Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
3	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	367,2	C: 2,401, 98,85 % D: 2,402, 98,39 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,04 (s, 2 H) 7,67 - 7,71 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 6,10 - 6,16 (m, 2 H) 5,99 (dt, J=11,15, 2,20 Hz, 1 H) 4,40 (dd, J=9,85, 8,35 Hz, 1 H) 3,79 - 3,85 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,60 (dtd, J=14,31, 5,84, 5,84, 2,45 Hz, 1 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,575.
4	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	367,2	E: 1,327, 99,49 % F: 1,348, 99,46 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,92 (dd, J=11,55, 8,78 Hz, 1 H) 6,54 (dd, J=7,53, 2,64 Hz, 1 H) 6,22 (dt, J=8,71, 3,08 Hz, 1 H) 5,84 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 4,31 - 4,40 (m, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 2,58 - 2,67 (m, 1 H) 1,89 (dc, J=12,15, 9,38 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -151,120.
5	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((5-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	367,2	E: 1,576, 98,72 % F: 1,570, 95,19 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 6,81 (dd, J=8,78, 5,33 Hz, 1 H) 6,57 (dd, J=11,29, 2,95 Hz, 1 H) 6,36 (td, J=8,67, 2,98 Hz, 1 H) 5,42 (dd, J=6,37, 1,35 Hz, 1 H) 4,38 (ddd, J=10,34, 8,08, 6,49 Hz, 1 H) 3,82 - 3,88 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,64 - 2,73 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H). <sup>19</sup> F RMN (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -122,306.
6	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-etoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	363,2	E: 1,432, 96,30 % F: 1,499, 99,44 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H) 6,25 - 6,32 (m, 2 H) 6,12 - 6,18 (m, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,36 (dt, J=9,49, 7,77 Hz, 1 H) 3,90 - 3,98 (m, 2 H) 3,79 - 3,86 (m, 2 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 1,88 (dc, J=12,15, 9,42 Hz, 1 H) 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3 H).
7	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	385,2	E: 1,479, 99,40 % F: 1,522, 99,33 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 6,93 - 7,34 (m, 2 H) 6,58 (dd, J=8,25, 1,60 Hz, 1 H) 6,50 (t, J=2,20 Hz, 1 H) 6,35 (dd, J=7,97, 1,95 Hz, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 4,42 (dt, J=9,84, 7,82 Hz, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 2,55 - 2,65 (m, 1 H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -80,903.

(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
8	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	403,2	E: 1,697, 99,24 % F: 1,734, 99,29 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,18 (t, J=8,16 Hz, 1 H) 6,72 (dd, J=8,03, 1,88 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,42 - 6,52 (m, 2 H) 4,45 (dt, J=9,90, 7,85 Hz, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 2,55 - 2,65 (m, 1 H) 1,90 (dc, J=12,09, 9,52 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -56,330.
9	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(piridin-3-ilamino)pirrolidin-2-ona</p>	320,2	E: 0,550, 100,0 % F: 0,869, 98,86 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,09 (dd, J=2,48, 1,04 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,80 (dd, J=4,02, 1,94 Hz, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 6,22 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,46 (dt, J=9,85, 7,91 Hz, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 2,61 (dtt, J=11,64, 5,78, 5,78, 2,99, 2,99 Hz, 1 H) 1,87 - 1,98 (m, 1 H).
10	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-isopropoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	377,3	F: 1,545, 97,50 % F: 1,599, 97,25 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,60 - 7,72 (m, 4 H) 6,92 - 6,99 (m, 1 H) 6,24 - 6,30 (m, 2 H) 6,12 - 6,17 (m, 1 H) 5,88 (d, J=6,96 Hz, 1 H) 4,50 (spt, J=6,03 Hz, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 3,77 - 3,87 (m, 2 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 1,88 (dc, J=12,09, 9,42 Hz, 1 H) 1,24 (d, J=6,00 Hz, 6 H).
11	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	389,3	F: 1,572, 99,72 % F: 1,609, 96,92 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 6,96 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 6,26 - 6,31 (m, 2 H) 6,12 - 6,16 (m, 1 H) 4,36 (dd, J=9,91, 8,28 Hz, 1 H) 3,79 - 3,85 (m, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 1,88 (dc, J=12,13, 9,43 Hz, 1 H) 1,14 - 1,28 (m, 2 H) 0,51 - 0,58 (m, 2 H) 0,25 - 0,32 (m, 2 H).
12	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-hidroxietyl)(3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	393,2	E: 1,151, 98,75 % F: 1,225, 99,80 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 7,07 (t, J=8,19 Hz, 1 H) 6,41 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 6,33 (t, J=2,29 Hz, 1 H) 6,26 (dd, J=8,00, 2,04 Hz, 1 H) 4,87 (dd, J=10,45, 9,00 Hz, 1 H) 4,73 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 3,79 - 3,90 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,50 - 3,64 (m, 2 H) 3,37 - 3,45 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 2,37 - 2,46 (m, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H).

**Ejemplo 13**

1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (enantiómero 1)



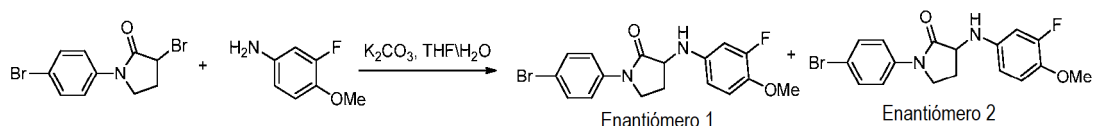
5

**Ejemplo 13A**

Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1) y

**Ejemplo 13B**

1-(4-bromofenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)



15

A una solución de 3-bromo-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (400 mg, 1,25 mmol) en THF (6 ml) se le añadió 3-fluoro-4-metoxianilina (265 mg, 1,88 mmol),  $K_2CO_3$  (347 mg, 2,51 mmol) y agua (0,6 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El sólido se disolvió en DCM y se precipitó añadiendo hexanos. El precipitado se recogió por filtración y se secó. El sólido se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 21 mm), 5  $\mu$ , el codisolvente es metanol al 45 %) para obtener el ejemplo 13A (150 mg, 31 % de rendimiento) y el ejemplo 13B (160 mg, 30 % de rendimiento) en forma de sólidos de color pardo.

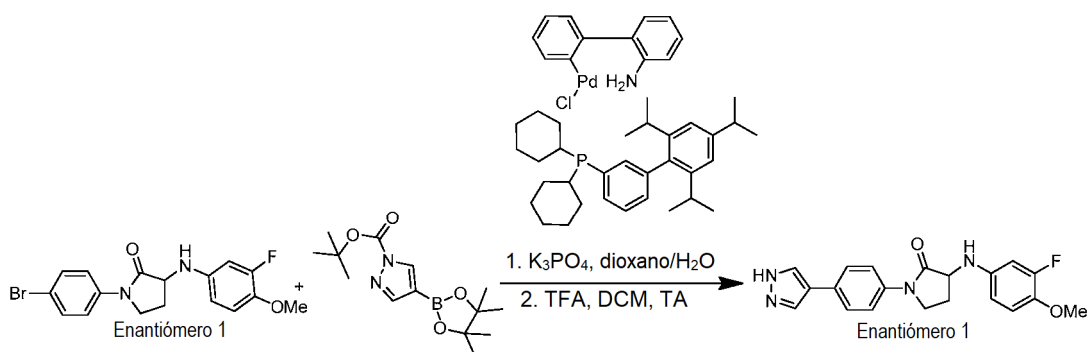
20

Datos analíticos para el ejemplo 13A: EM (IEN)  $m/z$ : 381,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,56 - 7,61 (m, 2 H) 6,89 - 6,95 (m, 1 H) 6,61 (dd,  $J=14,05$ , 3,01 Hz, 1 H) 6,42 - 6,48 (m, 1 H) 5,84 (d,  $J=7,03$  Hz, 1 H) 4,31 (dt,  $J=9,66$ , 7,72 Hz, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 2,58 (dddd,  $J=12,17$ , 8,28, 6,15, 2,01 Hz, 1 H) 1,86 (dc,  $J=12,30$ , 9,45 Hz, 1 H), 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 7,72 min (Método IV),  $[\alpha]^{24,9}_D = -26,0$  (c 0,1, MeOH).

25

Datos analíticos para el ejemplo 13B: EM (IEN)  $m/z$ : 381,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,55 - 7,62 (m, 2 H) 6,89 - 6,96 (m, 1 H) 6,61 (dd,  $J=14,31$ , 2,76 Hz, 1 H) 6,45 (dt,  $J=8,91$ , 1,32 Hz, 1 H) 5,84 (d,  $J=7,03$  Hz, 1 H) 4,31 (dt,  $J=9,79$ , 7,91 Hz, 1 H) 3,74 - 3,85 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 2,54 - 2,63 (m, 1 H) 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 13,28 min (Método IV),  $[\alpha]^{24,7}_D = +24,0$  (c 0,1, MeOH).

30

**Ejemplo 13:**

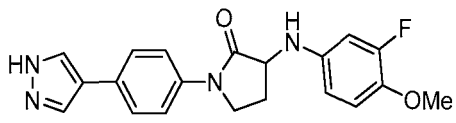
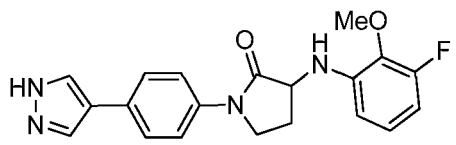
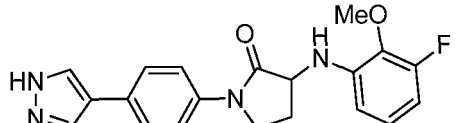
40

A una solución del ejemplo 13A (160 mg, 0,42 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (186 mg, 0,63 mmol), fosfato potásico tribásico (224 mg, 1,05 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, después se cargó con precatalizador de XPhos de 2ª generación (19,9 mg, 0,025 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La

solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido se disolvió en DCM (10 ml) y se cargó con TFA (0,198 ml, 2,57 mmol) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con hexanos y éter dietílico. El sólido se purificó por CL/EM preparativa para proporcionar el ejemplo 13 (6 mg, 3,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 367,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,15 (s a, 1 H) 7,99 (s a, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 2 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 6,62 (dd, *J*=14,18, 2,70 Hz, 1 H) 6,47 (dd, *J*=8,88, 1,54 Hz, 1 H) 5,84 (d, *J*=6,84 Hz, 1 H) 4,30 (dt, *J*=9,63, 7,67 Hz, 1 H) 3,82 (dd, *J*=9,63, 6,31 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 2,60 (td, *J*=5,73, 3,04 Hz, 1 H) 1,80 - 1,90 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -134,261, TR de HPLC = 1,395 min, 98,10 % (Método E), TR de HPLC = 1,447 min, 97,07 % (Método F), 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 8,37 min (Método V).

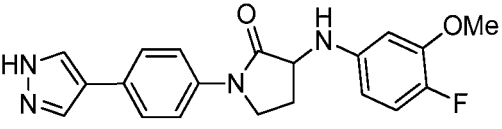
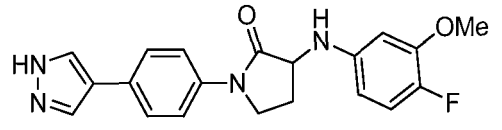
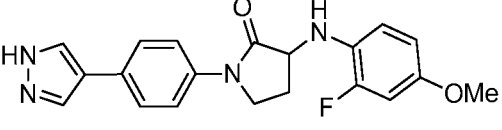
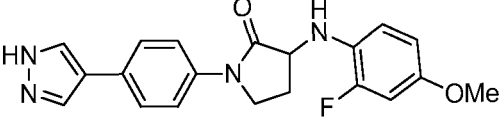
Los siguientes ejemplos en la tabla 2 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos usados en la síntesis del ejemplo 13 (los ejemplos 42; 51-52 no son de acuerdo con la invención).

Tabla 2

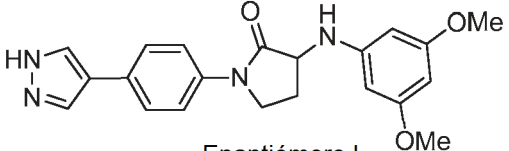
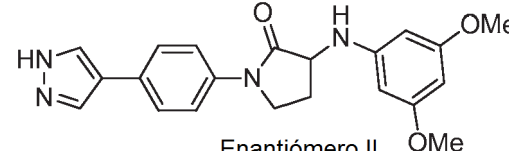
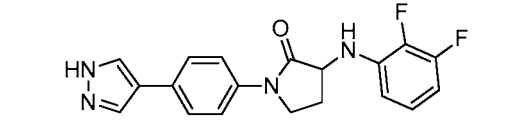
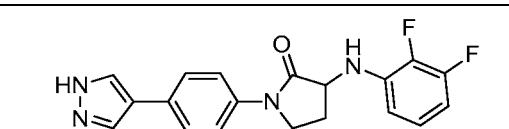
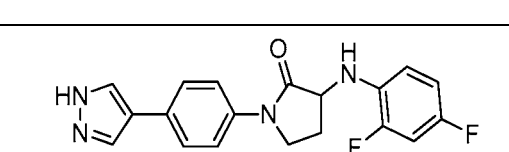
Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
14	 <p>Enantiómero II 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	367,2	E: 1,395, 97,85 % F: 1,447, 96,73 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,15 (s a, 1 H) 7,99 (s a, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 6,93 (t, <i>J</i> =9,38 Hz, 1 H) 6,62 (dd, <i>J</i> =14,12, 2,70 Hz, 1 H) 6,47 (dd, <i>J</i> =8,91, 1,57 Hz, 1 H) 5,84 (d, <i>J</i> =6,65 Hz, 1 H) 4,26 - 4,34 (m, 1 H) 3,79 - 3,85 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 1,80 - 1,91 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -134,261. 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 9,6 min (Método V).
15	 <p>Enantiómero I 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	367,2	A: 9,778, 99,39 % B: 9,195, 99,73 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,86 - 6,93 (m, 1 H) 6,60 (d, <i>J</i> =8,35 Hz, 1 H) 6,48 (ddd, <i>J</i> =10,96, 8,36, 1,25 Hz, 1 H) 5,60 (d, <i>J</i> =7,03 Hz, 1 H) 4,42 (dt, <i>J</i> =10,07, 7,80 Hz, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 2,57 - 2,65 (m, 1 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -132,929, 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 4,35 min (Método VII), [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = + 10,0 (c 0,1, THF).
16	 <p>Enantiómero II 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	367,2	A: 9,703, 99,48 % B: 9,172, 99,35 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,89 (td, <i>J</i> =8,25, 6,15 Hz, 1 H) 6,60 (d, <i>J</i> =8,41 Hz, 1 H) 6,48 (ddd, <i>J</i> =11,00, 8,36, 1,29 Hz, 1 H) 5,60 (d, <i>J</i> =7,03 Hz, 1 H) 4,38 - 4,46 (m, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,58 - 2,65 (m, 1 H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -132,930, 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 3,78 min (Método VII), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -12,0 (c 0,1, THF).

15

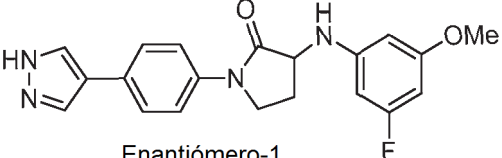
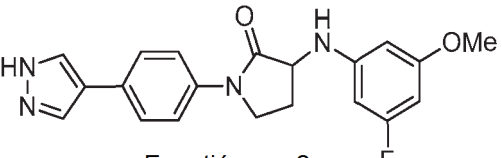
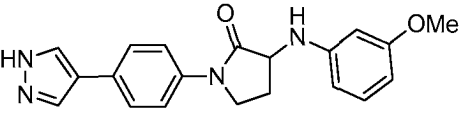
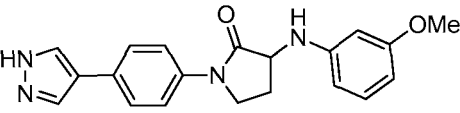
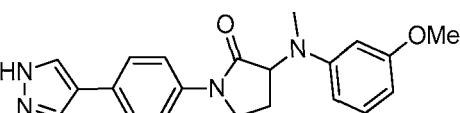
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
17	 <p>Enantiómero I 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	367,2	A: 8,891, 99,31 % B: 8,519, 99,35 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 6,91 (dd, J=11,55, 8,78 Hz, 1 H) 6,53 (dd, J=7,47, 2,70 Hz, 1 H) 6,20 (dt, J=8,75, 3,06 Hz, 1 H) 5,85 (d, J=6,96 Hz, 1 H) 4,31 - 4,38 (m, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,57 - 2,65 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,915, 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,73 min (Método V), [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +20,0 (c 0,1, THF).
18	 <p>Enantiómero II 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	367,2	A: 8,895, 99,73 % B: 8,513, 99,58 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 6,91 (dd, J=11,51, 8,75 Hz, 1 H) 6,53 (dd, J=7,62, 2,60 Hz, 1 H) 6,20 (dt, J=8,66, 3,04 Hz, 1 H) 5,85 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,57 - 2,66 (m, 1 H) 1,88 (dd, J=12,20, 9,76 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,915, 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 7,97 min (Método V), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -12,0 (c 0,1, THF).
19	 <p>Enantiómero I 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	367,2	E: 1,481, 98,93 % F: 1,444, 99,72 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 6,86 (t, J=9,54 Hz, 1 H) 6,78 (dd, J=13,36, 2,76 Hz, 1 H) 6,62 (dd, J=8,75, 2,35 Hz, 1 H) 5,14 - 5,19 (m, 1 H) 4,30 - 4,38 (m, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -131,048, 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 5,11 min (Método V), [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = -32,0 (c 0,1, THF).
20	 <p>Enantiómero II 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	367,2	A: 8,879, 99,43 % B: 8,610, 99,77 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 6,83 - 6,90 (m, 1 H) 6,78 (dd, J=13,40, 2,79 Hz, 1 H) 6,62 (dd, J=8,75, 1,79 Hz, 1 H) 5,17 (dd, J=7,15, 1,76 Hz, 1 H) 4,34 (dt, J=9,88, 7,89 Hz, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -131,053, 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 3,31 min (Método IV), [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = +4,0 (c 0,1, THF).

(continuación)

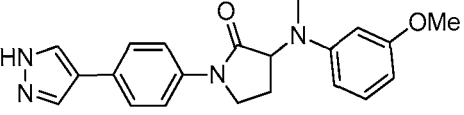
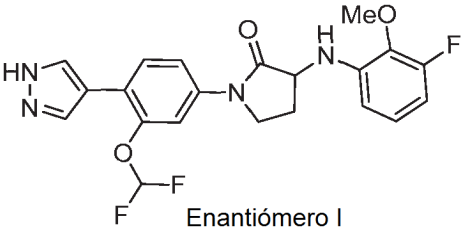
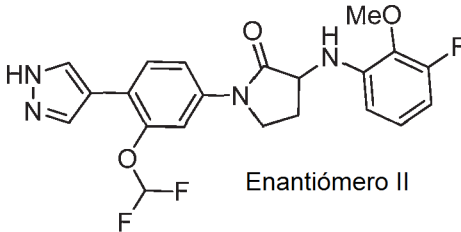
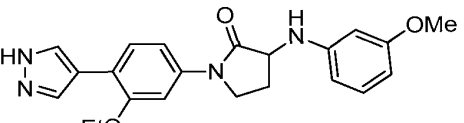
Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
21	 <p style="text-align: center;">Enantiómero I</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3,5-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	379,2	A: 9,200, 99,76 % B: 8,437, 99,98 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 5,89 - 5,96 (m, 3 H) 5,77 (t, J=2,10 Hz, 1 H) 4,35 (dt, J=9,55, 7,80 Hz, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 3,66 (s, 6 H) 2,54 - 2,63 (m, 1 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H), 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 5,36 min (Método VII), [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = +22,0 (c 0,1, THF).
22	 <p style="text-align: center;">Enantiómero II</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3,5-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	379,2	A: 8,900, 99,73 % B: 8,434, 99,85 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 5,89 - 5,96 (m, 3 H) 5,77 (t, J=2,10 Hz, 1 H) 4,35 (dt, J=9,55, 7,80 Hz, 1 H) 3,79 - 3,85 (m, 2 H) 3,66 (s, 6 H) 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H), 98,88 % de ee con TR de la HPLC quiral = 3,99 min (Método VII), [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = -34,0 (c 0,1, THF).
23	 <p style="text-align: center;">Enantiómero II</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,3-difluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	355,2	E: 1,590, 98,31 % F: 1,610, 97,93 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 6,91 - 6,99 (m, 1 H) 6,74 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 6,53 - 6,62 (m, 1 H) 6,08 (d, J=1,69 Hz, 1 H) 4,50 - 4,58 (m, 1 H) 3,79 - 3,86 (m, 2 H) 2,54 - 2,59 (m, 1 H) 2,03 - 2,15 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -140,731 y -160,841, 98,80 % de ee con TR de la HPLC quiral = 7,92 min (Método VII).
24	 <p style="text-align: center;">Enantiómero I</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,4-difluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	355,2	E: 1,567, 100,0 % F: 1,586, 97,49 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,11 (ddd, J=11,87, 8,96, 2,70 Hz, 1 H) 6,84 - 6,96 (m, 2 H) 5,56 (dd, J=7,72, 2,13 Hz, 1 H) 4,41 - 4,49 (m, 1 H) 3,79 - 3,86 (m, 2 H) 2,54 - 2,60 (m, 1 H) 1,99 - 2,11 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -126,595 y -129,746, 98,09 % de ee con TR de la HPLC quiral = 7,00 min (Método VII).
25	 <p style="text-align: center;">Enantiómero II</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,4-difluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	355,2	E: 1,545, 100,0 % F: 1,533, 100,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,11 (ddd, J=11,81, 9,15, 2,64 Hz, 1 H) 6,84 - 6,96 (m, 2 H) 5,56 (d, J=7,22 Hz, 1 H) 4,40 - 4,49 (m, 1 H) 3,79 - 3,86 (m, 2 H) 2,54 - 2,61 (m, 1 H) 1,99 - 2,11 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -126,590 y -129,746, 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 3,29 min (Método VII).

(continuación)

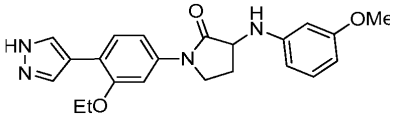
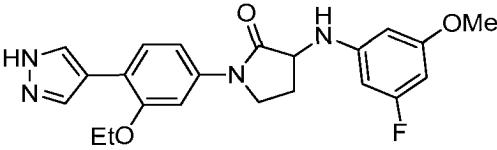
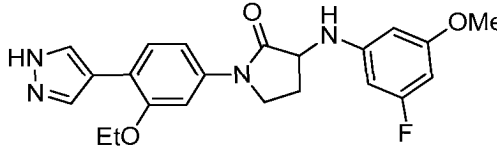
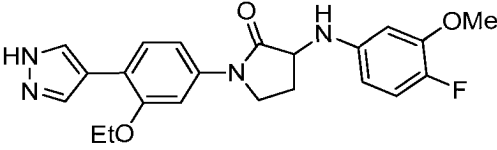
Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
26	 <p style="text-align: center;">Enantiómero-1</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona enantiómero 1</p>	367,2	A: 9,35, 99,2 % B: 9,044, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,04 (s, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 6,30 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 6,11 - 6,17 (m, 2 H) 6,00 (dt, J=11,15, 2,17 Hz, 1 H) 4,41 (dt, J=9,79, 7,81 Hz, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 2,55 - 2,65 (m, 1 H) 1,88 (dc, J=12,16, 9,48 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,814; 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 5,59 min (Método III), [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = -22,4 (c 0,1, MeOH).
27	 <p style="text-align: center;">Enantiómero-2</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona enantiómero II</p>	367,2	A: 9,34, 95,2 % B: 9,01, 96,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,30 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,11 - 6,18 (m, 2 H) 6,00 (dt, J=11,11,2,20 Hz, 1 H) 4,41 (dt, J=9,74, 7,84 Hz, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 2,56 - 2,66 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,564; 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 8,83 min (Método III), [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = + 16,0 (c 0,1, MeOH).
28	 <p style="text-align: center;">Enantiómero I</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	349,2	A: 8,738, 99,09 % B: 8,526, 99,44 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,99 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 6,28 - 6,35 (m, 2 H) 6,18 (ddd, J=8,09, 2,26, 0,75 Hz, 1 H) 5,92 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,90 (dc, J=12,06, 9,45 Hz, 1 H), 97,54 % de ee con TR de la HPLC quiral = 7,32 min (Método IV), [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +4,0 (c 0,05, MeOH).
29	 <p style="text-align: center;">Enantiómero II</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	349,2	A: 8,481, 98,85 % B: 8,696, 98,54 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 6,99 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 6,28 - 6,34 (m, 2 H) 6,15 - 6,21 (m, 1 H) 5,94 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,37 (dt, J=9,52, 7,82 Hz, 1 H) 3,80 - 3,88 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,89 (dc, J=12,12, 9,51 Hz, 1 H), 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 9,17 min (Método IV), [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = -16,0 (c 0,05, MeOH).
30	 <p style="text-align: center;">Enantiómero I</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)(metil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	363,2	A: 9,226, 99,16 % B: 8,980, 98,91 %	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,08 (s, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 7,09 (t, J=8,22 Hz, 1 H) 6,46 (dd, J=8,19, 2,05 Hz, 1 H) 6,38 (t, J=2,31 Hz, 1 H) 6,28 (dd, J=8,05, 2,01 Hz, 1 H) 4,98 (t, J=9,63 Hz, 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 2,78 (s, 3 H) 2,34 - 2,47 (m, 1 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H), 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 4,78 min



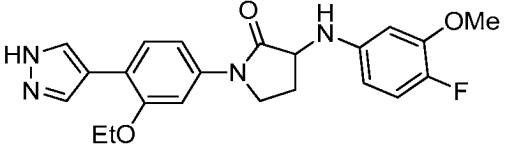
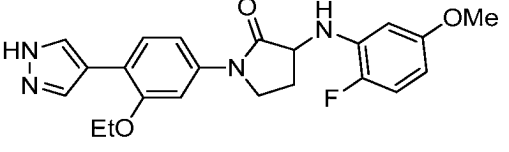
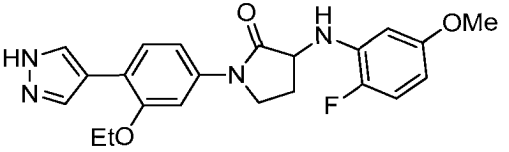
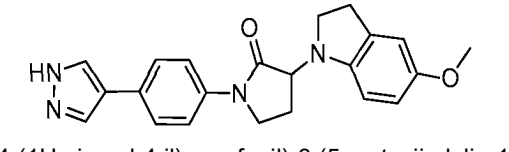
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN  (Método V).
31	 <p style="text-align: center;">Enantiómero II</p> <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)(metil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	363,2	A: 9,220, 97,77 % B: 8,977, 97,88 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,10 (t, J=8,22 Hz, 1 H) 6,47 (dd, J=8,22, 2,26 Hz, 1 H) 6,39 (t, J=2,32 Hz, 1 H) 6,29 (dd, J=8,06, 1,98 Hz, 1 H) 4,99 (dd, J=10,20, 9,00 Hz, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 2,36 - 2,45 (m, 1 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 8,50 min (Método V).
32	 <p style="text-align: center;">Enantiómero I</p> <p>1-(3-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	433,0	A: 16,50, 97,52 % B: 15,64, 96,50 %	RMN <sup>1</sup> H ( <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,03 (s a, 1 H), 8,16 - 7,89 (m, 2 H), 7,88 - 7,73 (m, 2 H), 7,55 - 7,46 (m, 1 H), 7,43 - 7,01 (m, 1 H), 6,89 (dt, J = 15,64, 8,3 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,54 - 6,42 (m, 1 H), 5,63 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,52 - 4,42 (m, 1 H), 3,92 - 3,82 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,70 - 2,57 (m, 1 H), 2,14 - 1,99 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -80,588, -132,920; 99,1 % de ee con TR de la HPLC quiral = 10,97 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -8,0 (c 0,1, MeOH).
33	 <p style="text-align: center;">Enantiómero II</p> <p>1-(3-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	433,0	A: 16,54, 98,12 % B: 15,67, 98,18 %	RMN <sup>1</sup> H RMN <sup>1</sup> H (RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,03 (s a, 1 H), 8,16 - 7,89 (m, 2 H), 7,88 - 7,73 (m, 2 H), 7,55 - 7,46 (m, 1 H), 7,43 - 7,01 (m, 1 H), 6,89 (dt, J = 6,0, 8,3 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,54 - 6,42 (m, 1 H), 5,63 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,52 - 4,42 (m, 1 H), 3,92 - 3,82 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,70 - 2,57 (m, 1 H), 2,14 - 1,99 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -80,588, -132,92; 99,1 % de ee con TR de la HPLC quiral = 12,63 min (Método IV), [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = +8,0 (c 0,1, MeOH).
34	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 1</p> <p>1-(3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	393,2	A: 9,35, 98,99 % B: 9,05, 99,67 %	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 8,04 (s a, 2 H), 7,67 - 7,59 (m, 2 H), 7,17 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,35 - 6,27 (m, 2 H), 6,20 - 6,15 (m, 1 H), 5,93 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,42 - 4,33 (m, 1 H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,90 - 3,79 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,65 - 2,55 (m, 1 H), 1,95 - 1,84 (m, 1 H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); 99,52 % de ee con TR de la HPLC quiral = 8,57 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -4,0 (c 0,1, MeOH).

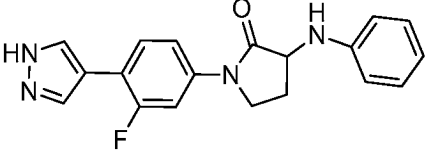
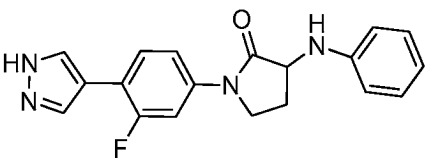
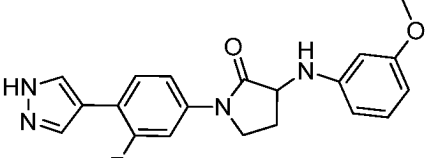
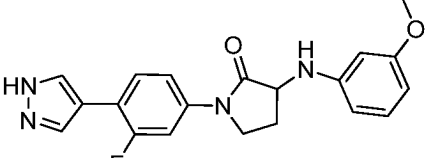
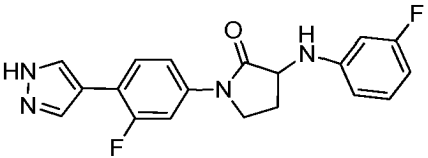
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
35	 <p>1-(3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	393,2	A: 9,36, 98,16 % B: 9,05, 99,25 %	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 8,04 (s a, 2 H), 7,66 - 7,59 (m, 2 H), 7,16 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1 H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,34 - 6,26 (m, 2 H), 6,17 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,93 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,43 - 4,34 (m, 1 H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,88 - 3,79 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,64 - 2,55 (m, 1 H), 1,96 - 1,82 (m, 1 H), 1,44 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); 97,68 % de ee con TR de la HPLC quirál = 12,32 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +4,0 (c 0,1, MeOH).
36	 <p>1-(3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	411,0	A: 9,85, 99,31 % B: 7,77, 94,80 %	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,85 (s, 1 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,98 (s a, 1 H), 7,66 - 7,58 (m, 2 H), 7,16 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,17 - 6,09 (m, 2 H), 6,03 - 5,97 (m, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 4,11 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,89 - 3,78 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,64 - 2,55 (m, 1 H), 1,94 - 1,83 (m, 1 H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,57; 100 % de ee con TR de la HPLC quirál = 5,01 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -20,0 (c 0,1, MeOH).
37	 <p>1-(3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	411,0	A: 9,86, 98,22 % B: 7,70, 95,54 %	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,85 (s, 1 H), 8,05 (s a, 2 H), 7,67 - 7,60 (m, 2 H), 7,17 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 6,18 - 6,11 (m, 2 H), 6,04 - 5,98 (m, 1 H), 4,47 - 4,38 (m, 1 H), 4,12 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,90 - 3,80 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,66 - 2,59 (m, 1 H), 1,93 - 1,83 (m, 1 H), 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,57; 98,66 % de ee con TR de la HPLC quirál = 8,21 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +20,0 (c 0,1, MeOH).
38	 <p>1-(3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	411,5	A: 9,22, 92,62 % B: 9,13, 97,75 %	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,97 (s a, 1 H), 7,66 - 7,58 (m, 2 H), 7,17 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,8, 11,5 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 2,5, 7,6 Hz, 1 H), 6,24 - 6,18 (m, 1 H), 5,85 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,41 - 4,32 (m, 1 H), 4,11 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,90 - 3,79 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,66 - 2,55 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,89; 99,68 % de ee con TR de la HPLC quirál = 7,18 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -8,0 (c 0,1, MeOH).

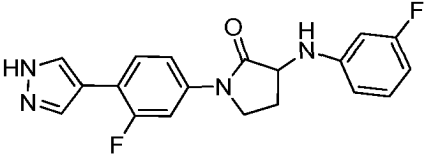
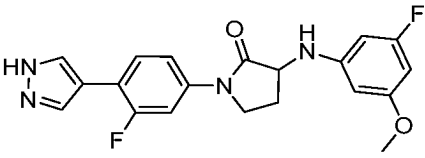
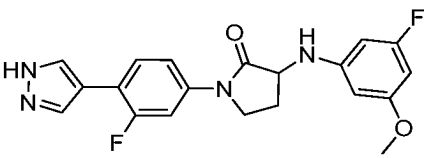
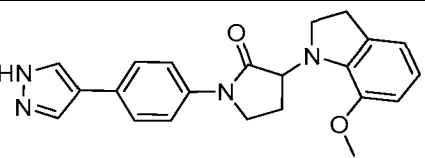
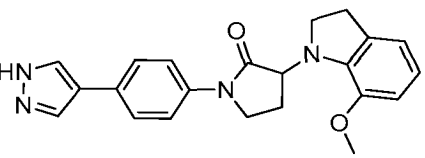
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
39	 <p>1-(3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	411,3	A: 9,19, 96,20 % B: 9,12, 93,68 %	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 8,05 (s a, 2 H), 7,67 - 7,59 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,8, 11,5 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 2,7, 7,6 Hz, 1 H), 6,24 - 6,19 (m, 1 H), 5,85 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,42 - 4,33 (m, 1 H), 4,11 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,90 - 3,80 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,66 - 2,57 (m, 1 H), 1,96 - 1,84 (m, 1 H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,86; 98,42 % de ee con TR de la HPLC quiral = 10,46 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +4,0 (c 0,1, MeOH).
40	 <p>1-(3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	411,0	A: 9,69, 99,15 % B: 9,58, 99,50 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,80 (s a, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 7,67 - 7,60 (m, 2 H), 7,16 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,8, 11,6 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 2,9, 7,5 Hz, 1 H), 6,18 - 6,10 (m, 1 H), 5,68 (dd, J = 2,1, 7,9 Hz, 1 H), 4,57 - 4,45 (m, 1 H), 4,10 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,91 - 3,77 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,60 - 2,53 (m, 1 H), 2,13 - 2,00 (m, 1 H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -144,17; 99,18 % de ee con TR de la HPLC quiral = 3,08 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +30,0 (c 0,1, MeOH).
41	 <p>1-(3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	411,0	A: 9,67, 95,09 % B: 9,57, 95,39 %	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,85 (s, 1 H), 8,04 (s a, 2 H), 7,67 - 7,61 (m, 2 H), 7,17 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,8, 11,7 Hz, 1 H), 6,47 (dd, J = 2,9, 7,7 Hz, 1 H), 6,18 - 6,10 (m, 1 H), 5,69 - 5,64 (m, 1 H), 4,54 - 4,46 (m, 1 H), 4,11 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,90 - 3,79 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,60 - 2,53 (m, 1 H), 2,12 - 2,02 (m, 1 H), 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -144,17; 99,08 % de ee con TR de la HPLC quiral = 5,37 min (Método IV), [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -48,0 (c 0,1, MeOH).
42	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(5-metoxiindolin-1-il)pirrolidin-2-ona</p>	375,2	A: 8,105, 90,94 % B: 8,315, 88,87 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,16 (s a, 1 H) 7,96 (s a, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 2 H) 6,73 (d, J=2,57 Hz, 1 H) 6,57 (m, 1 H) 6,45 - 6,49 (m, 1 H) 4,65 (t, J=9,44 Hz, 1 H) 3,80 - 3,85 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,40 - 3,48 (m, 2 H) 2,88 - 2,93 (m, 3 H) 2,06 - 2,19 (m, 1 H); 99,24 % de ee con TR de la HPLC quiral = 5,78 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = +12,0 (c 0,05, MeOH).

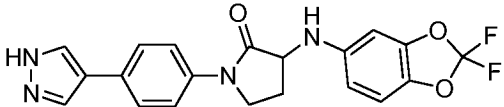
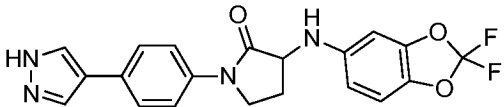
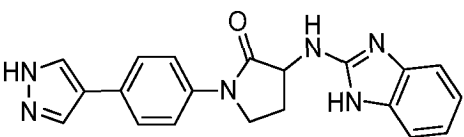
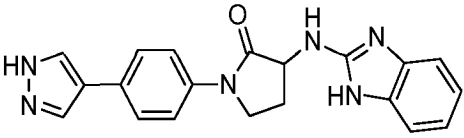
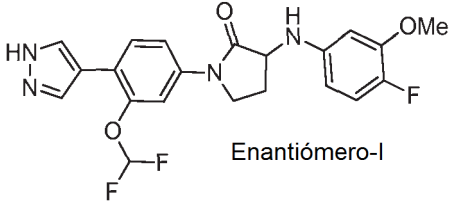
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
43	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona</p>	337,2	A: 8,905, 97,84 % B: 9,348, 99,45 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,10 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,63, 2,16 Hz, 1 H) 7,07-7,11 (m, 2 H) 6,71 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 6,58 (t, J=7,28 Hz, 1 H) 5,91 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 3,77 - 3,92 (m, 2 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 1,84 - 1,97 (m, 1 H); 99,10 % de ee con TR de la HPLC quiral = 4,84 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = +4,8 (c 0,05, MeOH).
44	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona</p>	337,2	A: 8,907, 99,76 % B: 9,362, 99,37 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,075 (s, 1 H) 8,145 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,63, 2,10 Hz, 1 H) 7,09-7,12 (t, J=7,91 Hz, 2 H) 6,71 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 6,58 (t, J=7,31 Hz, 1 H) 5,91 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 4,35 - 4,45 (m, 1 H) 3,79 - 3,92 (m, 2 H) 2,58 - 2,64 (m, 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H); 98,10 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,29 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = -12,0 (c 0,05, MeOH).
45	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	367,0	A: 8,857, 99,30 % B: 9,282, 99,21 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,071 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,69, 2,16 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 6,26 - 6,32 (m, 2 H) 6,17 (dd, J=7,75, 1,98 Hz, 1 H) 5,94 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,36 - 4,45 (m, 1 H) 3,76 - 3,91 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 1,82 - 1,96 (m, 1 H); 99,32 % de ee con TR de la HPLC quiral = 5,27 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = -8,0 (c 0,05, MeOH).
46	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	367,0	A: 8,859, 98,41 % B: 9,287, 98,72 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,08 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,60, 2,20 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 6,27 - 6,33 (m, 2 H) 6,15 - 6,19 (m, 1 H) 5,94 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 3,74 - 3,91 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H); 98,26 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,71 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = +4,0 (c 0,05, MeOH).
47	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	355,0	A: 9,287, 98,78 % B: 9,748, 99,03 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,07 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,63, 2,16 Hz, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 1 H) 6,47 - 6,56 (m, 2 H) 6,28 - 6,38 (m, 2 H) 4,40 - 4,51 (m, 1 H) 3,77 - 3,92 (m, 2 H) 2,55 - 2,65 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H); 99,50 % de ee con TR de la HPLC quiral = 4,01 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = - 32,0 (c 0,05, MeOH).

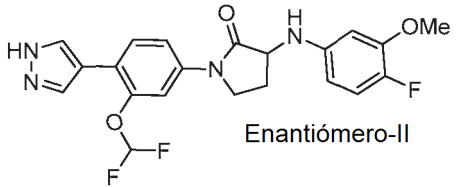
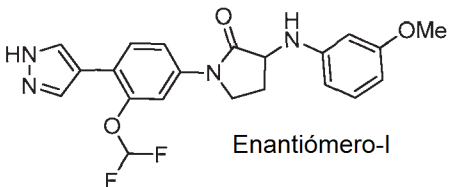
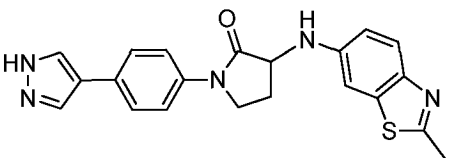
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
48	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	355,2	A: 9,328, 99,20 % B: 9,816, 99,23 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,07 (s, 1 H) 8,15 (s a, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,66, 2,20 Hz, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 6,48 - 6,55 (m, 2 H) 6,30 - 6,37 (m, 2 H) 4,41 - 4,50 (m, 1 H) 3,76 - 3,92 (m, 2 H) 2,57 - 2,65 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113,332, -113,549; 97,26 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,68 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = +12,0 (c 0,05, MeOH).
49	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	385,2	A: 9,332, 99,34 % B: 9,816, 99,46 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,073 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,69, 2,29 Hz, 1 H) 6,31 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,09 - 6,16 (m, 2 H) 5,97 - 6,01 (m, 1 H) 4,39 - 4,49 (m, 1 H) 3,76 - 3,90 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,57 - 2,64 (m, 2 H) 1,79 - 1,97 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,539, -113,550; 98,46 % de ee con TR de la HPLC quiral = 4,18 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = -32,0 (c 0,05, MeOH).
50	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	385,2	A: 9,295, 98,79 % B: 9,762, 98,93 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,07 (s a, 1 H) 8,15 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,56, 2,16 Hz, 1 H) 6,31 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,09 - 6,16 (m, 2 H) 5,99 - 6,01 (m, 1 H) 4,37 - 4,49 (m, 1 H) 3,74 - 3,91 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,536, -113,549; 97,36 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,58 min (Método IV), [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = +16,0 (c 0,05, MeOH).
51	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(7-metoxiindolin-1-il)pirrolidin-2-ona</p>	375,3	C: 1,549, 97,01% D: 1,35, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,9(s, 1 H) 8,15(s, 1 H) 7,9(s, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 2 H) 6,68 - 6,75 (m, 2 H) 6,63 (d, J=7,59 Hz, 1 H) 5,11 - 5,20 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,51 (d, J=1,32 Hz, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 2,87 - 3,05 (m, 3 H) 2,07 - 2,28 (m, 1 H) 1,21 - 1,28 (m, 1 H); 92,04 % de ee con TR de la HPLC quiral = 3,64 min (Método IV).
52	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(7-metoxiindolin-1-il)pirrolidin-2-ona</p>	375,3	A: 8,370, 90,32 % B: 8,399, 90,64 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,9(s, 1 H) 8,15(s, 1 H) 7,9(s, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 2 H) 6,68 - 6,75 (m, 2 H) 6,63 (d, J=7,59 Hz, 1 H) 5,11 - 5,20 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,51 (d, J=1,32 Hz, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 2,87 - 3,05 (m, 3 H) 2,07 - 2,28 (m, 1 H) 1,21 - 1,28 (m, 1 H); 95,24 % de ee con TR de la HPLC quiral = 4,41 min (Método IV); [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = -50,0 (c 0,05, MeOH).

(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
53	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)amino)pirrolidin-2-ona</p>	399,3	A: 9,690, 95,30 % B: 8,315, 92,21 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,9(s, 1 H) 8,20(s, 1 H) 7,90 (s,1 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 7,11 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 6,48 (dd, J=8,78, 2,32 Hz, 1 H) 6,20 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 4,34 - 4,43 (m, 1 H) 3,76 - 3,89 (m, 2 H) 2,58 - 2,66 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H); 99,00 % de ee con TR de la HPLC quiral = 5,08 min (Método IV); [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = -15,0 (c 0,05, MeOH).
54	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)amino)pirrolidin-2-ona</p>	399,2	A: 9,690, 97,33 % B: 9,920, 92,57 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,9 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,11 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,48 (dd, J=8,78, 2,26 Hz, 1 H) 6,20 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 4,33 - 4,43 (m, 1 H) 3,77 - 3,91 (m, 2 H) 2,66 - 2,69 (m, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 1 H); 97,74 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,29 min (Método IV); [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = +32,0 (c 0,05, MeOH).
55	 <p>3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	359,2	C: 1,026, 99,18 % D: 0,86, 97,70 %	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,193 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,72 - 7,76 (m, 2 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,18 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 6,91 - 6,99 (m, 2 H) 6,81 - 6,87 (m, 1 H) 6,45 (s, 1 H) 5,49 (t, J=10,04 Hz, 1 H) 4,04 - 4,12 (m, 1 H) 3,93 - 4,02 (m, 1 H) 3,14 - 3,19 (m, 1 H) 2,58 - 2,65 (m, 1 H) 2,41 - 2,47 (m, 1 H); 95,74 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,29 min (Método IV).
56	 <p>3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	359,2	C: 1,025, 99,08 % D: 0,866, 97,54 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,193 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 7,66 - 7,71 (m, 2 H) 7,18 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 6,89 - 6,99 (m, 2 H) 6,79 - 6,88 (m, 1 H) 6,45 (s, 2 H) 5,49 (t, J=10,04 Hz, 1 H) 4,04 - 4,12 (m, 1 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 2,58 - 2,65 (m, 1 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H); 66,10 % de ee con TR de la HPLC quiral =7,95 min (Método IV).
106	 <p>Enantiómero-I</p> <p>1-[3-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-[(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]pirrolidin-2-ona</p>	433,2	A: 9,74, 99,3 % B: 9,36, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,04 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 2 H), 7,87 - 7,73 (m, 2 H), 7,49 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,04 (m, 1 H), 6,92 (dd, J = 9,0, 11,5 Hz, 1 H), 6,56 - 6,49 (m, 1 H), 6,24 - 6,16 (m, 1 H), 5,88 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,44 - 4,33 (m, 1 H), 3,91 - 3,80 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,69 - 2,57 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -80,554, - 150,833; 98,7 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,33 min (Método IV); [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = +4,0 (c= 0,05, MeOH).

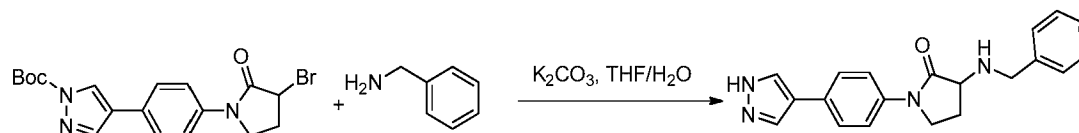
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
107	 <p>Enantiómero-II</p> <p>1-[3-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-[(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]pirrolidin-2-ona</p>	433,2	A: 9,76, 99,2 % B: 9,38, 99,0 %	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm 13,03 (s a, 1 H), 7,97 (s a, 2 H), 7,86 - 7,73 (m, 2 H), 7,53 - 7,36 (m, 1 H), 7,25 - 6,82 (m, 2 H), 6,52 (dd, J = 2,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,25 - 6,16 (m, 1 H), 5,88 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,44 - 4,34 (m, 1 H), 3,90 - 3,80 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 1,95 - 1,82 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -80,555, -150,833; 96,7 % de ee con TR de la HPLC quiral = 8,48 min (Método IV); [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -8,0 (c= 0,05, MeOH).
114	 <p>Enantiómero-I</p> <p>1-(3-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	415,2	A: 9,76, 99,2 % B: 9,37, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,04 (s a, 1 H), 8,03 (s a, 2 H), 7,89 - 7,71 (m, 2 H), 7,55 - 7,45 (m, 1 H), 7,44 - 6,94 (m, 2 H), 6,38 - 6,27 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,41 (td, J=7,7, 9,7 Hz, 1 H), 3,92 - 3,78 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 1,97 - 1,86 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -80,540; [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +2,0 (c= 0,1, MeOH).
115	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)amino)pirrolidin-2-ona</p>	390,4	E: 1,19, 97 % F: 1,40, 95 %	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,05 (s a, 2 H), 7,73 - 7,66 (m, 2 H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 4,44 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,94 - 3,72 (m, 2 H), 2,73 - 2,61 (m, 4 H), 2,00 - 1,82 (m, 1 H).

**Ejemplo 57**

Preparación de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(bencilamino)pirrolidin-2-ona

5



10

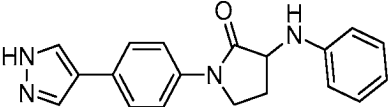
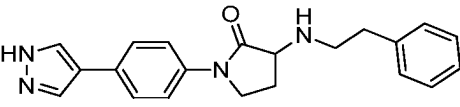
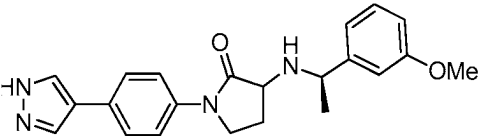
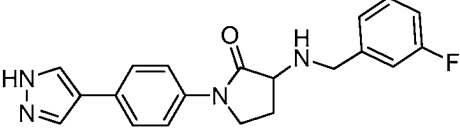
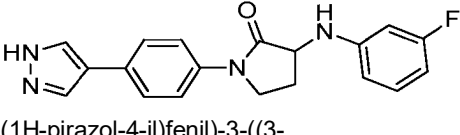
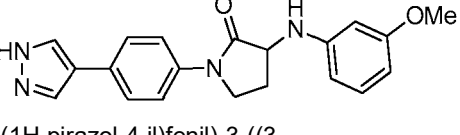
A una solución del intermedio 2 (50 mg, 0,12 mmol) en THF (2,0 ml), se le añadió bencilamina (19,8 mg, 0,185 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34,0 mg, 0,246 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó dos veces con tolueno. El sólido se disolvió en DCM y se trató con TFA y se dejó en agitación a ta durante 4 h. La mezcla se concentró y el producto se lavó con hexanos, después se purificó por CL/EM preparativa para proporcionar el ejemplo 57 (14 mg, 33 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 333,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,90 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 2 H) 7,59 - 7,64 (m, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 4,09 (c, J=5,27 Hz, 1 H) 3,90 (d, J=1,82 Hz, 2 H) 3,69 - 3,84 (m, 2 H) 3,53 (t, J=8,75 Hz, 1 H) 2,30 - 2,39 (m, 1 H) 1,84 (dc, J=12,27, 9,11 Hz, 1 H); TR de HPLC = 1,24 min, 96,15 % (Método E), TR de HPLC = 1,83 min, 95,69 % (Método F).

15

Los siguientes ejemplos en la tabla 3 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos usados para la síntesis del ejemplo 57 (el ejemplos 64 no es de acuerdo con la invención).

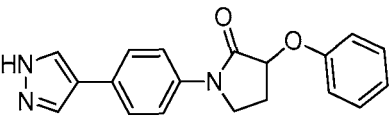
20

Tabla 3

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
58	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona</p>	319,2	C: 1,866, 96,19 % D: 1,967, 96,42 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,69 - 7,73 (m, 2 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 6,73 (dd, J=8,60, 0,94 Hz, 2 H) 6,56 - 6,61 (m, 1 H) 5,89 (d, J=6,96 Hz, 1 H) 4,33 - 4,41 (m, 1 H) 3,81 - 3,88 (m, 2 H) 2,58 - 2,70 (m, 1 H) 1,91 (dc, J=12,20, 9,40 Hz, 1 H).
59	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenetilamino)pirrolidin-2-ona, 2 TFA</p>	347,2	C: 1,59, 95,64 % D: 1,924, 95,44 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 4 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 3 H) 4,41 (dd, J=10,35, 8,85 Hz, 1 H) 3,85 - 3,98 (m, 2 H) 3,37 - 3,45 (m, 2 H) 2,91 - 3,09 (m, 2 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,10 - 2,23 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -73,468 y -73,522.
60	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(((R)-1-(3-metoxifenil)etil)amino)pirrolidin-2-ona, TFA</p>	377,3	E: 0,850, 98,61 % F: 1,404, 98,68 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 4 H) 7,25 (c, J=8,01 Hz, 1 H) 6,93 - 7,01 (m, 2 H) 6,77 - 6,83 (m, 1 H) 4,20 (d, J=6,40 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,56 - 3,71 (m, 2 H) 2,29 - 2,38 (m, 1 H) 1,76 - 2,03 (m, 1 H) 1,59 - 1,71 (m, 1 H) 1,31 (dd, J=13,05, 6,59 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -73,403.
61	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluorobencil)amino)pirrolidin-2-ona, TFA</p>	351,2	E: 0,742, 98,15 % F: 1,310, 96,53 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 4 H) 7,37 (td, J=7,95, 6,18 Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,06 (td, J=8,63, 1,88 Hz, 1 H) 3,91 (d, J=3,64 Hz, 2 H) 3,69 - 3,83 (m, 2 H) 3,49 (t, J=8,69 Hz, 1 H) 2,29 - 2,38 (m, 1 H) 1,82 (dc, J=12,26, 9,05 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -73,401 y -113,808.
62	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluorofenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	337,2	C: 2,249, 93,08 % D: 2,259, 93,40 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 7,04 - 7,13 (m, 1 H) 6,48 - 6,56 (m, 2 H) 6,27 - 6,37 (m, 2 H) 4,41 (dt, J=9,82, 7,73 Hz, 1 H) 3,83 (dd, J=9,16, 5,77 Hz, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,84 - 1,95 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113,361.
63	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	349,2	C: 2,141, 96,66 % D: 2,250, 97,41 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 2 H) 6,98 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 6,27 - 6,33 (m, 2 H) 6,14 - 6,19 (m, 1 H) 5,91 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,36 (dt, J=9,57, 7,73 Hz, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H).

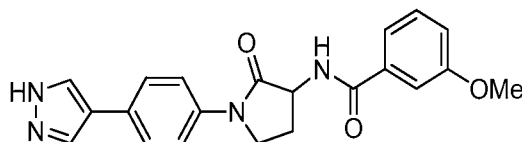


(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
64	 1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-fenoxipirrolidin-2-ona	320,0	C: 1,986, 95,79 % D: 2,016, 96,69 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,63 - 7,68 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,06 - 7,11 (m, 2 H) 6,97 - 7,02 (m, 1 H) 5,26 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 3,82 - 3,95 (m, 2 H) 2,70 - 2,77 (m, 1 H) 2,10 (dc, J=12,37, 8,57 Hz, 1 H).

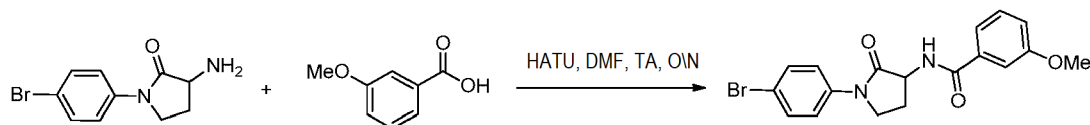
**Ejemplo 65**

5 N-(1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-metoxibenzamida

**Ejemplo 65A**

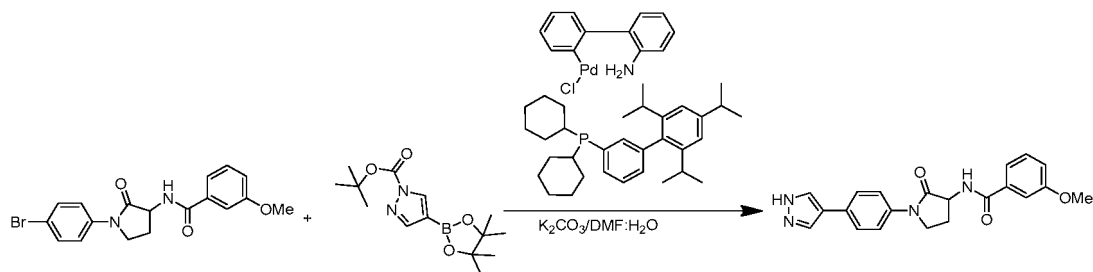
10

Preparación de N-(1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-metoxibenzamida



15 A una solución del intermedio 1 (100 mg, 0,39 mmol) y ácido 3-metoxibenzoico (71,6 mg, 0,47 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió TEA (0,273 ml, 1,96 mmol) y HATU (194 mg, 0,510 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada en hielo y se agitó suavemente durante 10 min. El precipitado se filtró y se lavó con agua y hexanos para dar el ejemplo 65A (120 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 391,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,92 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 3 H) 7,12 (ddd, J=8,03, 2,55, 1,13 Hz, 1 H) 4,74 - 4,90 (m, 1 H) 3,77 - 3,91 (m, 5 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,06 - 2,23 (m, 1 H).

20

**Ejemplo 65:**

25

30 A una solución del ejemplo 4A (120 mg, 0,308 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (136 mg, 0,462 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (128 mg, 0,925 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con precatalizador de XPhos de 2ª generación (14,6 mg, 0,018 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se calentó a 90 °C durante 14 h, después se enfrió a ta y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por CL/EM preparativa para proporcionar el ejemplo 65 (6 mg, 5 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 377,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,90 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 3 H) 7,12 (ddd, J=8,13, 2,60, 1,00 Hz, 1 H) 4,85 (dt, J=10,27, 8,73 Hz, 1 H)

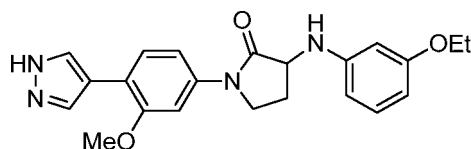
35

3,86 (dd,  $J=9,54$ , 4,52 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 2,39 - 2,46 (m, 1 H) 2,08 - 2,21 (m, 1 H), TR de HPLC = 0,963 min, 99,49 % (Método E), TR de HPLC = 1,069 min, 99,69 % (Método F).

### Ejemplo 66

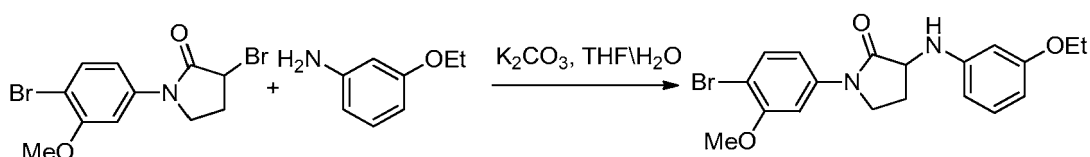
5

3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona



### 10 Ejemplo 66A

Preparación de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-((3-etoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

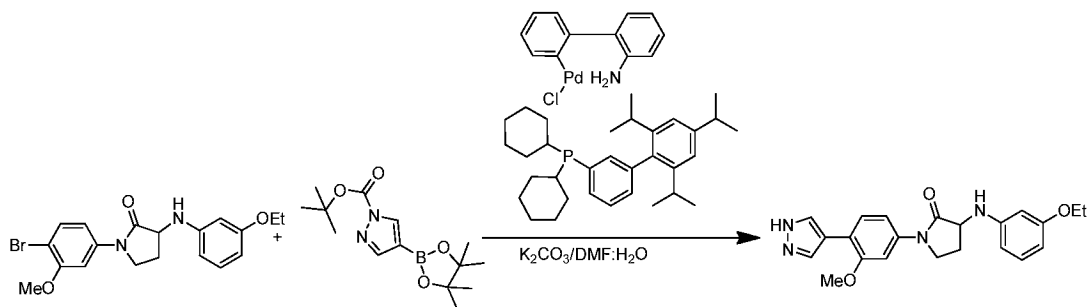


15

A una solución del intermedio 4 (300 mg, 0,86 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió 3-etoxianilina (177 mg, 1,29 mmol) y  $K_2CO_3$  (297 mg, 2,15 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 h, después se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50% de EtOAc/Hex de gradiente) para obtener el ejemplo 66A (0,200 g, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 407,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,65 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H) 7,58 (d,  $J=8,69$  Hz, 1 H) 7,16 (dd,  $J=8,69$ , 2,64 Hz, 1 H) 6,93 - 7,01 (m, 1 H) 6,24 - 6,31 (m, 2 H) 6,13 - 6,18 (m, 1 H) 5,91 (d,  $J=7,18$  Hz, 1 H) 4,39 (dt,  $J=9,73$ , 7,79 Hz, 1 H) 3,75 - 4,00 (m, 7 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 1 H) 1,26 - 1,33 (t,  $J=5,1$ , 3 H).

20

### 25 Ejemplo 66:



30

A una solución del ejemplo 66A (120 mg, 0,281 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (124 mg, 0,421 mmol),  $K_2CO_3$  (116 mg, 0,843 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con precatalizador de XPhos de 2<sup>a</sup> generación (13,3 mg, 0,017 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El producto se purificó por CL/EM para proporcionar el ejemplo 66 (70 mg, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN)  $m/z$ : 415,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,03 (s a, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 2 H) 6,93 - 7,33 (m, 3 H) 6,59 (dd,  $J=8,16$ , 1,63 Hz, 1 H) 6,50 (t,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,35 (dd,  $J=7,97$ , 1,95 Hz, 2 H) 4,41 - 4,47 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,80 - 3,88 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,90 (dc,  $J=12,20$ , 9,51 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm -80,908, TR de HPLC = 1,498 min, 97,24 % (Método E), TR de HPLC = 1,541 min, 97,39 % (Método F).

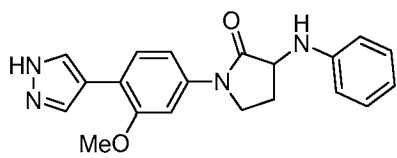
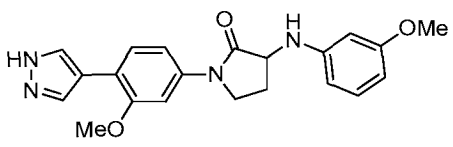
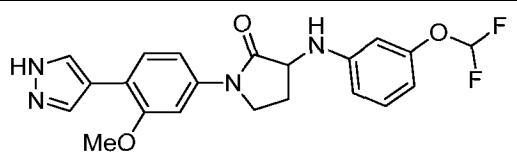
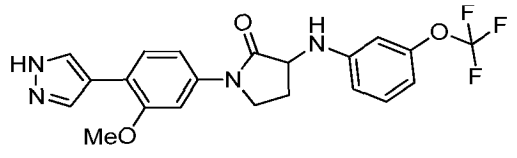
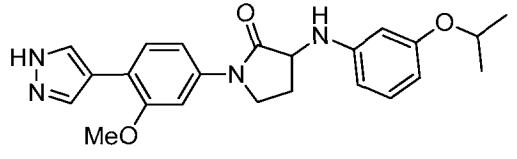
35

40

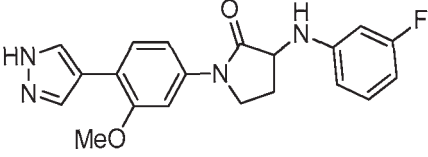
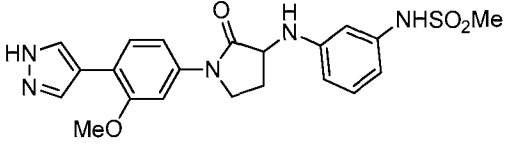
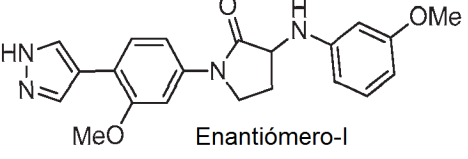
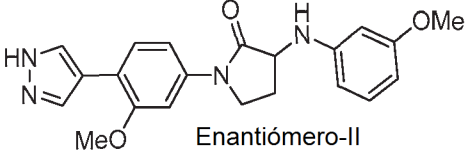
Los siguientes ejemplos en la tabla 4 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos usados para la síntesis del ejemplo 66.

45

Tabla 4

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
67	 <p>1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona</p>	349,2	E: 1,323, 99,70 % F: 1,419, 97,54 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 7,95 (s a, 1 H) 7,63 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 2 H) 6,72 (d, J=7,72 Hz, 2 H) 6,58 (t, J=7,28 Hz, 1 H) 5,90 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,39 (dt, J=9,60, 7,78 Hz, 1 H) 3,80 - 3,89 (m, 5 H) 2,56 - 2,69 (m, 1 H) 1,90 (dc, J=12,13, 9,47 Hz, 1 H).
68	 <p>1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	379,3	E: 1,344, 99,50 % F: 1,412, 99,16 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 7,95 (s a, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,18 (dd, J=8,44, 2,10 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 6,28 - 6,34 (m, 2 H) 6,14 - 6,19 (m, 1 H) 5,93 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 3,87 (s, 5 H) 3,67 (s, 3 H) 2,60 (dtd, J=14,27, 6,01,6,01,2,38 Hz, 1 H) 1,89 (dc, J=12,13, 9,49 Hz, 1 H).
69	 <p>3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	415,2	E: 1,498, 97,66 % F: 1,541, 97,54 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,03 (s a, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 2 H) 6,93 - 7,33 (m, 3 H) 6,59 (dd, J=8,16, 1,63 Hz, 1 H) 6,50 (t, J=2,20 Hz, 1 H) 6,35 (dd, J=7,97, 1,95 Hz, 2 H) 4,41 - 4,47 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,80 - 3,88 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,90 (dc, J=12,20, 9,51 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -80,908.
70	 <p>1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	433,2	E: 1,711, 99,58 % F: 1,757, 99,64 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,87 (s a, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 7,95 (s a, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 6,70 - 6,74 (m, 1 H) 6,67 (d, J=0,69 Hz, 1 H) 6,43 - 6,52 (m, 2 H) 4,48 (dt, J=9,98, 7,87 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,80 - 3,85 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -57,237.
71	 <p>3-((3-isopropoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona, TFA</p>	407,3	E: 1,576, 98,96 % F: 1,647, 98,18 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,03 (s, 2 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,18 (dd, J=8,47, 2,13 Hz, 1 H) 6,96 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 6,25 - 6,30 (m, 2 H) 6,12 - 6,17 (m, 1 H) 4,51 (quint., J=6,02 Hz, 1 H) 4,37 (dd, J=9,91,8,22 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,80 - 3,85 (m, 2 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 1,88 (dc, J=12,18, 9,43 Hz, 1 H) 1,25 (d, J=6,0 Hz, 6 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -74,220.

(continuación)

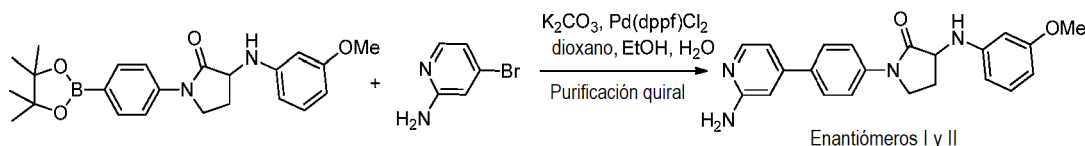
Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
72	 <p>3-((3-fluorofenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	367,2	E: 1,436, 98,52 % F: 1,487, 97,81 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 7,95 (s a, 1 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 7,18 (dd, J=8,47, 2,13 Hz, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 6,48 - 6,57 (m, 2 H) 6,28 - 6,37 (m, 2 H) 4,44 (dt, J=9,87, 7,84 Hz, 1 H) 3,79 - 3,91 (m, 5 H) 2,57 - 2,66 (m, 1 H) 1,89 (dc, J=12,19, 9,49 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113,356.
73	 <p>N-(3-((1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)fenil)metanosulfonamida</p>	442,2	A: 7,473, 95,32 % B: 7,286, 95,61 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,60 - 7,65 (m, 2 H) 7,18 (dd, J=8,03 Hz, 1 H) 7,03 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 6,60 (t, J=2,01 Hz, 1 H) 6,46 (ddd, J=17,96, 8,02, 1,51 Hz, 2 H) 6,10 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 4,30 - 4,38 (m, 1 H) 3,83 - 3,89 (m, 5 H) 2,95 (s, 3 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 1,87 - 1,98 (m, 1 H).
74	 <p>Enantiómero-I 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	379,2	A: 8,906, 98,08 % B: 8,570, 98,85 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,86 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,95 (s a, 1 H) 7,63 (d, J=11,11 Hz, 2 H) 7,18 (dd, J=8,47, 2,13 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 6,27 - 6,34 (m, 2 H) 6,17 (dd, J=8,03, 1,82 Hz, 1 H) 5,94 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 4,38 (dt, J=9,71, 7,79 Hz, 1 H) 3,79 - 3,91 (m, 5 H) 3,68 (s, 3 H) 2,55 - 2,65 (m, 1 H) 1,89 (dc, J=12,08, 9,40 Hz, 1 H). 132,92; 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 9,08 min (Método VII), [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +6,67 (c 0,03, MeOH).
75	 <p>Enantiómero-II 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	379,2	A: 8,897, 99,16 % B: 8,677, 99,13 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,86 (s, 1 H) 8,03 (s, 2 H) 7,63 (d, J=11,04 Hz, 2 H) 7,18 (dd, J=8,47, 2,13 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 6,27 - 6,34 (m, 2 H) 6,17 (dd, J=8,06, 1,79 Hz, 1 H) 5,94 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 4,38 (dt, J=9,62, 7,80 Hz, 1 H) 3,80 - 3,91 (m, 5 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H). 100 % de ee con TR de la HPLC quiral = 13,06 min (Método IV), [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -20,0 (c 0,03, MeOH).

**Ejemplo 76**

5 Preparación de 1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1) y

## Ejemplo 77

1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)



5

A una solución del intermedio 5 (300 mg, 0,735 mmol) y 4-bromopiridin-2-amina (191 mg, 1,10 mmol) en dioxano (8 ml) y etanol (2 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (305 mg, 2,20 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, se cargó con aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (36,0 mg, 0,044 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 minutos. La mezcla se calentó a 90 °C durante 14 h. La reacción se enfrió, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos [Columna: CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; el codisolvente está al 40 % (DEA al 0,20 % en IPA:ACN en 1:1)] para obtener el ejemplo 76 (26 mg, 9,3 % de rendimiento), seguido del ejemplo 77 (34 mg, 12 % de rendimiento) en forma de sólidos de color amarillo.

15

Datos analíticos para el ejemplo 76: EM (IEN)  $m/z$ : 375,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,95 (d,  $J=5,33$  Hz, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,78$  Hz, 2 H) 7,69 (d,  $J=8,85$  Hz, 2 H) 6,99 (t,  $J=8,00$  Hz, 1 H) 6,80 (dd,  $J=5,36$ , 1,47 Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,27 - 6,33 (m, 2 H) 6,17 (dd,  $J=7,97$ , 1,95 Hz, 1 H) 5,91 - 5,98 (m, 3 H) 4,36 - 4,45 (m, 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 1 H). TR de HPLC = 6,25 min, 98,86 % (Método A), TR de HPLC = 7,53 min, 98,39 % (Método B), 98,28 % de ee con TR de la HPLC quiral = 6,64 min (Método I),  $[\alpha]^{29}_D = -22,0$  (c 0,1, THF).

20

Datos analíticos para el ejemplo 77: EM (IEN)  $m/z$ : 375,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,95 (d,  $J=5,40$  Hz, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,78$  Hz, 2 H) 7,69 (d,  $J=8,78$  Hz, 2 H) 6,99 (t,  $J=7,97$  Hz, 1 H) 6,80 (dd,  $J=5,40$ , 1,51 Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,27 - 6,34 (m, 2 H) 6,17 (dd,  $J=8,09$ , 1,82 Hz, 1 H) 5,92 - 5,98 (m, 3 H) 4,36 - 4,44 (m, 1 H) 3,80 - 3,91 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H), TR de HPLC = 6,27 min, 98,92 % (Método A), TR de HPLC = 7,55 min, 98,95 % (Método B); 98,14 % de ee con TR de la HPLC = 10,08 min (Método I),  $[\alpha]^{15}_D = +8,0$  (c 0,1, THF).

25

Los siguientes ejemplos en la tabla 5 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos usados para la síntesis del ejemplo 76.

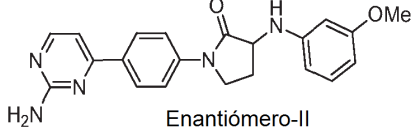
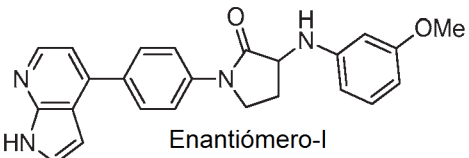
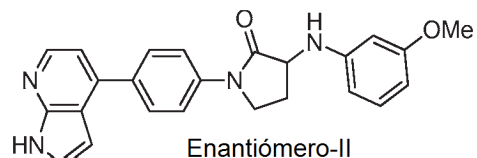
30

Tabla 5

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
78	<p style="text-align: center;">Enantiómero-I</p> <p>1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	376,0	H: 6,428, 96,17 % B: 7,463, 92,75 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 8,29 (d, $J=5,21$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=8,91$ Hz, 2 H) 7,86 (d, $J=8,85$ Hz, 2 H) 7,13 (d, $J=5,21$ Hz, 1 H) 6,99 (t, $J=8,00$ Hz, 1 H) 6,63 (s, 2 H) 6,27 - 6,33 (m, 2 H) 6,17 (dd, $J=8,09$ , 1,88 Hz, 1 H) 5,96 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 3,81 - 3,93 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H). 100 % de ee con TR de la HPLC = 6,65 min (Método II).

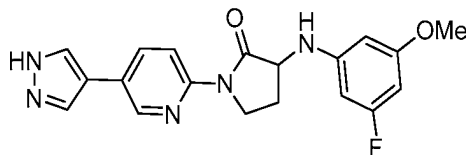
35

(continuación)

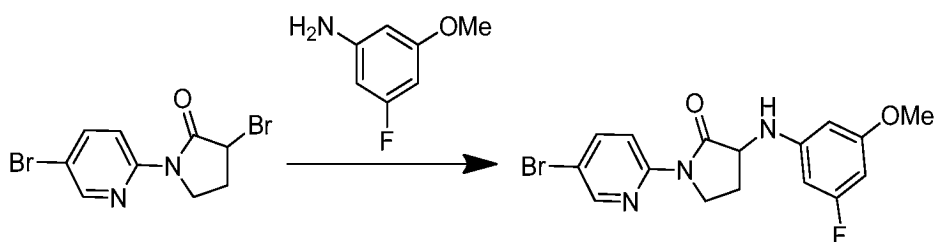
Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
79	 <p>Enantiómero-II</p> <p>1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	376,0	H: 6,399, 96,99 % B: 7,459, 97,35 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,85 Hz, 2 H) 7,86 (d, J=8,91 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 6,63 (s, 2 H) 6,27 - 6,33 (m, 2 H) 6,17 (dd, J=8,06, 2,10 Hz, 1 H) 5,96 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 3,82 - 3,94 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,86 - 1,98 (m, 1 H). 99,42 % de ee con TR de la HPLC = 9,24 min (Método II).
80	 <p>Enantiómero-I</p> <p>1-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	399,0	H: 7,180, 96,71 % B: 8,113, 95,99 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,78 (s, 1 H) 8,28 (d, J=4,96 Hz, 1 H) 7,88 - 7,94 (m, 2 H) 7,81 - 7,86 (m, 2 H) 7,55 (t, J=2,92 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=4,96 Hz, 1 H) 7,00 (t, J=7,97 Hz, 1 H) 6,64 (dd, J=3,26, 1,63 Hz, 1 H) 6,29 - 6,35 (m, 2 H) 6,15 - 6,20 (m, 1 H) 5,97 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 4,37 - 4,46 (m, 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,57 - 2,65 (m, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H). 100 % de ee con TR de la HPLC = 8,75 min (Método II).
81	 <p>Enantiómero-II</p> <p>1-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	399,0	H: 7,140, 96,50 % B: 8,121, 96,34 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,79 (s, 1 H) 8,28 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,88 - 7,94 (m, 2 H) 7,81 - 7,86 (m, 2 H) 7,55 (t, J=2,89 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=4,96 Hz, 1 H) 7,00 (t, J=7,94 Hz, 1 H) 6,64 (dd, J=3,36, 1,73 Hz, 1 H) 6,29 - 6,35 (m, 2 H) 6,16 - 6,21 (m, 1 H) 5,98 (d, J=7,22 Hz, 1 H) 4,37 - 4,46 (m, 1 H) 3,86 - 3,93 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,58 - 2,66 (m, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H). 99,30 % de ee con TR de la HPLC = 14,87 min (Método II).

**Ejemplo 82**

5 Preparación de 1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

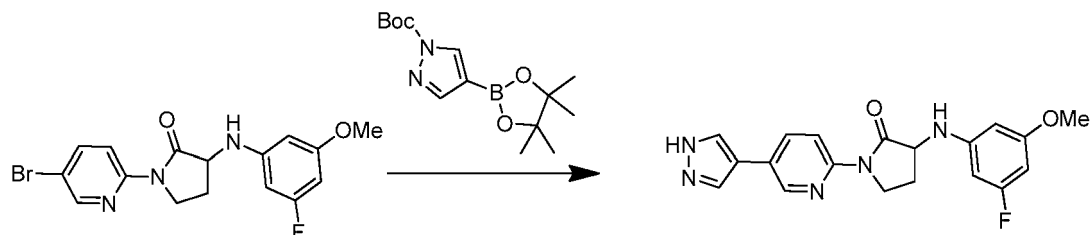
**Ejemplo 82A**

10 Preparación de 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



A una solución del intermedio 9 (0,200 g, 0,625 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (0,259 g, 1,88 mmol), seguido de 3-fluoro-5-metoxianilina (0,176 g, 1,25 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-15 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el ejemplo 82A (0,021 g, 0,055 mmol, 8,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 380,3 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,55 (d,  $J=2,3$  Hz, 1 H), 8,33 - 8,26 (m, 1 H), 8,08 (dd,  $J=9,1, 2,6$  Hz, 1 H), 6,33 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 6,17 - 6,08 (m, 2 H), 6,00 (dt,  $J = 11,0, 2,3$  Hz, 1 H), 4,59 - 4,46 (m, 1 H), 4,09 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1 H), 3,84 - 3,72 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,64 - 2,54 (m, 1 H), 1,95 - 1,79 (m, 1 H).

### 10 Ejemplo 82:



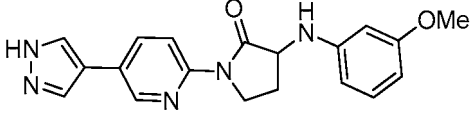
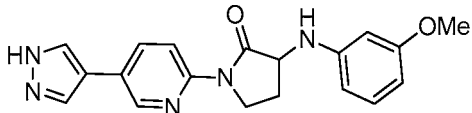
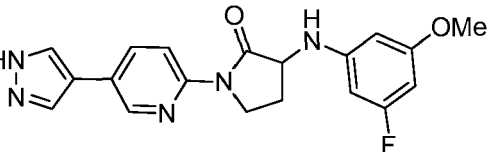
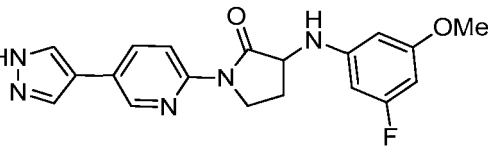
A una solución del ejemplo 82A (0,021 g, 0,055 mmol) en DMF (1,4 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,041 g, 0,138 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,023 g, 0,166 mmol). La reacción se desgasificó, después se añadió precatalizador de XPhos de 2<sup>a</sup> generación (8,7 mg, 0,011 mmol). La reacción se desgasificó de nuevo, después, se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por CL/EM preparativa para proporcionar el ejemplo 82 (6 mg, 0,016 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN)  $m/z$ : 368,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,04 (s a, 1 H), 8,71 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 8,32 - 8,24 (m, 2 H), 8,07 (dd,  $J = 2,3, 8,8$  Hz, 1 H), 7,99 (s a, 1 H), 6,32 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 6,17 - 6,09 (m, 2 H), 6,00 (td,  $J=2,0, 11,0$  Hz, 1 H), 4,56 - 4,47 (m, 1 H), 4,13 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1 H), 3,82 (dt,  $J = 6,5, 10,3$  Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 1,94 - 1,81 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -112,555.

25 Los siguientes ejemplos en la tabla 6 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos usados para la síntesis del ejemplo 82.

Tabla 6

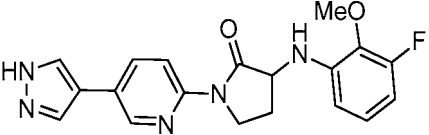
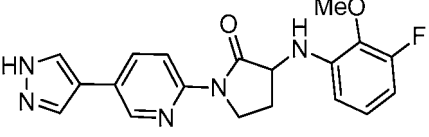
Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
83	<p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	368,2	A: 8,434, 97,74 % B: 8,193, 98,75 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13,04 (s a, 1 H), 8,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,33 - 8,28 (m, 2 H), 8,06 (dd, $J = 2,3, 8,8$ Hz, 2 H), 6,95 - 6,87 (m, 1 H), 6,53 (dd, $J = 2,5, 7,5$ Hz, 1 H), 6,24 - 6,18 (m, 1 H), 5,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,51 - 4,41 (m, 1 H), 4,14 (t, $J=9,0$ Hz, (t, 3,87 - 3,77 (m, (t, 2,69 - 2,55 (m, (t, 1,93 - 1,81 (m, 1 RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -150,863; 96,76 % de ee con TR de la HPLC quiral = 8,77 min (Método IV $[\alpha]^{25}_D = +30,0$ (c= 0,1, MeOH).
84	<p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	368,2	A: 8,434, 99,81 % B: 8,192, 98,73 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 13,05 (s a, 1 H), 8,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,35 - 8,26 (m, 2 H), 8,11 - 7,96 (m, 2 H), 7,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,35 - 6,29 (m, 2 H), 6,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,54 - 4,44 (m, 1 H), 4,15 (t, $J=9,0$ Hz, (t, 3,90 - 3,79 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,59 - 2,54 (m, 1 H), 1,94 - 1,83 (m,; 1 H); 96,76 % de ee con TR de la HPLC quiral = 10,00 min (Método IV $[\alpha]^{25}_D = -33,6$ (c= 0,1, MeOH).

(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
85	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	350,2	A: 8,220, 99,52 % B: 7,913, 99,17 %	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 8,04 (s a, 2 H), 7,67 - 7,59 (m, 2 H), 7,17 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,35 - 6,27 (m, 2 H), 6,20 - 6,15 (m, 1 H), 5,93 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,42 - 4,33 (m, 1 H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,90 - 3,79 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,65 - 2,55 (m, 1 H), 1,95 - 1,84 (m, 1 H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); 96,74 % de ee con TR de la HPLC quiral = 10,33 min (Método IV), [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +12,8 (c= 0,1, MeOH).
86	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	350,2	A: 8,235, 99,68 % B: 7,941, 99,65 %	RMN <sup>1</sup> H RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,05 (s a, 1 H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,35 - 8,25 (m, 2 H), 8,10 - 7,98 (m, 2 H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,35 - 6,27 (m, 2 H), 6,20 - 6,15 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,49 (td, J=7,7, 10,2 Hz, 1 H), 4,18 - 4,11 (m, 1 H), 3,89 - 3,80 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,63 - 2,55 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H); 97,96 % de ee con TR de la HPLC quiral = 14,11 min (Método IV), [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -16,4 (c= 0,1, MeOH).
87	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	368,2	A: 8,941, 99,16 % B: 8,444, 99,61 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,02 (s a, 1 H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,17 - 8,02 (m, 3 H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,17 - 6,09 (m, 2 H), 6,00 (td, J=2,2, 11,2 Hz, 1 H), 4,56 - 4,47 (m, 1 H), 4,18 - 4,09 (m, 1 H), 3,87 - 3,77 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,61 - 2,53 (m, 1 H), 1,93 - 1,80 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -112,551; 98,56 % de ee con TR de la HPLC quiral = 5,42 min (Método IV), [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +40,0 (c= 0,1, MeOH).
88	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	368,2	A: 8,945, 98,78 % B: 8,540, 98,28 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,04 (s a, 1 H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,32 - 8,24 (m, 2 H), 8,10 - 7,96 (m, 2 H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,17 - 6,09 (m, 2 H), 6,00 (td, J=2,0, 11,0 Hz, 1 H), 4,52 (td, J=8,0, 10,0 Hz, 1 H), 4,18 - 4,09 (m, 1 H), 3,88 - 3,77 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 1,93 - 1,81 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -112,551; 96,48 % de ee con TR de la HPLC quiral = 9,43 min (Método IV), [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -48,0 (c= 0,1, MeOH).

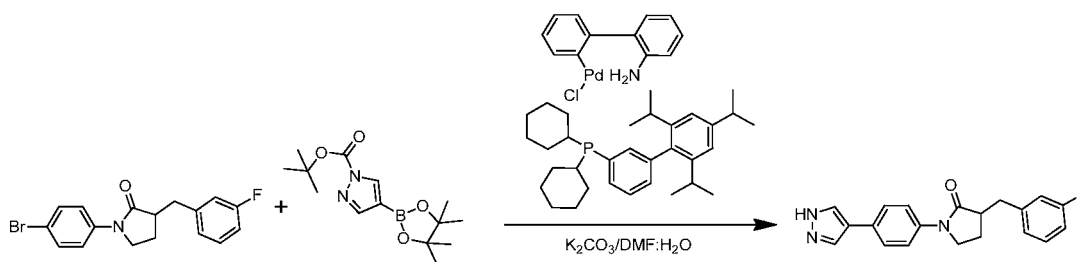


(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN
89	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 1)</p>	368,0	A: 9,216, 98,12 % B: 8,780, 98,25 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,03 (s a, 1 H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,34 - 8,26 (m, 2 H), 8,18 - 8,04 (m, 2 H), 6,89 (dt, J = 6,0, 8,3 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,48 (ddd, J = 1,0, 8,5, 11,0 Hz, 1 H), 5,66 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,55 (td, J = 8,0, 10,5 Hz, 1 H), 4,16 (t, J = 9,5 Hz, 1 H), 3,87 - 3,80 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,62 - 2,56 (m, 1 H), 2,11 - 1,99 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -132,939; 99,48 % de ee con TR de la HPLC quirál = 7,63 min (Método IV), [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = -16,0 (c = 0,1, MeOH).
90	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (Enantiómero 2)</p>	368,0	A: 9,196, 96,97 % B: 8,766, 97,33 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,04 (s a, 1 H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,34 - 8,24 (m, 2 H), 8,10 - 7,95 (m, 2 H), 6,93 - 6,85 (m, 1 H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,51 - 6,42 (m, 1 H), 5,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,60 - 4,50 (m, 1 H), 4,16 (t, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,86 - 3,81 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 2,12 - 1,99 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -132,939; 100 % de ee con TR de la HPLC quirál = 10,22 min (Método IV), [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = +10,0 (c = 0,1, MeOH).

**Ejemplo 91** (no de acuerdo con la invención)

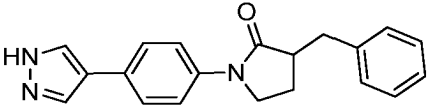
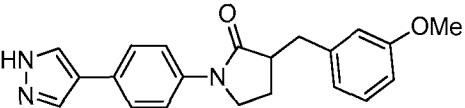
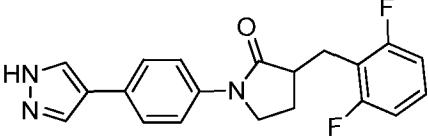
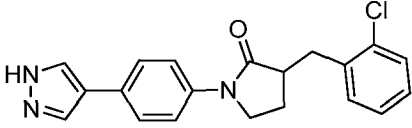
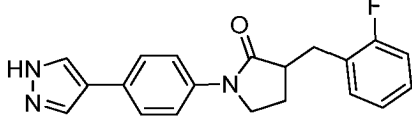
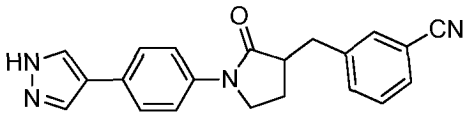
## 5 Preparación de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluorobencil)pirrolidin-2-ona



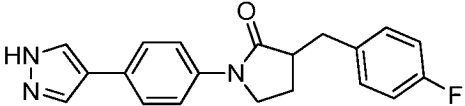
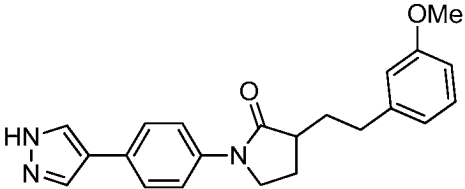
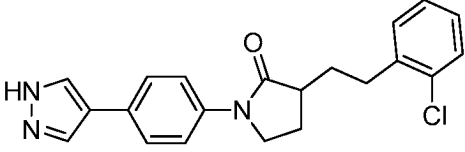
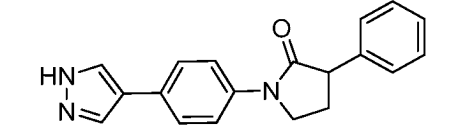
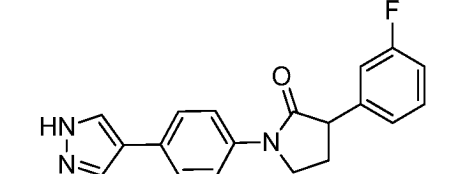
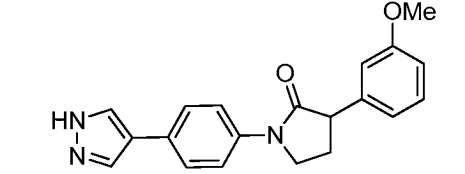
- 10 Una mezcla del intermedio 11 (100 mg, 0,287 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (253 mg, 0,862 mmol) y carbonato potásico (159 mg, 1,15 mmol) en DMF (10 ml) y agua (5 ml) se desgasificó con nitrógeno, después se añadió precatalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (22,6 mg, 0,029 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el ejemplo 91 (12,5 mg, 0,037 mmol, 13 % de rendimiento). EM(IEN) *m/z*: 336,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,88 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 7,68 - 7,56 (m, 4 H), 7,38 - 7,30 (m, 1 H), 7,18 - 7,10 (m, 2 H), 7,08 - 6,99 (m, 1 H), 3,81 - 3,63 (m, 2 H), 3,16 (dd, J = 4,5, 13,6 Hz, 1 H), 3,03 - 2,88 (m, 1 H), 2,80 - 2,69 (m, 1 H), 2,13 - 2,00 (m, 1 H), 1,83 - 1,70 (m, 1 H); Método de HPLC A: TR = 9,54 min, pureza del 99,50 %; Método de HPLC B: TR = 9,23 min, pureza del 99,31 %.

- 20 Los siguientes ejemplos en la tabla 7 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos usados para la síntesis del ejemplo 91 (los ejemplos 92-105 no son de acuerdo con la invención).

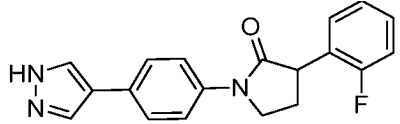
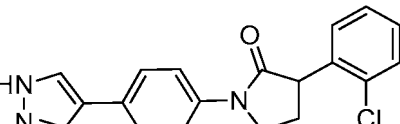
Tabla 7

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min); % de pureza	RMN
92	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-bencilpirrolidin-2-ona</p>	318,2	A: 9,54; 99,61 B: 8,90; 98,32	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,70 - 7,56 (m, 4 H), 7,36 - 7,17 (m, 5 H), 3,80 - 3,59 (m, 2 H), 3,13 (dd, J = 4,1, 13,5 Hz, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,79 - 2,64 (m, 1 H), 2,09 - 2,00 (m, 1 H), 1,83 - 1,73 (m, 1 H).
93	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)pirrolidin-2-ona</p>	348,2	A: 9,43; 99,91 B: 8,91; 99,45	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,88 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 7,68 - 7,56 (m, 4 H), 7,24 - 7,17 (m, 1 H), 6,86 - 6,81 (m, 2 H), 6,80 - 6,75 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,73 - 3,60 (m, 2 H), 3,13 (dd, J = 4,0, 13,6 Hz, 1 H), 2,98 - 2,86 (m, 1 H), 2,72 - 2,64 (m, 1 H), 2,12 - 2,01 (m, 1 H), 1,83 - 1,69 (m, 1 H).
94	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,6-difluorobencil)pirrolidin-2-ona</p>	354,2	A: 9,72; 99,42 B: 9,29; 99,67	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,69 - 7,58 (m, 4 H), 7,41 - 7,31 (m, 1 H), 7,14 - 7,06 (m, 2 H), 3,83 - 3,72 (m, 2 H), 3,21 - 3,14 (dd, J = 4,2, 9,4 Hz, 1 H), 2,88 - 2,82 (m, 1 H), 2,77 - 2,64 (m, 1 H), 2,16 - 2,07 (m, 1 H), 1,86 - 1,75 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,87 ppm.
95	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-clorobencil)pirrolidin-2-ona</p>	352,2	A: 10,05; 97,02 B: 9,90; 97,30	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,69 - 7,64 (m, 2 H), 7,64 - 7,58 (m, 2 H), 7,48 - 7,41 (m, 2 H), 7,35 - 7,24 (m, 2 H), 3,80 - 3,73 (m, 2 H), 3,36 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 3,06 - 2,94 (m, 1 H), 2,77 (dd, J = 10,2, 13,7 Hz, 1 H), 2,11 - 2,02 (m, 1 H), 1,89 - 1,74 (m, 1 H).
96	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluorobencil)pirrolidin-2-ona</p>	336,2	A: 9,57; 99,71 B: 9,14; 99,63	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,69 - 7,58 (m, 4 H), 7,39 (dt, J = 1,5, 7,7 Hz, 1 H), 7,33 - 7,26 (m, 1 H), 7,22 - 7,13 (m, 2 H), 3,80 - 3,69 (m, 2 H), 3,21 (dd, J = 4,1, 13,6 Hz, 1 H), 2,99 - 2,88 (m, 1 H), 2,70 (dd, J = 10,0, 13,7 Hz, 1 H), 2,15 - 2,03 (m, 1 H), 1,83 - 1,70 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,19 ppm.
97	 <p>3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)metil)benzonitrilo</p>	343,2	C: 1,93; 98,53 D: 1,96; 98,79	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,69 - 7,58 (m, 5 H), 7,57 - 7,50 (m, 1 H), 3,80 - 3,65 (m, 2 H), 3,24 - 3,15 (m, 1 H), 3,06 - 2,96 (m, 1 H), 2,85 - 2,74 (m, 1 H), (t, -2,01 (m, 1 H), 1,85 - 1,70 (m, 1 H).

(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min); % de pureza	RMN
98	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona</p>	336,2	E: 1,54; 95,84 F: 1,56; 95,21	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,68 - 7,55 (m, 4 H), 7,36 - 7,27 (m, 2 H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 3,81 - 3,60 (m, 2 H), 3,11 (dd, J = 4,4, 13,6 Hz, 1 H), 2,99 - 2,86 (m, 1 H), 2,78 - 2,65 (m, 1 H), 2,14 - 2,01 (m, 1 H), 1,85 - 1,69 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -117,35 ppm.
99	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-ona</p>	362,2	C: 2,27; 95,02 D: 2,30; 96,25	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 7,68 - 7,57 (m, 4 H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,87 - 6,81 (m, 2 H), 6,80 - 6,74 (m, 1 H), 3,83 - 3,76 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,75 - 2,64 (m, 2 H), 2,59 - 2,54 (m, 1 H), 2,37 - 2,27 (m, 1 H), 2,14 - 2,03 (m, 1 H), 1,85 - 1,76 (m, 1 H), 1,72 - 1,60 (m, 1 H).
100	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona</p>	366,2	C: 2,49; 91,07 D: 2,51; 91,53	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 7,68 - 7,63 (m, 2 H), 7,62 - 7,58 (m, 2 H), 7,46 - 7,39 (m, 2 H), 7,34 - 7,22 (m, 2 H), 3,84 - 3,77 (m, 2 H), 2,83 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,64 - 2,55 (m, 1 H), 2,40 - 2,30 (m, 1 H), 2,17 - 2,04 (m, 1 H), 1,89 - 1,79 (m, 1 H), 1,72 - 1,61 (m, 1 H).
101	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-fenilpirrolidin-2-ona</p>	304,2	A: 8,87; 95,35 B: 8,57; 93,77	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H), 8,20-7,80 (s a, 2 H), 7,72 - 7,60 (m, 4 H), 7,40 - 7,24 (m, 5 H), 3,94 (m, 3 H), 2,63 - 2,53 (m, 1 H), 2,26 - 2,15 (m, 1 H).
102	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona</p>	322,2	E: 1,35; 98,65 F: 1,39; 98,68	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,66 - 7,61 (m, 2 H), 7,46 - 7,37 (m, 1 H), 7,25 - 7,17 (m, 2 H), 7,16 - 7,09 (m, 1 H), 4,03 - 3,97 (t, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,96 - 3,91 (m, 2 H), 2,63 - 2,55 (m, 1 H), 2,30 - 2,18 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113,42 ppm.
103	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-ona</p>	334,2	C: 2,02; 94,0 D: 2,05; 94,12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,71 - 7,66 (m, 2 H), 7,65 - 7,60 (m, 2 H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,92 - 6,83 (m, 3 H), 3,97 - 3,88 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 2,27 - 2,14 (m, 1 H).

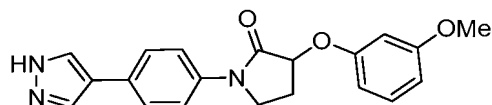
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min); % de pureza	RMN
104	 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona	322,2	C: 2,20; 97,04 D: 2,22; 94,78	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,71 - 7,60 (m, 4 H), 7,42 - 7,31 (m, 2 H), 7,25 - 7,17 (m, 2 H), 4,19 - 4,11 (m, 1 H), 3,99 - 3,90 (m, 2 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 2,24 - 2,11 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -117,42 ppm.
105	 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona	338,2	E: 1,51; 94,39 F: 1,52; 94,16	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,04 (s a, 2 H), 7,73 - 7,60 (m, 4 H), 7,52 - 7,46 (m, 1 H), 7,42 - 7,29 (m, 3 H), 4,32 (t, J = 9,66 Hz, 1 H), 4,04 - 3,84 (m, 2 H), 2,64 - 2,54 (m, 1 H), 2,22 - 2,10 (m, 1 H).

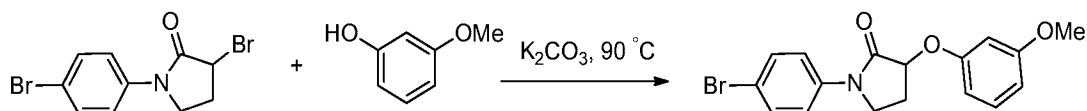
**Ejemplo 108** (no de acuerdo con la invención)

1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-2-ona, TFA

5

**Ejemplo 108A**

10 1-(4-bromofenil)-3-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-2-ona



15 Una mezcla del intermedio 1 (0,20 g, 0,627 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,130 g, 0,940 mmol) y 3-metoxifenol (0,389 g, 3,13 mmol) se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con el agua, NaOH al 10 %, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se disolvió en DCM (2 ml) y se precipitó añadiendo éter de petróleo. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el ejemplo 108A en forma de un sólido de color blanquecino (175 mg, 73 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 362,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,67 - 7,75 (m, 2 H) 7,56 - 7,64 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 6,61 - 6,68 (m, 2 H) 6,53 - 6,60 (m, 1 H) 5,24 (t, J=8,12 Hz, 1 H) 3,79 - 3,92 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 2,64 - 2,77 (m, 1 H) 2,07 (dc, J=12,55, 8,55 Hz, 1 H).

**Ejemplo 108:**

25



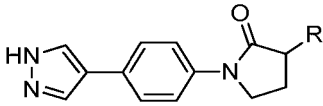
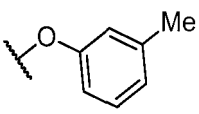
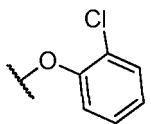
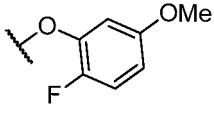
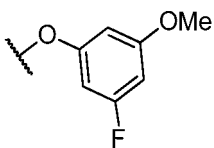
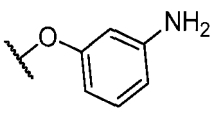
30 A una solución del ejemplo 108A (100 mg, 0,276 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg, 0,828 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y después se cargó con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (122 mg, 0,414 mmol) y precatalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (13,0 mg, 0,017 mmol). La mezcla se volvió a purgar con nitrógeno, después se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se purificó directamente por CLEM preparativa para proporcionar el ejemplo 108 (10 mg, 0,021 mmol, 7,8 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 350,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,31 (s, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 6,63 - 6,67 (m, 2 H) 6,54 - 6,59 (m, 1 H) 5,24 (t, J=7,97 Hz, 1 H) 3,80 - 3,93 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 2,68 - 2,75 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H); Método de HPLC C: TR = 2,34 min,

pureza del 99,3 %; Método de HPLC D: TR = 2,34 min, pureza del 99,4 %.

Los siguientes ejemplos en la tabla 8 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos usados para la síntesis del ejemplo 108 (los ejemplos 109-113 no son de acuerdo con la invención).

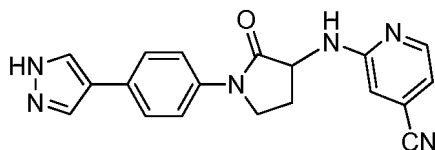
5

Tabla 8

					
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min); % de pureza	RMN
109		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(m-toliloxi)pirrolidin-2-ona	334,2	E: 1,50; 92,5 F: 1,53; 95,8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 8,31 (s, 2 H) 7,68 - 7,72 (m, 2 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 7,19 (t, J=7,87 Hz, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 2 H) 6,80 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 5,21 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 2 H) 2,69 - 2,75 (m, 1 H) 2,28 - 2,30 (s, 3 H) 2,05 - 2,10 (m, 1 H).
110		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-clorofenoxi)pirrolidin-2-ona	354,2	E: 1,51; 100 F: 1,54; 100	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,45 (dd, J=7,94, 1,54 Hz, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,01 (td, J=7,61, 1,54 Hz, 1 H) 5,35 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 3,81 - 3,96 (m, 2 H) 2,65 - 2,77 (m, 1 H) 2,16 (dc, J=12,53, 8,48 Hz, 1 H).
111		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)pirrolidin-2-ona	368,2	E: 1,42; 95,5 F: 1,43; 99,2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 4 H) 7,17 (dd, J=11,17, 8,97 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=7,15, 2,95 Hz, 1 H) 6,54 (dt, J=8,94, 3,18 Hz, 1 H) 5,33 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 3,81 - 3,96 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 2,66 - 2,77 (m, 1 H) 2,15 (dc, J=12,51, 8,50 Hz, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -144,499.
112		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)pirrolidin-2-ona	368,2	E: 1,49; 98,9 F: 1,49; 94,0	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,63 - 7,68 (m, 2 H) 6,57 (dt, J=10,93, 2,22 Hz, 1 H) 6,44 - 6,52 (m, 2 H) 5,30 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 3,80 - 3,95 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,70 - 2,77 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,157.
113		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-aminofenoxi)pirrolidin-2-ona, TFA	335,2	E: 0,73; 98,2 F: 1,06; 97,9	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,06 (s, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,27 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J=8,16, 2,13 Hz, 1 H) 6,79 (t, J=2,13 Hz, 1 H) 6,72 (dd, J=7,87, 1,29 Hz, 1 H) 5,22 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 2 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H) 2,09 (dc, J=12,70, 8,46 Hz, 1 H).

**Ejemplo 116**

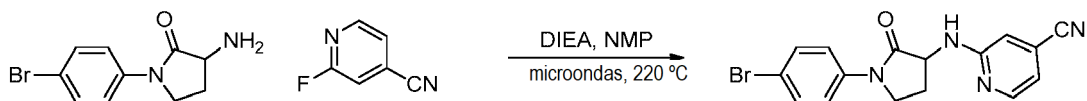
2-((1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)isonicotinonitrilo



5

**Ejemplo 116A**

2-((1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)isonicotinonitrilo

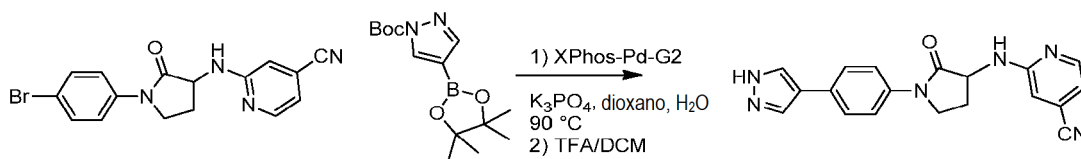


10

A una solución del intermedio 4, sal de TFA (50 mg, 0,135 mmol) en NMP (2 ml), se le añadió 2-fluoroisonicotinonitrilo (33,1 mg, 0,271 mmol) y DIEA (0,118 ml, 0,677 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 220 °C durante 30 min. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 116A (48 mg, 0,134 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 356,9; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  10,19 (s a, 1 H), 7,96 (dd,  $J = 6,2, 0,7$  Hz, 1 H), 7,58 - 7,46 (m, 4 H), 7,41 (s, 1 H), 6,90 (dd,  $J = 6,2, 1,5$  Hz, 1 H), 4,63 - 4,37 (m, 1 H), 4,03 - 3,80 (m, 2 H), 2,78 (dddd,  $J = 12,8, 8,8, 6,6, 2,6$  Hz, 1 H), 2,46 (dc,  $J = 13,0, 9,0$  Hz, 1 H).

15

20

**Ejemplo 116:**

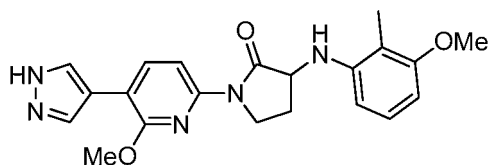
A una solución del ejemplo 116A (20 mg, 0,056 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (24,7 mg, 0,084 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (59,4 mg, 0,280 mmol) y precatalizador XPhos de 2ª generación (4,4 mg, 5,6  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se agitó en atmósfera de  $\text{N}_2$  a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó. El producto se disolvió en DCM (1,5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). Después de agitar a ta durante 30 min, el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 116 (15,7 mg, 0,043 mmol, 77 % de rendimiento). EM (IEN)  $m/z$ : 345,35; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,18 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1 H), 8,09 (s a, 2 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,66 - 7,60 (m, 2 H), 7,54 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,16 (s a, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,87 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1 H), 4,96 - 4,76 (m, 1 H), 3,95 - 3,76 (m, 2 H), 2,14 - 1,91 (m, 1 H); TR de HPLC = 1,08 min (Método E), TR de HPLC = 1,32 min (Método F).

25

30

**Ejemplo 117**

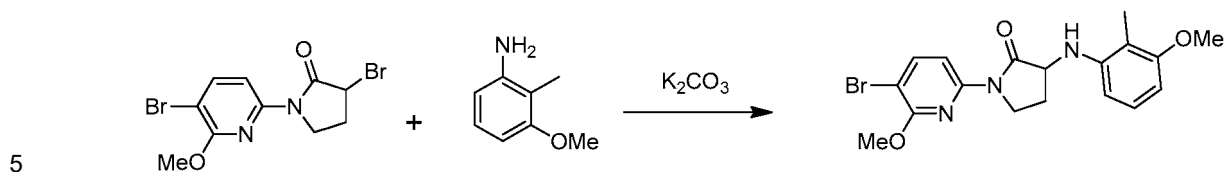
3-((3-metoxi-2-metilfenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona



40

**Ejemplo 117a**

Preparación de 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-((3-metoxi-2-metilfenil)amino)pirrolidin-2-ona



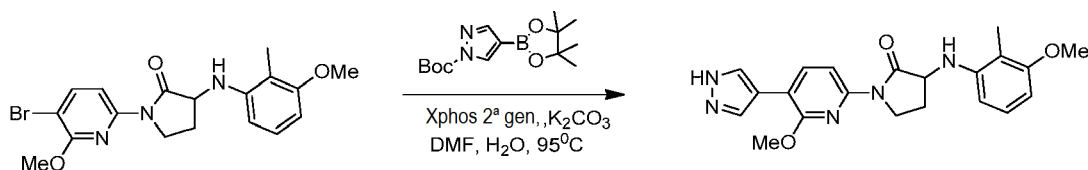
Una solución de 3-bromo-1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,143 mmol), 3-metoxi-2-metilfenilamina (98 mg, 0,714 mmol) y carbonato potásico (99 mg, 0,714 mmol) en THF (6 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 95 °C durante 24 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución 0,75 N de HCl (2 x 25 ml), agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-10 % en gradiente de hexano) para dar 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-((3-metoxi-2-metilfenil) amino)pirrolidin-2-ona (26 mg, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 406,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,03 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,97 (t, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,58 - 4,48 (m, 1 H), 4,23 - 4,13 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,88 - 3,78 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 2,04 - 1,93 (m, 4 H).

10

15

**Ejemplo 117:** Preparación de 3-((3-metoxi-2-metilfenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

20



Una solución de 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-((3-metoxi-2-metilfenil)amino)pirrolidin-2-ona (25 mg, 0,062 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (32,6 mg, 0,111 mmol) y carbonato potásico (29,8 mg, 0,215 mmol) en DMF (2 ml) y agua (1 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, después se añadió precatalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (7,26 mg, 9,23 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 3-((3-metoxi-2-metilfenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (12,7 mg, 52 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 394,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,93 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 8,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,99 (s a, 1 H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,98 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 5,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,56 - 4,47 (m, 1 H), 4,27 - 4,18 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,87 (dd, *J* = 10,5, 3,9 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,66 - 2,57 (m, 1 H), 2,06 - 1,94 (m, 4 H); HPLC: TR = 2,04 min, 99,5 % (Método E) y TR = 2,08 min, 99,5 % (Método F).

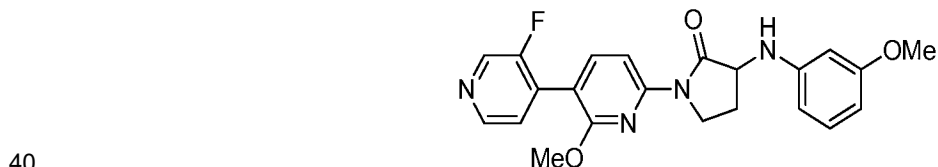
25

30

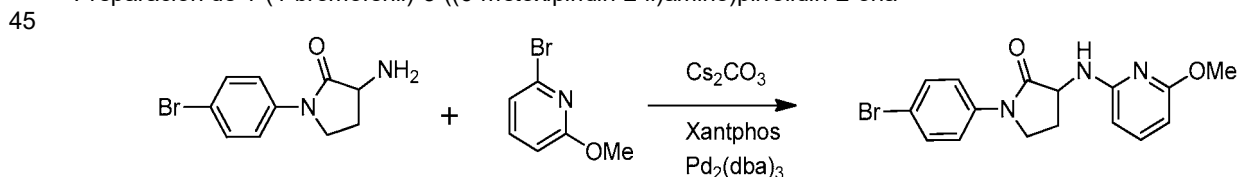
35

**Ejemplo 118**

1-(3'-fluoro-2-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

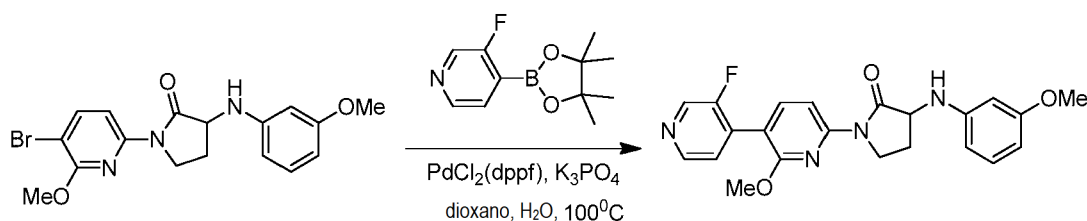
**Ejemplo 118a**

Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-((6-metoxipiridin-2-il)amino)pirrolidin-2-ona



Una solución de 3-amino-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (75 mg, 0,294 mmol), 2-bromo-6-metoxipiridina (111 mg, 0,588 mmol), carbonato de cesio (287 mg, 0,882 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (17,0 mg, 0,029 mmol) y aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y cloroformo (15,2 mg, 0,015 mmol) en NMP (3,5 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, después se agitó a 100 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10-20 % en hexano) para dar 1-(4-bromofenil)-3-((6-metoxipiridin-2-il)amino)pirrolidin-2-ona (24 mg, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 362,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,74 - 7,67 (m, 2 H), 7,61 - 7,53 (m, 2 H), 7,34 - 7,28 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 5,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,63 - 4,55 (m, 1 H), 3,86 - 3,78 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,32 - 3,23 (m, 1 H), 2,29 - 2,24 (m, 1 H).

**Ejemplo 118:** Preparación de 1-(3'-fluoro-2-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

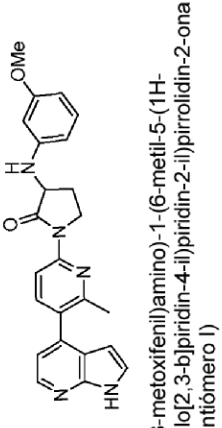
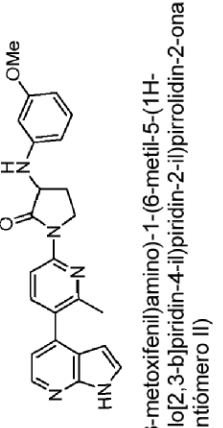
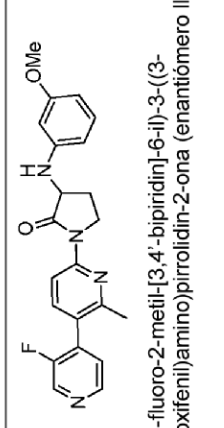


Una solución de 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,127 mmol), pinacol éster del ácido 3-fluoropiridin-4-borónico (42,6 mg, 0,191 mmol) y fosfato potásico tribásico (67,6 mg, 0,319 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,2 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, después se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,5 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h, después se enfrió a TA, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(3'-fluoro-2-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (27,6 mg, 53 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 409,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,48 (dd, *J* = 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,06 - 8,02 (m, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 6,4, 4,9 Hz, 1 H), 7,03 - 6,97 (m, 1 H), 6,36 - 6,28 (m, 2 H), 6,22 - 6,15 (m, 1 H), 5,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 4,58 - 4,47 (m, 1 H), 4,30 - 4,20 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,91 - 3,84 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,63 - 2,57 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm - 129,17; HPLC: TR = 1,82 min, 99,4 % (Método E) y TR = 1,74 min, 99,8 % (Método F).

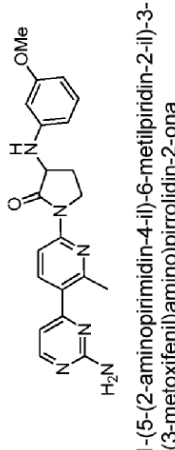
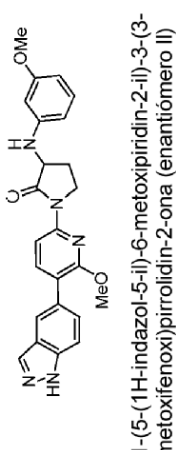
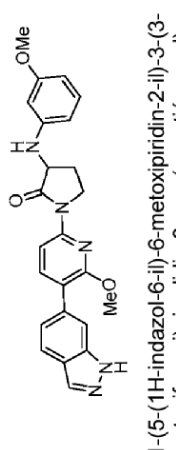
Los ejemplos siguientes en la tabla 9 se fabricaron usando el mismo procedimiento mostrado en los ejemplos 117 y 118.



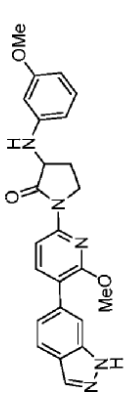
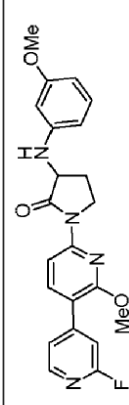
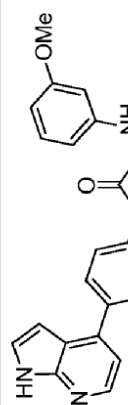
Tabla 9

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
119	 <p>3-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (enantiómero I)</p>	Enantiómero I	414,20	100 % ee (tr= 13,47 min); CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min; Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 22 °C, UV: 290 nm	I: 8,463, 99,576 % J: 6,883, 99,606 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm = 11,81 (s, 1 H), 8,31 - 8,27 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 - 7,49 (m, 1 H), 7,06 - 6,96 (m, 2 H), 6,37 - 6,30 (m, 2 H), 6,22 - 6,16 (m, 2 H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,55 - 4,46 (m, 1 H), 4,22 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,94 - 3,84 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +16,0 (c 0,05, MeOH).
120	 <p>3-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (enantiómero II)</p>	Enantiómero II	414,20	100 % ee (tr= 17,41 min); CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0121 g/min; Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 22 °C, UV: 245 nm.	I: 7,874, 96,155 % J: 8,323, 98,754 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm = 11,82 (s a, 1 H), 8,31 - 8,25 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,06 - 6,97 (m, 2 H), 6,36 - 6,29 (m, 2 H), 6,22 - 6,15 (m, 2 H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,55 - 4,43 (m, 1 H), 4,23 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,94 - 3,84 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,99 - 1,85 (m, 1 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -32,0 (c 0,05, MeOH).
121	 <p>1-(3'-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (enantiómero II)</p>	Enantiómero II	393,20	99,0544 % ee (tr = 6,61 min); CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 80 %, % de codisolvente: 20 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min; Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 19,5 °C, UV: 290 nm.	I: 15,643, 93,059 % J: 15,823, 91,338 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm = 8,71 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J=6,5, 5,0 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,36 - 6,28 (m, 2 H), 6,22 - 6,16 (m, 1 H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,55 - 4,45 (m, 1 H), 4,20 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,86 (td, J=10,4, 6,8 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,65 - 2,52 (m, 1 H), 2,39 - 2,30 (m, 3 H), 1,97 - 1,85 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm = -130,157; SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -36,0 (c 0,05, MeOH).

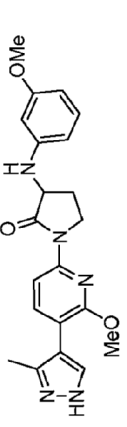
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
122	 <p>1-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	391,20	100 % ee (tr= 30,09 min), CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 22,6 °C, UV: 220 nm.	I: 6,235, 98,788 % J: 7,854, 99,105 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 8,31 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 6,35 - 6,28 (m, 2 H), 6,22 - 6,15 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,55 - 4,44 (m, 1 H), 4,20 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,85 (td, J=10,3, 7,0 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,61 - 2,55 (m, 4 H), 1,97-1,83 (m, 1 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -36,0 (c 0,05, MeOH).
123	 <p>1-(5-(1H-indazol-5-il)-6-metoxipiridin-2-il)-3-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-2-ona (enantiómero I)</p>	Enantiómero II	431,20	100 % ee (tr= 6,35 min), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 310 nm.	I: 18,717, 96,854 % J: 16,939, 95,001 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,12 (s a, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,91 - 7,87 (m, 1 H), 7,62 - 7,52 (m, 2 H), 7,23 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,70 - 6,65 (m, 2 H), 6,62-6,56 (m, 1 H), 5,36 (s, 1 H), 4,26 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,99 (s a, 4 H), 3,76 (s, 3 H), 2,76-2,70 (m, 1 H), 2,09 (dd, J=12,5, 8,5 Hz, 1 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -24,0 (c 0,05, MeOH).
124	 <p>1-(5-(1H-indazol-6-il)-6-metoxipiridin-2-il)-3-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-2-ona (enantiómero I)</p>	Enantiómero I	431,20	VII: 100 % ee (tr= 6,650 min)	I: 17,356, 99,805 % J: 17,932, 99,822 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,09 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,03 - 7,99 (m, 1 H), 7,96 - 7,92 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,26 - 7,20 (m, 1 H), 6,70-6,65 (m, 2 H), 6,61-6,57 (m, 1 H), 5,36 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,27 (ddd, J = 11,2, 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 4,01 - 3,92 (m, 4 H), 3,76 (s, 3 H), 2,78 - 2,69 (m, 1 H), 2,13 - 2,06 (m, 1 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +28,0 (c 0,05, MeOH).

(continuación)

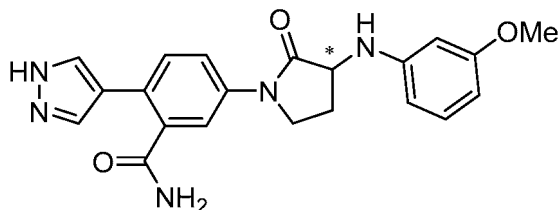
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
125	 <p>1-(5-(1H-indazol-6-yl)-6-metoxipiridin-2-yl)-3-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (enantiómero II)</p>	Enantiómero II	431,20	VII: 96,418 % ee (tr= 7,572 min)	I: 17,36, 99,733 % J: 17,95, 99,734 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,09 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,03 - 7,99 (m, 1 H), 7,96 - 7,91 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,27 - 7,20 (m, 1 H), 6,71 - 6,65 (m, 2 H), 6,62-6,57 (m, 1 H), 5,36 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,31-4,22 (m, 1 H), 4,00 - 3,92 (m, 4 H), 3,76 (s, 3 H), 2,78 - 2,70 (m, 1 H), 2,10 (dd, J=12,3, 8,8 Hz, 1 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> <sub>b</sub> = -24,0 (c 0,05, MeOH).
127	 <p>1-(2'-fluoro-2-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-yl)-3-(3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	409,2		E: 2,30, 96,77 % F: 2,35, 97,27 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,27 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,34 - 6,27 (m, 2 H), 6,18 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,58 - 4,48 (m, 1 H), 4,30 - 4,20 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,94 - 3,84 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,63-2,54 (m, 1 H), 1,97 - 1,86 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -69,14.
128	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-yl)piridin-2-yl)-3-(3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	430,1		E: 1,79, 99,38 % F: 1,48, 99,36 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,34 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,13 - 7,04 (m, 1 H), 6,68 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 6,43-6,36 (m, 2 H), 6,31 (dd, J=7,9, 2,3 Hz, 1 H), 4,50 (dd, J=10,3, 8,3 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,09 - 4,03 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 2,81-2,70 (m, 1 H), 2,10-1,96 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm -77,16.

(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
129	 <p>1-(6-metoxi-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	394,1		E: 1,79, 99,87 % F: 1,83, 99,89 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,58 (s a, 1 H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,85 - 7,50 (m, 2 H), 6,66 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,34 - 6,27 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,52 - 4,41 (m, 1 H), 4,26-4,15 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,90-3,81 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 2,23 1,96 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, (s a, 3 H) 1,93- 1,82 (m, 1 H).

**Ejemplo 130**

5-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzamida

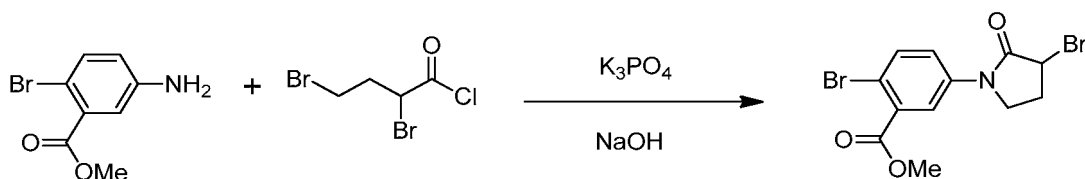


5

**Ejemplo 130a**

Preparación de 2-bromo-5-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo

10



A una solución de 5-amino-2-bromobenzoato de metilo (2,5 g, 10,9 mmol) y fosfato potásico tribásico (1,15 g, 5,43 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (3,45 g, 13,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C a 10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El aceite de color amarillo claro se recogió en DMF (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió carbonato potásico (6,01 g, 43,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 30-40 % en hexano) para dar 2-bromo-5-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (3,4 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 378,4 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,83 - 7,75 (m, 2 H), 4,93 (dd, J = 3,9, 7,2 Hz, 1 H), 4,00 - 3,91 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 2,83 - 2,71 (m, 1 H), 2,40 - 2,30 (m, 1 H).

15

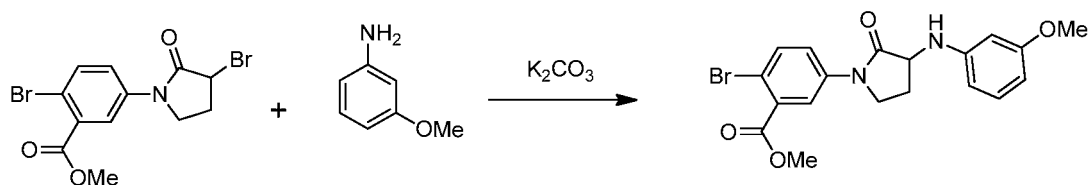
20

25

**Ejemplo 130b**

Preparación de 2-bromo-5-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo

30



35

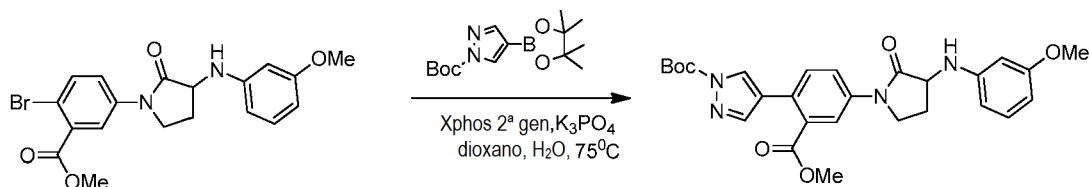
40

Una solución de 2-bromo-5-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (2,5 g, 6,63 mmol), 3-metoxianilina (2,04 g, 16,6 mmol) y carbonato potásico (2,75 g, 19,9 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 95 °C durante 15 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución 0,75 N de HCl (2 x 200 ml), agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 2-bromo-5-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (2,55 g, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z: 421,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,20 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,32 - 6,25 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 1,9, 8,0 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,46 - 4,35 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 - 3,78 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,57 - 2,53 (m, 1 H), 1,95 - 1,85 (m, 1 H).

**Ejemplo 130c**

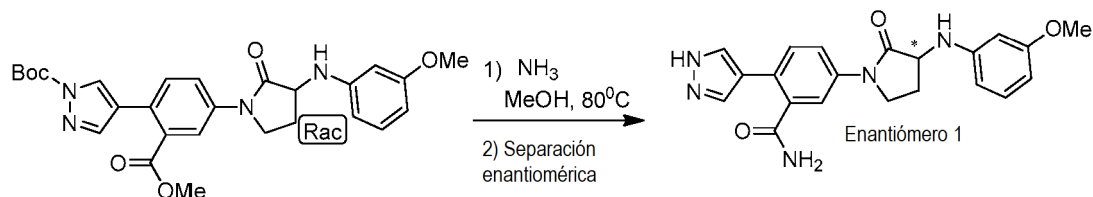
Preparación de 4-(2-(metoxicarbonil)-4-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



Una solución de 2-bromo-5-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (0,5 g, 1,19 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,526 g, 1,79 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,633 g, 2,98 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (0,056 g, 0,072 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se secaron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 50-60 % en hexano) para dar 4-(2-(metoxi-carbonil)-4-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,52 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 507,4 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,39 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,91 - 7,85 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,03 - 6,95 (m, 1 H), 6,34 - 6,27 (m, 2 H), 6,20 - 6,15 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,47 - 4,37 (m, 1 H), 3,92 - 3,83 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 2,62 - 2,55 (m, 1 H), 1,97 - 1,87 (m, 1 H), 1,60 (s, 9 H).

20

**Ejemplo 130**

25

Una solución de 4-(2-(metoxicarbonil)-4-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,395 mmol) en metanol (12 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente. La solución se enfrió a -50 °C y se añadió amoníaco en MeOH (4 ml, 0,395 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 42 h, después se enfrió a ta. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con metanol al 7-9 % en cloroformo) para dar 100 mg del producto en forma de racemato. Los enantiómeros se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos [CHIRALCEL® OD-H (250 x 21 mm), 5 μ, el codisolvente está al 45 % (DEA 0,25 % en metanol)] para proporcionar el enantiómero 1 (Ejemplo 130) (6,5 mg, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino; EM (IEN) m/z: 392,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,74 (s a, 1 H), 7,84 (s, 2 H), 7,77 - 7,66 (m, 3 H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,34 - 6,28 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 2,0, 7,7 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,43 - 4,35 (m, 1 H), 3,90 - 3,79 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,66 - 2,55 (m, 1 H), 1,97 - 1,84 (m, 1 H). TR de HPLC quiral = 4,79 min, pureza = 100 % (100 % ee).

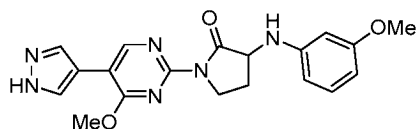
30

35

**Ejemplo 132**

40

1-(4-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

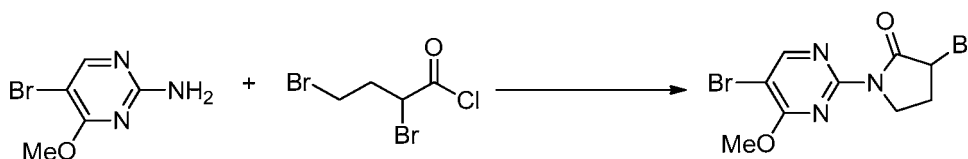


45

**Ejemplo 132a**

Preparación de 3-bromo-1-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)pirrolidin-2-ona

5



10

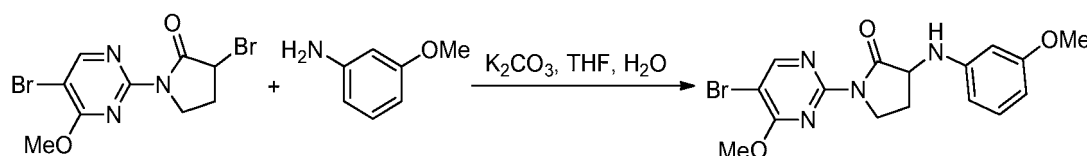
A una solución de 5-bromo-4-metoxipirimidin-2-amina (1,5 g, 7,35 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,13 ml, 8,09 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de 2,4-dibromobutanoilo (2,138 g, 8,09 mmol) durante 10 min. Se eliminó el baño frío y la masa de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,32 g, 9,56 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h, después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 3-bromo-1-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)pirrolidin-2-ona en bruto (350 mg) en forma de un semisólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 350,2 (M+H)<sup>+</sup>. El producto obtenido se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

**Ejemplo 132b**

Preparación de 1-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

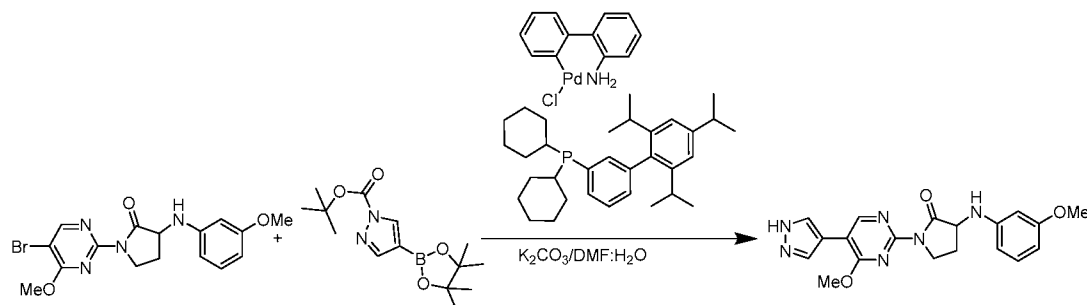
20



25

A la solución en agitación de 3-bromo-1-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)pirrolidin-2-ona (300 mg, 0,291 mmol) y 3-metoxianilina (143 mg, 1,16 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y agua (3 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (201 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h, después se enfrió a ta y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 1-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona en bruto (200 mg) en forma de un semisólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 393,1 (M+H)<sup>+</sup>. El producto se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

30

**Ejemplo 132:** Preparación de 1-(4-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

35

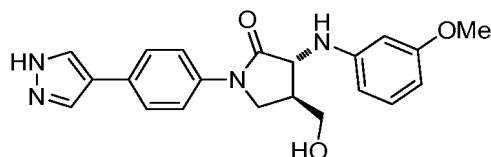
A una solución de 1-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (200 mg, 0,071 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,84 mg, 0,071 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,9 mg, 0,071 mmol) y precatalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (56,0 mg, 0,071 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, después se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Gradiente: B al 10-35 % durante 25 minutos y 5 minutos mantenido al 100 % de B; Flujo: 15 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para proporcionar 1-(4-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (6 mg, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 381,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,99 (s, 1 H) 8,76 - 8,84 (m, 1 H) 8,01 - 8,25 (m, 2 H) 6,95 - 7,03 (m, 1 H) 6,26 - 6,35 (m, 2 H) 6,14 - 6,20 (m, 1 H) 5,89 - 6,00 (m, 1 H) 4,38 - 4,47 (m, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 3,80 - 3,95 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H). TR de HPLC = 1,50 min,

45

100 % (Método E), 1,35 min, 95,8 % (Método F).

### Ejemplo 133

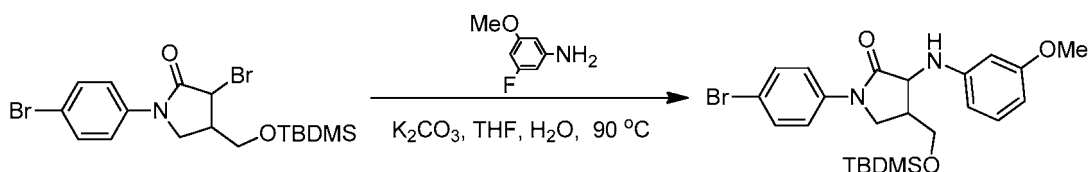
5 (3R,4S)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



### Ejemplo 133a

10

Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



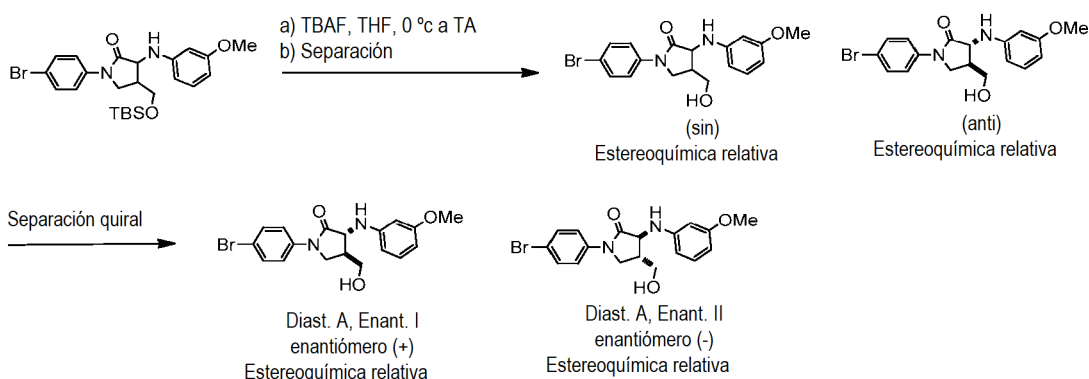
15 A una solución de 3-bromo-1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (0,720 g, 1,55 mmol) y 3-metoxianilina (0,522 ml, 4,66 mmol) en THF (25 ml) se le añadió carbonato potásico (0,644 g, 4,66 mmol) y agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 días en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El aceite resultante se disolvió en DCM y se precipitó añadiendo hexanos. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con hexano para obtener 1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (0,300 g, 0,590 mmol, 38 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 381,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,69 (d, *J*=9,04 Hz, 2 H) 7,59 (d, *J*=9,04 Hz, 2 H) 6,96 (t, *J*=8,28 Hz, 1 H) 6,22 - 6,30 (m, 2 H) 6,12 - 6,20 (m, 1 H) 6,03 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H) 4,24 (t, *J*=8,78 Hz, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 1 H) 3,80 (d, *J*=3,51 Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,61 (t, *J*=9,04 Hz, 1 H) 0,88 (s, 9 H) 0,05 (d, *J*=3,40 Hz, 6 H).

25

### Ejemplo 133b

Preparación de (3R,4S)-1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona y (3S,4R)-1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

30



35 A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (0,300 g, 0,593 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota solución 1,0 M de TBAF (1,780 ml, 1,780 mmol) en THF. Después se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar la mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa para proporcionar los diastereómeros sin y anti en la proporción de 95:5 (anti: sin).

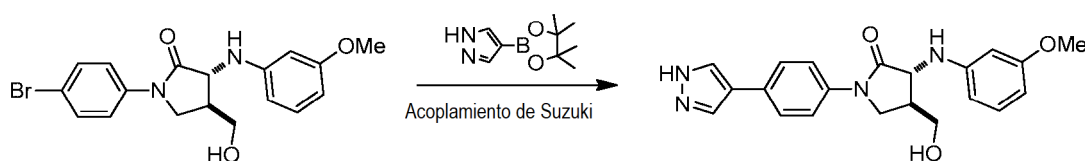
40

El diastereómero anti se sometió a separación quiral usando el método SFC quiral (columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, CO<sub>2</sub> al 60 %; 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH); 250 nm de UV; Caudal: 70 g/min; Temperatura: 35 °C; Enantiómero 1: TR = 6,50 y enantiómero 2: TR = 9,50).



Se obtuvieron enantiómeros separados en forma de fracciones, que se concentraron y se liofilizaron para obtener (3R,4S)-1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (0,070 g, 0,165 mmol, 27,7 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 393,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,71 - 7,65 (m, 2 H), 7,60 - 7,55 (m, 2 H), 6,99 - 6,92 (m, 1 H), 6,31 - 6,24 (m, 2 H), 6,18 - 6,12 (m, 1 H), 6,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,94 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,26 - 4,19 (m, 1 H), 3,90 - 3,82 (m, 1 H), 3,70 - 3,55 (m, 4 H); 100 % ee (TR: 5,85), determinado por análisis SFC quiral, Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH con codisolvente CO<sub>2</sub> al 40 %; [α]<sup>25,1D</sup> = +88,0 (c 0,05, DMSO) y (3S,4R)-1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (0,065 g, 0,130 mmol, 22 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 393,1 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,72 - 7,64 (m, 2 H), 7,62 - 7,53 (m, 2 H), 6,95 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,31 - 6,23 (m, 2 H), 6,18 - 6,11 (m, 1 H), 6,02 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,23 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,91 - 3,80 (m, 1 H), 3,71 - 3,53 (m, 4 H); 99 % ee (TR: 9,90), determinado por análisis SFC quiral, Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH con codisolvente CO<sub>2</sub> al 40 %; [α]<sup>25,1D</sup> = -92,0 (c 0,05, DMSO).

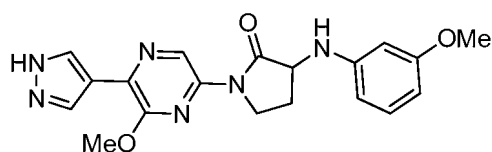
**Ejemplo 133:** Preparación de (3R,4S)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



A una solución de (3R,4S)-1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (0,060 g, 0,153 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió pinacol éster del ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (0,054 g, 0,184 mmol), fosfato potásico tribásico (0,065 g, 0,307 mmol) y agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (7,2 mg, 9,2 μmol) a la mezcla de reacción y se burbujeó de nuevo con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un producto gomoso que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (3R,4S)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (7,7 mg, 95 %). EM (IEN) m/z: 379,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,68 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=9,05 Hz, 2 H) 6,95 (t, J=7,95 Hz, 1 H) 6,25 - 6,31 (m, 2 H) 6,14 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 6,00 (d, J=8,56 Hz, 1 H) 4,93 (t, J=4,89 Hz, 1 H) 4,22 (t, J=8,93 Hz, 1 H) 3,87 (t, J=9,05 Hz, 1 H) 3,65 - 3,69 (m, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,55 - 3,65 (m, 2 H); 100 % ee (TR: 4,03), determinado por análisis SFC quiral, Columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH con codisolvente CO<sub>2</sub> al 40 %; [α]<sup>25,1D</sup> = +27,2 (c 0,05, DMSO).

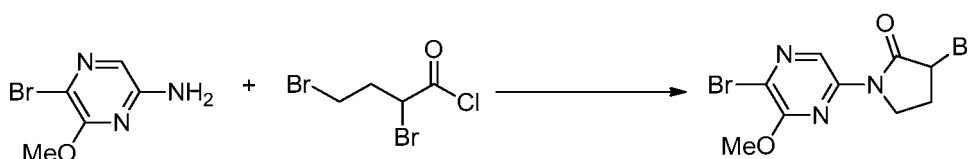
### Ejemplo 134

1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



### Ejemplo 134a

Preparación de 3-bromo-1-(5-bromo-6-metoxipirazin-2-il)pirrolidin-2-ona

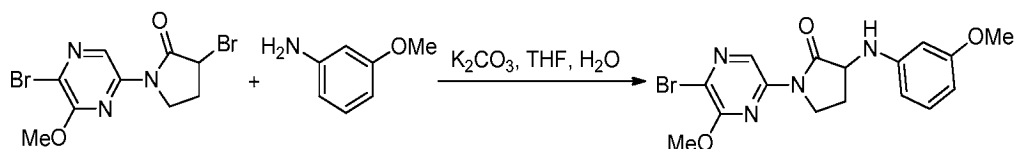


A una solución en agitación de 5-bromo-6-metoxipirazin-2-amina (300 mg, 1,47 mmol) y Et<sub>3</sub>N (266 μl, 1,91 mmol) en THF (2 ml) a -10 °C, se le añadió gota a gota cloruro de 2,4-dibromobutirilo (233 μl, 1,76 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió NaH (176 mg, 4,41 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, después se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 3-bromo-1-(5-bromo-6-metoxipirazin-2-il)pirrolidin-2-ona (100 mg, 19 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color rojo,

que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 351,9 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 134b

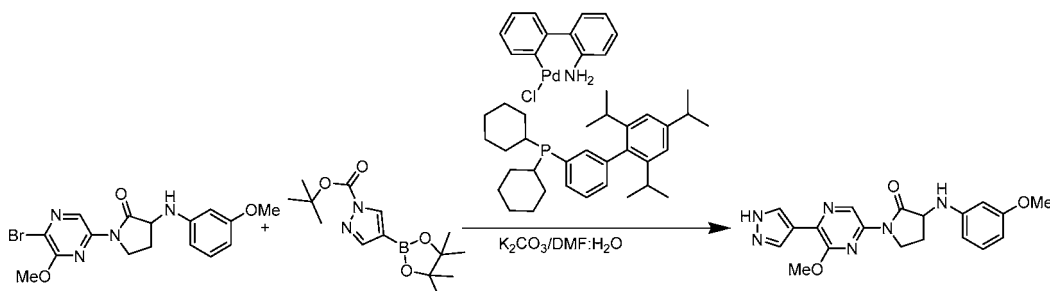
5 Preparación de 1-(5-bromo-6-metoxipirazin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



10 A una solución en agitación de 3-bromo-1-(5-bromo-6-metoxipirazin-2-il)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,285 mmol) y 3-metoxianilina (140 mg, 1,14 mmol) en una mezcla de THF (2 ml) y agua (2 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (197 mg, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(5-bromo-6-metoxipirazin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (100 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 EM (IEN) m/z: 395,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 134:** Preparación de 1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



20 Una solución de 1-(5-bromo-6-metoxipirazin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,254 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (82 mg, 0,28 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105 mg, 0,763 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,5 ml) se burbujeó con Ar durante 5 min. Se añadió precatalizador de XPhos de 2<sup>a</sup> generación (20,0 mg, 0,025 mmol), después se calentó la mezcla a 95 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (37,2 mg, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z: 381,2 (M+H)<sup>+</sup>;

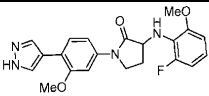
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,15 (s a, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,00 (t, J=8,07 Hz, 1 H) 6,28 - 6,36 (m, 2 H) 6,19 (dd, J=8,44, 2,08 Hz, 1 H) 6,01 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 4,48 - 4,59 (m, 1 H) 4,16 (t, J=9,05 Hz, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,85 (td, J=10,33, 6,72 Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 2,61 (dd, J=12,72, 6,36 Hz, 1 H) 1,88 - 2,03 (m, 1 H). TR de HPLC = 1,47 min, 99,0 % (Método E), 1,67 min, 100 % (Método F).

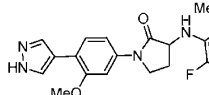
30

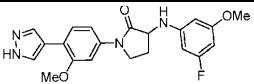
Los siguientes ejemplos en la tabla 10 se fabricaron usando los mismos procedimientos que se muestran en los ejemplos 130-134 (los ejemplos 225; 228-230; 273-278; 280-296 y 327 no son de acuerdo con la invención).

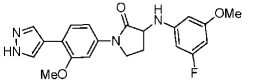
35

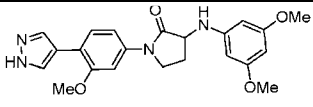
Tabla 10

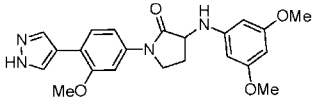
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
135	 <p>3-((2-fluoro-6-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	396,90	100 % ee (tr 6,94), CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 25,2 °C, UV: 266 nm.	I: 9,61, 98,47 % J: 8,93, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,86 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 7,65 - 7,59 (m, 2 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,79 - 6,67 (m, 3 H), 4,94 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1 H), 4,47 (dt, 1=10,5, 8,0 Hz, 1 H), 3,87 - 3,75 (m, 8 H), 2,59-2,54 (m, 1 H), 2,13 - 2,00 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -129,745; SOR: [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = +24,0 (c 0,05, DMSO).

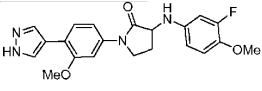
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
136	 <p>3-((2-fluoro-6-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	397,00	96,76 % ee (tr 8,81), CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 25,7 °C, UV: 266 nm.	I: 9,60, 98,18 % J: 8,95, 99,12 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,84 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 2 H), 7,66 - 7,56 (m, 2 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,80 - 6,67 (m, 3 H), 4,94 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1 H), 4,48 (dt, 1=10,9, 8,1 Hz, 1 H), 3,92 - 3,75 (m, 8 H), 2,61-2,58 (m, 1 H), 2,13 - 1,99 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -129,745; SOR: [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = -44,0 (c 0,05, DMSO).

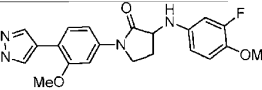
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
137	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	396,90	100 % ee (tr 5,27), CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 25,5 °C, UV: 268 nm.	I: 9,62, 99,33 % J: 9,03, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,85 (s a, 1 H), 8,03 (s a, 2 H), 7,71 - 7,56 (m, 2 H), 7,18 (dd, 1=8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 6,19 - 6,07 (m, 2 H), 6,00 (dt, 1=11,2, 2,2 Hz, 1 H), 4,43 (dt, 1=9,8, 7,9 Hz, 1 H), 3,94 - 3,77 (m, 5 H), 3,69 (s, 3 H), 2,71 - 2,56 (m, 1 H), 1,97 - 1,74 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -112,564; SOR: [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = +36,0 (c 0,05, DMSO).

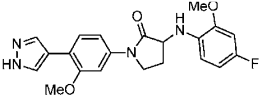
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
138	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	397,20	98,74 % ee (tr 10,52), CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 25,8 °C, UV: 268 nm.	I: 9,53, 98,2 % J: 9,02, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,70 (s a, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 7,66 - 7,58 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,18 - 6,09 (m, 2 H), 6,00 (dt, J = 11,0, 2,3 Hz, 1 H), 4,43 (dt, J = 9,9, 7,8 Hz, 1 H), 3,92 - 3,78 (m, 5 H), 3,69 (s, 3 H), 2,70 - 2,55 (m, 1 H), 2,01 - 1,79 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -112,565; SOR: [α] <sup>24,7</sup> <sub>D</sub> = -48,0 (c 0,05, DMSO).

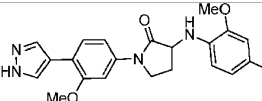
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
139	 <p>3-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	409,00	99,0868 % ee (tr 8,35), CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1)), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 99 bares (9900 kPa), Temperatura: 24,7 °C, UV: 269 nm.	I: 8,75, 96,8 % J: 8,82, 97,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,86 (s a, 1 H), 8,08 (s a, 2 H), 7,66 - 7,58 (m, 2 H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 5,97 - 5,90 (m, 3 H), 5,79 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,43 - 4,32 (m, 1 H), 3,91 - 3,81 (m, 5 H), 3,67 (s, 6 H), 2,70 - 2,54 (m, 1 H), 1,95 - 1,82 (m, 1 H); SOR: [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +16,0 (c 0,05, DMSO).

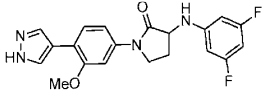
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
140	 <p>3-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	409,10	95,621 % ee (tr 10,49), CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1)), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,9 °C, UV: 269 nm.	I: 8,74, 97,4 % J: 8,83, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,03 (s, 2 H), 7,67 - 7,60 (m, 2 H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 5,98 - 5,90 (m, 3 H), 5,81 - 5,75 (m, 1 H), 4,43 - 4,34 (m, 1 H), 3,95 - 3,80 (m, 5 H), 3,67 (s, 6 H), 2,60 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 1,95 - 1,82 (m, 1 H); SOR: [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -36,0 (c 0,05, DMSO).

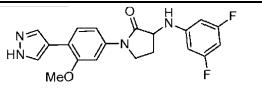
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
141	 <p>3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	397,10	100 % ee (tr 11,28), WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1)), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión : 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24 °C, UV: 275 nm.	I: 8,74, 96,2 % J: 9,64, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,86 (s a, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 8,00 - 7,88 (m, 1 H), 7,66 - 7,56 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,97 - 6,89 (m, 1 H), 6,63 (dd, J = 14,1, 2,5 Hz, 1 H), 6,47 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1 H), 5,85 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,33 (dt, J = 9,5, 7,5 Hz, 1 H), 3,94 - 3,78 (m, 5 H), 3,72 (s, 3 H), 2,61 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1 H), 1,93 - 1,77 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm - 134,266; SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +52,0 (c 0,05, DMSO).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
142	 <p>3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	396,90	99,2688 % ee (tr 19,40), WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en IPA:CAN (1:1)), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 99 bares (9900 kPa), Temperatura: 24 °C, UV: 275 nm.	I: 8,79, 97,0 % J: 8,65, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,85 (s a, 1 H), 8,03 (s a, 2 H), 7,68 - 7,56 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,98 - 6,87 (m, 1 H), 6,63 (dd, J = 14,1, 2,5 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,33 (dd, J = 17,6, 8,0 Hz, 1 H), 3,90 - 3,78 (m, 5 H), 3,72 (s, 3 H), 2,72 - 2,55 (m, 1 H), 1,94 - 1,78 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm - 134,264; SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -56,0 (c 0,05, DMSO).

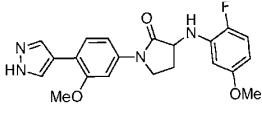
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
143	 <p>3-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	396,90	100 % ee (tr 5,41), Columna: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 103 bares (10300 kPa), Temperatura: 24 °C, UV: 267 nm.	I: 8,79, 96,1 % J: 8,92, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm= 12,79 (s a, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 7,67 - 7,57 (m, 2 H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,72 - 6,57 (m, 2 H), 4,99 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,27 (ddd, J = 10,5, 8,0, 5,0 Hz, 1 H), 3,94 - 3,85 (m, 5 H), 3,84 (s, 3 H), 2,76 - 2,64 (m, 1 H), 2,02 - 1,87 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -125,956; SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +8,0 (c 0,05, DMSO).

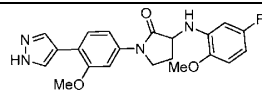
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
144	 <p>3-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	397,10	94,7824 % ee (tr 6,79), CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,9 °C, UV: 267 nm.	I: 9,62, 94,8 % J: 9,28, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm= 12,76 (s a, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 7,67 - 7,59 (m, 2 H), 7,22 - 7,16 (m, 1 H), 6,82 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,73 - 6,58 (m, 2 H), 4,99 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,27 (ddd, J = 10,3, 8,0, 5,3 Hz, 1 H), 3,94 - 3,85 (m, 5 H), 3,84 (s, 3 H), 2,76 - 2,63 (m, 1 H), 2,03 - 1,87 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -125,958; SOR: [α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = -20,0 (c 0,05, DMSO).

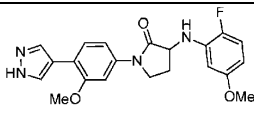
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
145	 <p>3-((3,5-difluorofenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	385,10	100 % ee (tr 6,31), Columna: WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1)), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10100 kPa), Temperatura: 23,7 °C, UV: 274 nm.	I: 9,79, 94,7 % J: 9,33, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm= 12,86 (s a, 1 H), 8,20 - 7,86 (m, 2 H), 7,67 - 7,55 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,39 (dd, 1=10,8, 2,3 Hz, 2 H), 6,28 (tt, 1=9,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,48 (dt, 1=9,8, 7,9 Hz, 1 H), 3,94 - 3,70 (m, 5 H), 2,70 - 2,57 (m, 1 H), 1,96 - 1,81 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):δ ppm-110,944; SOR:[α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = +76,0 (c 0,05, DMSO).

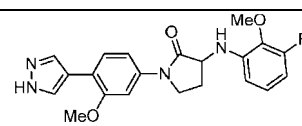
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
146	 <p>3-((3,5-difluorofenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	97,4364 % de ee (tr 8,0), WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1)), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 97 bares (9700 kPa), Temperatura: 23,8 °C, UV: 274 nm.	I: 9,79, 95,1 % J: 9,40, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm= 12,80 (s a, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 7,67 - 7,57 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,39 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 2 H), 6,28 (tt, J=9,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,48 (dt, J = 10,0, 7,8 Hz, 1 H), 3,93 - 3,78 (m, 5 H), 2,70 - 2,56 (m, 1 H), 1,97 - 1,79 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):δ ppm-110,944; SOR:[α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -112,00 (c 0,05, DMSO).

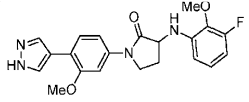


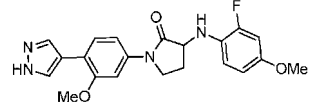
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
147	 <p>3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	397,20	100 % de ee (tr 6,53), Columna: WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,1 °C, UV: 272 nm.	I: 9,39, 98,6 % J: 8,89, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,85 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 7,67 - 7,57 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 1 H), 6,13 (dt, J = 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 5,76 - 5,58 (m, 1 H), 4,59 - 4,43 (m, 1 H), 3,95 - 3,78 (m, 5 H), 3,68 (s, 3 H), 2,63 - 2,53 (m, 1 H), 2,17 - 1,94 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -144,171; SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +72,0 (c 0,05, MeOH).

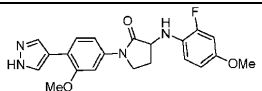
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
148	 <p>3-((5-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	397,20	100 % de ee (tr 5,78), CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10100 kPa), Temperatura: 24,3 °C, UV: 271 nm.	I: 9,77, 98,3 % J: 9,26, 98,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,85 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 7,68 - 7,57 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1 H), 6,36 (td, J = 8,7, 3,0 Hz, 1 H), 5,42 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,47 - 4,29 (m, 1 H), 3,93 - 3,82 (m, 5 H), 3,80 (s, 3 H), 2,74 - 2,62 (m, 1 H), 2,08 - 1,92 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -122,075; SOR: [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = +4,0 (c 0,05, MeOH).

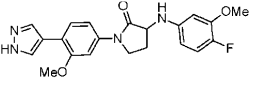
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
149	 <p>3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	397,20	100 % de ee (tr 12,44), Columna: WHELK-OL® (R,R) (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,1 °C, UV: 272 nm.	I: 9,39, 96,0 % J: 8,87, 95,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,85 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,95 (s a, 1 H), 7,74 - 7,51 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1 H), 6,47 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 1 H), 6,14 (dt, J = 8,8, 3,3 Hz, 1 H), 5,72 - 5,59 (m, 1 H), 4,58 - 4,46 (m, 1 H), 3,98 - 3,79 (m, 5 H), 3,69 (s, 3 H), 2,63 - 2,56 (m, 1 H), 2,15 - 1,99 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -144,176; SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -72,0 (c 0,05, MeOH).

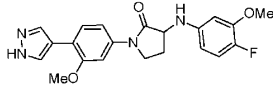
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
150	 <p>3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	397,20	100 % de ee (tr 8,23), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,3 °C, UV: 269 nm.	I: 9,71, 98,9 % J: 8,860, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,84 (s a, 1 H), 8,18 - 7,86 (m, 2 H), 7,68 - 7,57 (m, 2 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,89 (td, J=8,2, 6,1 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,48 (ddd, J = 11,0, 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 5,59 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,44 (dt, J= 10,1, 7,7 Hz, 1 H), 3,94 - 3,82 (m, 5 H), 3,80 (d, J = 0,8 Hz, 3 H), 2,72 - 2,56 (m, 1 H), 2,14 - 1,96 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -132,938; SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -8,0 (c 0,05, MeOH).

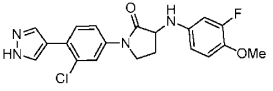
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
151	 <p>3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	396,90	95,764 % de ee (tr 10,11), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,4 °C, UV: 269 nm.	I: 9,73, 88,9 % J: 9,16, 92,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,77 (s a, 1 H), 8,02 (s, 2 H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 6,89 (td, J=8,3, 6,3 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,48 (ddd, J = 11,0, 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 5,59 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,48 - 4,39 (m, 1 H), 3,96 - 3,83 (m, 5 H), 3,80 (d, J = 0,8 Hz, 3 H), 2,65 - 2,58 (m, 1 H), 2,12 - 1,93 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -132,939; SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +8,0 (c 0,05, MeOH).

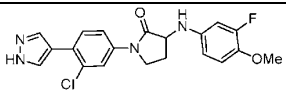
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
152	 <p>3-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	397,20	99,0304 % de ee (tr 4,26), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 99 bares (9900 kPa), Temperatura: 23,5 °C, UV: 269 nm.	I: 9,17, 96,1 % J: 9,44, 96,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,85 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 2 H), 7,62 (dd, J = 5,3, 3,3 Hz, 2 H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,92 - 6,83 (m, 1 H), 6,78 (dd, J = 13,3, 2,8 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 5,16 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,43 - 4,29 (m, 1 H), 3,92 - 3,77 (m, 5 H), 3,68 (s, 3 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 2,10 - 1,94 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -131,065; SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +28,0 (c 0,05, DMSO).

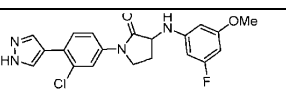
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
153	 <p>3-((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	397,20	98,0254 % de ee (tr 5,73), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 99 bares (9900 kPa), Temperatura: 23,3 °C, UV: 269 nm.	I: 9,17, 95,1 % J: 9,74, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,81 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 2 H), 7,62 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 2 H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,92 - 6,83 (m, 1 H), 6,78 (dd, J = 13,3, 2,8 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1 H), 5,16 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,41 - 4,31 (m, 1 H), 3,92 - 3,78 (m, 5 H), 3,68 (s, 3 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 2,09 - 1,94 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -131,067; SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -64,0 (c 0,05, DMSO).

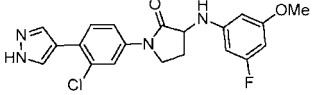
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
154	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	397,20	100 % de ee (tr 10,23), Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,3 °C, UV: 269 nm.	I: 8,90, 91,3 % J: 8,32, 93,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 8,02 (s, 2 H), 7,68 - 7,55 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,21 (dt, J = 8,7, 3,0 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,44 - 4,30 (m, 1 H), 3,93 - 3,81 (m, 5 H), 3,80 - 3,73 (m, 3 H), 2,61 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 1,97 - 1,76 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -150,858; SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +16,0 (c 0,05, DMSO).

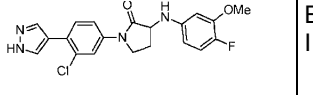
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
155	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	397,20	88,8136 % de ee (tr 12,26), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,3 °C, UV: 269 nm.	I: 8,90, 89,9 % J: 8,26, 94,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 8,02 (s, 2 H), 7,67 - 7,53 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,21 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,44 - 4,30 (m, 1 H), 3,95 - 3,81 (m, 5 H), 3,77 (s, 3 H), 2,62 (s a, 1 H), 2,00 - 1,79 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -150,856; SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -20,0 (c 0,05, DMSO).

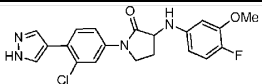
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
156	 <p>1-(3-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	401,00	99,0504 % de ee (tr 8,72), CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 269 nm.	I: 9,54, 97,0 % J: 9,07, 96,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,14 - 12,95 (m, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 8,01 - 7,93 (m, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 6,98 - 6,87 (m, 1 H), 6,62 (dd, J = 14,1, 2,5 Hz, 1 H), 6,51 - 6,41 (m, 1 H), 5,84 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,40 - 4,27 (m, 1 H), 3,92 - 3,76 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,65 - 2,53 (m, 1 H), 1,98 - 1,81 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -134,223; SOR: [α] <sup>24,7</sup> <sub>D</sub> = -36,0 (c 0,05, MeOH).

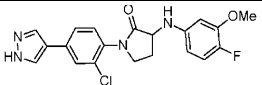
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
157	 <p>1-(3-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	399,00	88,3946 % de ee (tr 9,36), CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 270 nm.	I: 9,40, 95,5 % J: 9,28, 94,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,07 (s a, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 7,98 - 7,94 (m, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 6,97 - 6,89 (m, 1 H), 6,62 (dd, J = 14,1, 2,5 Hz, 1 H), 6,52 - 6,43 (m, 1 H), 5,84 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,39 - 4,30 (m, 1 H), 3,91 - 3,76 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 1,95 - 1,82 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -134,223; SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +20,0 (c 0,05, MeOH).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
158	 <p>1-(3-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	401,00	99,5806 % ee (tr 8,81), CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 269 nm.	I: 10,24, 96,8 % J: 9,98, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,06 (s a, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 7,97 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 6,81 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,70 - 6,57 (m, 2 H), 5,01 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,35 - 4,26 (m, 1 H), 3,91 - 3,79 (m, 5 H), 2,64 - 2,54 (m, 1 H), 2,04 - 1,88 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -125,986; SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -12,0 (c 0,05, MeOH).

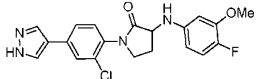
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
159	 <p>1-(3-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	401,00	99,2354 % de ee (tr 12), CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 269 nm.	I: 10,33, 95,1 % J: 9,77, 96,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,07 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 8,00 - 7,96 (m, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,65 (d, J = 1,0 Hz, 2 H), 6,81 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,72 - 6,56 (m, 2 H), 5,01 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,36 - 4,25 (m, 1 H), 3,91 - 3,78 (m, 5 H), 2,63-2,54 (m, 1 H), 2,04 - 1,88 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm - 125,986; SOR: [α] <sup>24,7</sup> <sub>D</sub> = +16,0 (c 0,05, MeOH).

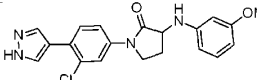
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
160	 <p>1-(3-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	401,00	100 % de ee (tr 11,49), CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 270 nm.	I: 9,74, 99,1 % J: 9,20, 99,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,34 (s a, 1 H), 8,43 (s a, 1 H), 8,23 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 7,18 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,46 (dt, J = 8,6, 3,2 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,65 (dt, J = 9,5, 7,8 Hz, 1 H), 4,17 - 3,98 (m, 5 H), 2,91 - 2,82 (m, 1 H), 2,22 - 2,07 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm - 150,815; SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -44,0 (c 0,05, DMSO).

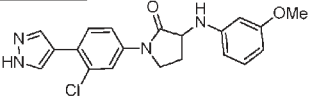
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
161	 <p>1-(3-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	401,00	98,0722 % de ee (tr 13,82), CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 270 nm.	I: 9,74, 99,1 % J: 9,20, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,33 (s a, 1 H), 8,43 (s a, 1 H), 8,23 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 7,18 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,46 (dt, J = 8,7, 3,1 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,65 (dt, J = 9,7, 7,6 Hz, 1 H), 4,18 - 4,00 (m, 5 H), 2,91 - 2,81 (m, 1 H), 2,21 - 2,08 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -150,815.

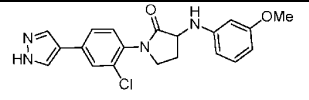
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
162	 <p>1-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	401,20	100 % de ee (tr 6,69), CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 260 nm.	I: 9,24, 99,9 % J: 8,82, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,05 (s a, 1 H), 8,32 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,72 - 7,63 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,23 (dt, J = 8,7, 3,2 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,81 - 3,61 (m, 5 H), 2,71 - 2,58 (m, 1 H), 2,04 - 1,90 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -150,819; SOR: [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -60,0 (c 0,05, DMSO).

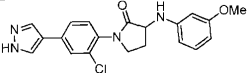


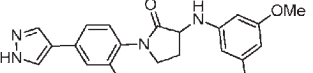
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
163	 <p>1-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	401,20	99,2868 % de ee (tr 11,2), CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 260 nm.	I: 9,24, 99,7 % J: 8,82, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,05 (s a, 1 H), 8,32 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,23 (dt, J = 8,7, 3,2 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,35 - 4,22 (m, 1 H), 3,82 - 3,58 (m, 5 H), 2,75 - 2,55 (m, 1 H), 2,06 - 1,86 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm - 150,819; SOR: [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +40,0 (c 0,05, DMSO).

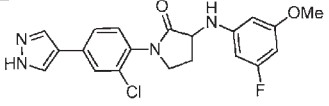
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
164	 <p>1-(3-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	383,20	100 % de ee (tr 7,27), CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 270 nm.	I: 9,80, 96,1 % J: 9,17, 94,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,06 (s, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,97 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 7,03 - 6,95 (m, 1 H), 6,34 - 6,25 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,45 - 4,34 (m, 1 H), 3,93 - 3,77 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,60 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 1,98 - 1,85 (m, 1 H); SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = - 68,0 (c 0,05, DMSO).

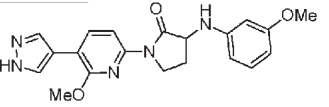
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
165	 <p>1-(3-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	383,20	94,1896 % de ee (tr 8,97), CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 270 nm.	I: 9,81, 97,7 % J: 9,18, 96,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,07 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,97 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,71 - 7,61 (m, 2 H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,34 - 6,27 (m, 2 H), 6,22 - 6,15 (m, 1 H), 5,94 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,46 - 4,35 (m, 1 H), 3,93 - 3,77 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 1,98 - 1,78 (m, 1 H); SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +48,0 (c 0,05, DMSO).

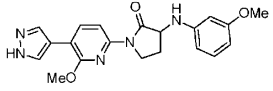
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
166	 <p>1-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	383,20	100 % de ee (tr 10,00 min), CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 260 nm.	I: 9,27, 99,2 % J: 8,75, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,31 (s a, 1 H), 8,57 (s a, 1 H), 8,28 (s a, 1 H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,63 - 6,55 (m, 2 H), 6,43 (ddd, J = 8,1, 2,3, 0,9 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,60 - 4,52 (m, 1 H), 4,03 - 3,88 (m, 5 H), 2,90 - 2,80 (m, 1 H), 2,33-2,18 (m, 1 H); SOR: [α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = -68,0 (c 0,05, DMSO).

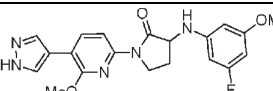
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
167	 <p>1-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	383,20	100 % de ee (tr 12,86), CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 260 nm.	I: 9,27, 99,5 % J: 8,75, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,30 (s a, 1 H), 8,67 - 8,42 (m, 1 H), 8,32 (s a, 1 H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,21 (m, 1 H), 6,62 - 6,55 (m, 2 H), 6,43 (ddd, J = 8,1, 2,3, 0,9 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,62 - 4,51 (m, 1 H), 4,02 - 3,88 (m, 5 H), 2,91 - 2,80 (m, 1 H), 2,32 - 2,19 (m, 1 H); SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +76,0 (c 0,05, DMSO).

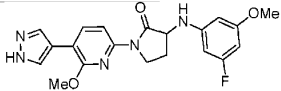
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
168	 <p>1-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	401,00	100 % de ee (tr 6,73), CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 260 nm.	I: 9,74, 97,6 % J: 9,26, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,05 (s a, 1 H), 8,44 - 7,92 (m, 2 H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,19 - 6,11 (m, 2 H), 6,00 (dt, J = 11,0, 2,3 Hz, 1 H), 4,34 (dt, J = 9,5, 7,7 Hz, 1 H), 3,77 - 3,60 (m, 5 H), 2,64 - 2,58 (m, 1 H), 1,98 (dc, J = 12,1, 9,4 Hz, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -112,559; SOR: [α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = -64,0 (c 0,05, DMSO).

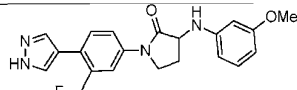
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
169	 <p>1-(2-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	401,20	100 % de ee (tr 10,73), CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 60 %, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30 °C, UV: 260 nm.	I: 9,71, 97,7 % J: 9,13, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 8,18 (s a, 2 H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,36 - 6,22 (m, 1 H), 6,20 - 6,11 (m, 2 H), 6,00 (dt, J = 11,3, 2,1 Hz, 1 H), 4,40 - 4,29 (m, 1 H), 3,77 - 3,63 (m, 5 H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,06 - 1,92 (m, 1 H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm -112,571; SOR: [α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = +48,0 (c 0,05, DMSO).

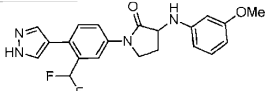
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
170	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	381,10	100 % ee (tr= 6,1 min), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 75 %, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 20,6 °C, UV: 310 nm.	I: 14,51, 98,9 % J: 15,35, 97,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,96 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,01 (s a, 1 H), 7,94 - 7,88 (m, 1 H), 7,27 - 7,18 (m, 1 H), 6,69 - 6,63 (m, 2 H), 6,61 - 6,56 (m, 1 H), 5,33 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,22 (ddd, J = 11,2, 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,92 (ddd, J = 10,9, 8,7, 7,0 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,76 - 2,65 (m, 1 H), 2,08 (dd, J=12,5, 8,5 Hz, 1 H); SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +28,0 (c 0,05, MeOH).

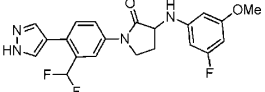
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
171	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	381,40	99,2602 % ee (tr= 7,72 min), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 75 %, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 20,5 °C, UV: 310 nm.	I: 8,88, 96,6 % J: 9,88, 96,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,97 (s a, 1 H), 8,24 - 8,14 (m, 1 H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,26 - 7,19 (m, 1 H), 6,70 - 6,63 (m, 2 H), 6,61 - 6,56 (m, 1 H), 5,33 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,22 (ddd, J = 11,0, 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,97 - 3,88 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,75 - 2,65 (m, 1 H), 2,08 (dc, J=12,5, 8,7 Hz, 1 H); SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -28,0 (c 0,05, MeOH).

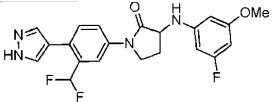
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
172	 <p>3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	399,20	100 % ee (tr= 4,9 min), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 75 %, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 20,7 °C, UV: 305 nm.	I: 17,47, 97,9 % J: 16,19, 95,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,96 (s a, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,01 (s a, 1 H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,57 (dt, J = 10,9, 2,1 Hz, 1 H), 6,53 - 6,44 (m, 2 H), 5,38 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,27 - 4,17 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,96 - 3,86 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,78 - 2,65 (m, 1 H), 2,15 - 2,03 (m, 1 H); SOR: [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = +40,0 (c 0,05, MeOH).

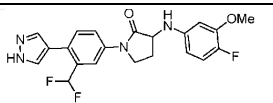
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
173	 <p>3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	399,10	100 % ee (tr= 5,86 min), CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), partículas de 5,0 µm; % de CO <sub>2</sub> : 75 %, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 20,6 °C, UV: 305 nm.	I: 15,56, 95,1 % J: 16,21, 95,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,94 (s a, 1 H), 8,14 - 8,05 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,57 (dt, J = 10,9, 2,1 Hz, 1 H), 6,53 - 6,43 (m, 2 H), 5,38 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,22 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,91 (dt, J = 11,2, 8,2 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,78 - 2,65 (m, 1 H), 2,15 - 2,01 (m, 1 H); SOR: [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = -48,0 (c 0,05, MeOH).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
175	 <p>1-(3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	399,1	98,44% de ee (TR = 7,23 min), [Método: Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 3,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,8 °C, UV: 256 nm].	I: 9,50, 99,3 % J: 9,14, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13,15 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,86 - 7,76 (m, 3 H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,18 - 6,87 (m, 2 H), 6,34 - 6,27 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,46 - 4,37 (m, 1 H), 3,93 - 3,82 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,66 - 2,54 (m, 1 H), 1,97 - 1,86 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 109,25 ppm, SOR: [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = +20,0 (c 0,05, DMSO).

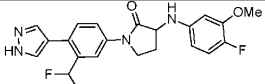
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
176	 <p>1-(3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	399,0	98,66 % de ee (TR = 9,56 min), [Método: Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 3,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,6 °C, UV: 256 nm].	I: 9,49, 99,8 % J: 9,25, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,15 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,87 - 7,75 (m, 3 H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,17 - 6,87 (m, 2 H), 6,34 - 6,27 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,46 - 4,37 (m, 1 H), 3,92 - 3,83 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,64 - 2,54 (m, 1 H), 1,97 - 1,87 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,25 ppm, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -64,0 (c 0,05, DMSO).

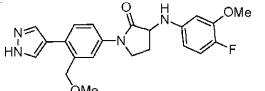
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
177	 <p>1-(3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	416,9	100 % de ee (TR = 8,57 min), [Método: Columna: WHELK-01® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,7 °C, UV: 259 nm].	I: 9,87, 99,4 % J: 10,93, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,09 (s a, 1 H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,84 - 7,75 (m, 3 H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,17 - 6,86 (m, 1 H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,17 - 6,10 (m, 2 H), 6,00 (dt, J = 11,0, 2,0 Hz, 1 H), 4,50 - 4,41 (m, 1 H), 3,93 - 3,82 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,65 - 2,55 (m, 1 H), 1,98 - 1,84 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,26, -112,53 ppm, SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +28,0 (c 0,05, DMSO).

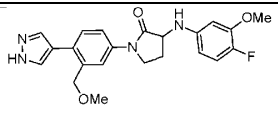
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
178	 <p>1-(3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	416,9	100 % de ee (TR= 10,82), [Método: Columna: WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,7 °C, UV: 259 nm].	I: 9,87, 98,3 % J: 9,61, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,11 (s a, 1 H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,85 - 7,75 (m, 3 H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,16 - 6,87 (m, 1 H), 6,32 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,16 - 6,10 (m, 2 H), 6,00 (dt, J = 11,0, 2,0 Hz, 1 H), 4,50-4,41 (m, 1 H), 3,93-3,81 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,66 - 2,55 (m, 1 H), 1,99-1,83 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,26, -112,54 ppm, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -32,0 (c 0,05, DMSO).

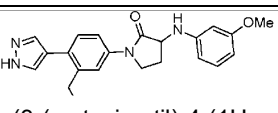
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
179	 <p>1-(3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	416,9	98,72 % de ee (TR = 8,14 min), [Método: Columna: WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10100 kPa), Temperatura: 24,6 °C, UV: 263 nm].	I: 9,45, 98,6 % J: 9,68, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,15 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,97 - 7,53 (m, 4 H), 7,17 - 6,94 (m, 1 H), 6,90 (dd, J = 12,3, 3,3 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,21 (dt, J = 8,7, 3,2 Hz, 1 H), 5,88 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,45 - 4,35 (m, 1 H), 3,95 - 3,82 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,13, -150,83 ppm, SOR: [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = +32,0 (c 0,05, DMSO).

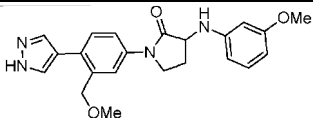


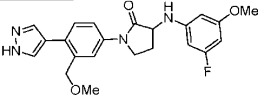
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
180	 <p>1-(3-(difluorometil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	416,9	98,08 % de ee (TR = 11,13 min), [Método: Columna: WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,8 °C, UV: 263 nm].	I: 9,45, 97,8 % J: 9,44, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,15 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,98 - 7,53 (m, 4 H), 7,17 - 6,94 (m, 1 H), 6,93 - 6,87 (m, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,21 (dt, J = 9,0, 3,0 Hz, 1 H), 5,88 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,46 - 4,35 (m, 1 H), 3,94 - 3,82 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 1,96-1,85 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,13, -150,83 ppm, SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -44,1 (c 0,05, DMSO).

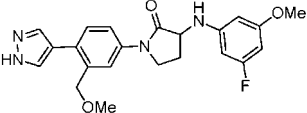
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
181	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(3-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	411,2	100 % de ee (TR = 12,98 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8 g/min, Caudal de codisolvente; 1,2 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 23,8 °C, UV: 220 nm].	I: 9,48, 98,8 % J: 9,25, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H), 7,86 - 7,77 (m, 3 H), 7,66 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,26-6,15 (m, 1 H), 5,86 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,40 - 4,31 (m, 1 H), 3,88 - 3,80 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,66 - 2,57 (m, 1 H), 1,98 - 1,82 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,89 ppm, SOR: [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +36,0 (c 0,05, DMSO).

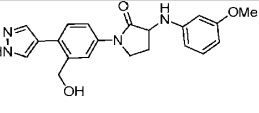
Ej	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
182	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(3-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	411,2	98,42 % de ee (TR = 18,38), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8 g/min, Caudal de codisolvente; 1,2 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,0 °C, UV: 220 nm].	I: 8,93, 97,7 % J: 8,48, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,99 (s a, 1 H), 7,97 - 7,86 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 1 H), 7,68 - 7,64 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,25-6,17 (m, 1 H), 5,86 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,40 - 4,31 (m, 1 H), 3,89 - 3,80 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,65 - 2,57 (m, 1 H), 1,98 - 1,83 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,90 ppm, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -40,0 (c 0,05, DMSO).

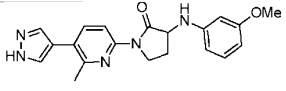
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
183	 <p>1-(3-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	393,2	100 % de ee (TR= 13,78 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,6 °C, UV: 262 nm].	I: 8,84, 95,7 % J: 8,35, 97,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,99 (s a, 1 H), 7,97 - 7,86 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,34 - 6,27 (m, 2 H), 6,17 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,41 - 4,33 (m, 1 H), 3,88 - 3,80 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,66-2,57 (m, 1 H), 1,98 - 1,83 (m, 1 H), SOR: [α] <sup>24,7</sup> <sub>D</sub> = +40,0 (c 0,05, DMSO).

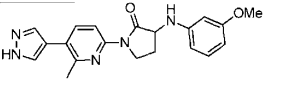
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
184	 <p>1-(3-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	393,2	96,28 % de ee (TR = 20,68 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente: 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,9 °C, UV: 275 nm].	I: 8,84, 99,0 % J: 8,35, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,99 (s a, 1 H), 7,96 - 7,78 (m, 3 H), 7,66 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,35 - 6,27 (m, 2 H), 6,17 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,41 - 4,31 (m, 1 H), 3,90 - 3,79 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,66 - 2,56 (m, 1 H), 1,99 - 1,84 (m, 1 H), SOR: [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = -32,0 (c 0,05, DMSO).

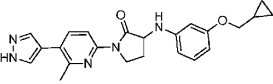
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
185	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(3-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	411,2	100 % de ee (TR = 5,39 min), [Método: Columna: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8 g/min, Caudal de codisolvente: 1,2 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm].	I: 8,75, 99,6 % J: 9,05, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 7,85 - 7,78 m, 3 H), 7,65 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 T), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,29 (d, 1=7,5 Hz, 1 H), 6,17 - 6,10 (m, 2 H), 5,03 - 5,96 (m, 1 H), 4,47 - 4,37 (m, 3 H), 3,89 - 3,79 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,66 - 2,54 (m, 1 H), 1,93 - 1,82 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F 376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,57 ppm, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +32,0 (c 0,05, DMSO).

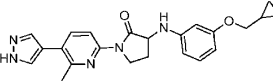
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
186	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(3-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	411,2	100 % de ee (TR = 8,8 min), [Método: Columna: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8 g/min, Caudal de codisolvente; 1,2 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm].	I: 8,74, 99,1 % J: 9,05, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H), 7,85 - 7,77 (m, 3 H), 7,65 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,17 - 6,10 (m, 2 H), 6,03 - 5,96 (m, 1 H), 4,46 - 4,37 (m, 3 H), 3,88 - 3,80 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,66 - 2,54 (m, 1 H), 1,94 - 1,83 (m, 1 H), <sup>19</sup> F RMN (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,57 ppm, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -44,0 (c 0,05, DMSO).

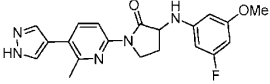
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
187	 <p>1-(3-(hidroximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	379,2		I: 7,85, 97,0 % J: 7,46, 97,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H), 8,00 - 7,89 (s a, 1 H), 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,79 - 7,70 (s a, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,35 - 6,28 (m, 2 H), 6,20 - 6,15 (m, 1 H), 5,92 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,25 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,43 - 4,31 (m, 1 H), 3,87 - 3,81 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,66 - 2,56 (m, 1 H), 1,95 - 1,82 (m, 1 H).

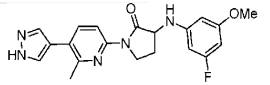
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
188	 <p>3-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	364,2	100 % de ee (TR = 9,18 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10000 kPa), Temperatura: 22,1 °C, UV: 254 nm].	I: 8,40, 97,5 % J: 8,34, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,00 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 2 H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,35 - 6,27 (m, 2 H), 6,21 - 6,14 (m, 1 H), 5,94 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,53, 4,40 (m, 1 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,89 - 3,77 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,62 - 2,55 (m, 4 H), 1,92-1,79 (m, 1 H), SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +56,0 (c 0,05, DMSO).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
189	 <p>3-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	364,2	100 % de ee (TR = 13,74 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 * 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 97 bares (9700 kPa), Temperatura: 22,5 °C, UV: 291 nm].	I: 8,40, 98,1 % J: 8,34, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 2 H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,01 - 6,95 (m, 1 H), 6,35 - 6,26 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,51 - 4,40 (m, 1 H), 4,21-4,12 (m, 1 H), 3,89 - 3,77 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,62 - 2,55 (m, 4 H), 1,93 - 1,79 (m, 1 H), SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -56,0 (c 0,05, DMSO).

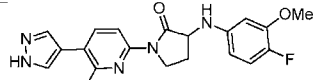
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
190	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	404,2	100 % de ee (TR= 10,97 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 254 nm].	I: 10,27, 97,8 % J: 9,20, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,99 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,33 - 6,26 (m, 2 H), 6,18-6,11 (m, 1 H), 5,92 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,41 (m, 1 H), 4,22 - 4,09 (m, 1 H), 3,82 (td, J=10,4, 6,8 Hz, 1 H), 3,72 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,62 - 2,55 (m, 4 H), 1,93 - 1,81 (m, 1 H), 1,22 - 1,13 (m, 1 H), 0,59 - 0,50 (m, 2 H), 0,32 - 0,24 (m, 2 H), SOR: [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = +44,0 (c 0,05, DMSO).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
191	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	404,2	100 % de ee (TR = 16,28 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 254 nm].	I: 10,28, 98,8 % J: 9,19, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1 H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,32 - 6,26 (m, 2 H), 6,17 - 6,12 (m, 1 H), 5,92 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,41 (m, 1 H), 4,21 - 4,10 (m, 1 H), 3,82 (td, J=10,4, 6,8 Hz, 1 H), 3,72 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,62 - 2,55 (m, 4 H), 1,92 - 1,80 (m, 1 H), 1,25 - 1,14 (m, 1 H), 0,59 - 0,51 (m, 2 H), 0,33 - 0,25 (m, 2 H), SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -68,0 (c 0,05, DMSO).

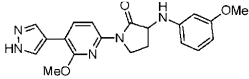
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
192	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	382,2	100 % de ee (TR = 6,16 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 250 nm].	I: 9,56, 99,1 % J: 8,59, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1 H), 8,14 (dd, J = 8,6, 0,5 Hz, 1 H), 7,92 (s a, 2 H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,19 - 6,10 (m, 2 H), 6,01 (dt, J = 11,2, 2,2 Hz, 1 H), 4,57 - 4,44 (m, 1 H), 4,23 - 4,12 (m, 1 H), 3,84 - 3,72 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,63 - 2,54 (m, 4 H), 1,93-1,81 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,55 ppm, SOR: [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +60,0 (c 0,05, DMSO).

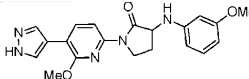
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
193	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	382,2	98,44% de ee (TR = 7,58 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 * 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 250 nm].	I: 9,56, 97,5 % J: 8,58, 97,7 %	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,04 (s a, 1 H), 8,14 (dd, J = 8,6, 0,5 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 2 H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,17 - 6,09 (m, 2 H), 6,00 (dt, J = 11,2, 2,2 Hz, 1 H), 4,56 - 4,45 (m, 1 H), 4,22 - 4,08 (m, 1 H), 3,85 - 3,73 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,62 - 2,53 (m, 4 H), 1,92 - 1,78 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,55 ppm, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -72,0 (c 0,05, DMSO).

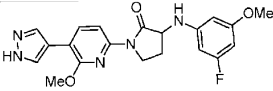
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
194	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	382,2	100 % de ee (TR = 7,28 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 254 nm].	I: 8,76, 99,6 % J: 8,34, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,03 (s a, 1 H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,26 - 6,16 (m, 1 H), 5,88 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,50 - 4,40 (m, 1 H), 4,22 - 4,12 (m, 1 H), 3,87 - 3,78 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,62 - 2,57 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 1,94 - 1,79 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,86 ppm, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +48,0 (c 0,05, DMSO).

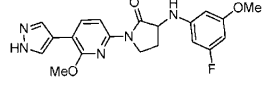
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
195	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	382,2	100 % de ee (TR = 9,49 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 254 nm].	I: 8,91, 98,9 % J: 8,31, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,88 (s a, 1 H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,25 - 6,16 (m, 1 H), 5,87 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,49 - 4,40 (m, 1 H), 4,22 - 4,13 (m, 1 H), 3,87 - 3,78 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,63 - 2,57 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 1,94 - 1,80 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,83 ppm, SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -60,0 (c 0,05, DMSO).

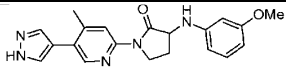


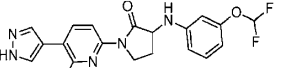
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
196	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	380,2	94,5 % de ee (TR = 12,65 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 220 nm].	I: 10,08, 96,0 % J: 9,26, 96,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,72 (s a, 1 H), 8,10 - 8,05 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,33 - 6,27 (m, 2 H), 6,20 - 6,15 (m, 1 H), 5,94 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,43 (m, 1 H), 4,25 - 4,16 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 - 3,79 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 1,94 - 1,80 (m, 1 H), SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +48,0 (c 0,1, DMSO).

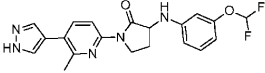
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
197	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	380,2	94,5 % de ee (TR= 15,75 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 220 nm].	I: 10,07, 99,3 % J: 9,26, 96,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,12 - 8,04 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,35 - 6,27 (m, 2 H), 6,20 - 6,14 (m, 1 H), 5,95 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,42 (m, 1 H), 4,26 - 4,16 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,92 - 3,79 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 1,93 - 1,81 (m, 1 H), SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> = -68,0 (c 0,1, DMSO).

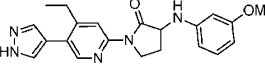
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
198	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	398,2	97,78 % de ee (TR= 10,09 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 311 nm].	I: 10,50, 95,8 % J: 9,71, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,85 (s a, 1 H), 8,12 - 8,05 (m, 3 H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,17 - 6,10 (m, 2 H), 6,03 - 5,97 (m, 1 H), 4,54 - 4,47 (m, 1 H), 4,25 - 4,17 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 - 3,80 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,61 - 2,54 (m, 1 H), 1,92-1,81 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,54, SOR: [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +50,0 (c 0,1, DMSO).

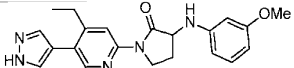
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>h</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
199	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	398,2	96,78 % de ee (TR = 15,38 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 311 nm].	I: 10,51, 95,9 % J: 9,71, 95,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,77 (s a, 1 H), 8,12 - 8,05 (m, 3 H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,17 - 6,10 (m, 2 H), 6,03 - 5,97 (m, 1 H), 4,55 - 4,47 (m, 1 H), 4,26 - 4,16 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,89 - 3,81 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,61 - 2,54 (m, 1 H), 1,93-1,81 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,54, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -28,0 (c 0,1, DMSO).

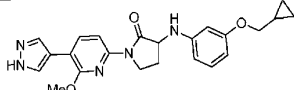
Ej	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
200	 <p>3-((3-metoxifenil)amino)-1-(4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	364,2		I: 8,01, 97,4 % J: 7,60, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,09 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,10-7,78 (m, 2 H), 6,98 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,36 - 6,27 (m, 2 H), 6,17 (ddd, J = 8,2, 2,3, 0,7 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,52 - 4,42 (m, 1 H), 4,16 - 4,08 (m, 1 H), 3,88 - 3,78 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,61 - 2,54 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,94 - 1,82 (m, 1 H).

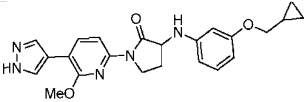
Ej	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
201	 <p>3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	400,2	100 % de ee (TR = 3,47 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 249 nm].	I: 9,68, 98,9 % J: 9,13, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,19 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,85 (s a, 2 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 - 6,53 (m, 3 H), 6,44 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 10,5, 8,0 Hz, 1 H), 4,34 - 4,27 (m, 1 H), 4,00 - 3,90 (m, 1 H), 2,77 - 2,68 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,04 - 1,93 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm -82,47 ppm, SOR: [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +66,0 (c 0,1, DMSO).

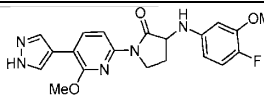
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
202	 <p>3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	400,2	98,62 % de ee (TR = 4,76 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente: 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 249 nm].	I: 9,68, 98,3 % J: 9,13, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,19 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,85 (s a, 2 H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 - 6,53 (m, 3 H), 6,44 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 10,3, 8,3 Hz, 1 H), 4,34 - 4,25 (m, 1 H), 4,00 - 3,90 (m, 1 H), 2,76 - 2,67 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,05 - 1,93 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm -82,47 ppm, SOR: [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = -88,0 (c 0,1, DMSO).

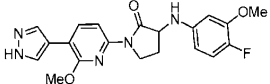
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
203	 <p>1-(4-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	378,2	100 % de ee (TR = 6,49 min), [Método: Columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente: 1,6 g/min, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 250 nm].	I: 9,02, 99,2 % J: 8,52, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,08 (s a, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,87 (s a, 2 H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,36 - 6,28 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,53 - 4,43 (m, 1 H), 4,17 - 4,08 (m, 1 H), 3,89 - 3,78 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), SOR: [α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = -54,0 (c 0,1, DMSO).

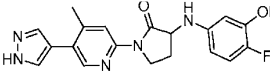
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
204	 <p>1-(4-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	378,2	100 % de ee (TR = 10,22 min), [Método: Columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente: 1,6 g/min, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 250 nm].	I: 9,03, 98,7 % J: 8,52, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,09 (s a, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,86 (s a, 2 H) 6,99 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 6,35 - 6,27 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1 H), 5,95 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,53 - 4,43 (m, 1 H), 4,20 - 4,08 (m, 1 H), 3,88 - 3,77 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,61 - 2,54 (m, 1 H), 1,95 - 1,83 (m, 1 H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), SOR: [α] <sup>25,3D</sup> = +54,0 (c 0,1, DMSO).

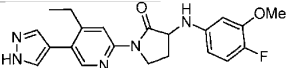
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
205	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	420,2		K: 18,01, 97,1 % I: 16,46, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H), 8,14 (s a, 1 H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,99 (s a, 1 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,33 - 6,25 (m, 2 H), 6,18-6,12 (m, 1 H), 5,91 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,53 - 4,42 (m, 1 H), 4,20 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,90 - 3,79 (m, 1 H), 3,73 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 1,94 - 1,82 (m, 1 H), 1,26 - 1,13 (m, 1 H), 0,59 - 0,51 (m, 2 H), 0,32 - 0,24 (m, 2 H).

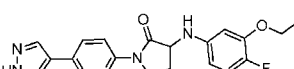
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
206	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	404,2	100 % de ee (TR = 7,68 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente: 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 259 nm].	I: 9,47, 97,1 % J: 8,93, 98,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,08 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,93 (s a, 2 H), 6,96 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,33 - 6,25 (m, 2 H), 6,18-6,11 (m, 1 H), 5,90 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,52 - 4,39 (m, 1 H), 4,18-4,07 (m, 1 H), 3,82 (td, J=10,3, 6,5 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,63 - 2,53 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,95-1,81 (m, 1 H), 1,27 -1,12 (m, 1 H), 0,59 - 0,50 (m, 2 H), 0,34 - 0,25 (m, 2 H), SOR: [α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = +44,0 (c 0,1, DMSO).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
207	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	398,2	100 % de ee (TR = 4,79 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 219 nm].	I: 9,86, 99,1 % J: 9,37, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H), 8,12 - 8,04 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,24 - 6,17 (m, 1 H), 5,87 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,50 - 4,40 (m, 1 H), 4,26 - 4,16 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 -3,81 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,63 - 2,53 (m, 1 H), 1,93 - 1,80 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 150,80, SOR: [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = +56,0 (c 0,1, DMSO).

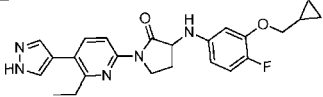
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
208	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	398,2	97,50 % de ee (TR = 6,22 min), [Método: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 219 nm]	I: 9,85, 99,5 % J: 9,36, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 8,12 - 8,03 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,25 - 6,17 (m, 1 H), 5,87 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,50 - 4,41 (m, 1 H), 4,27 - 4,16 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 - 3,80 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,64 - 2,53 (m, 1 H), 1,94-1,81 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,80, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -56,0 (c 0,1, DMSO).

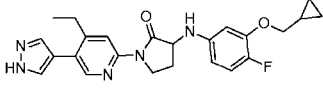
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
209	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	382,2	97,50 % de ee (TR = 4,1 min), [Método: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm]	I: 8,09, 98,6 % J: 7,72, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,05 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,93 (s a, 2 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,26 - 6,16 (m, 1 H), 5,87 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,50 - 4,41 (m, 1 H), 4,18 - 4,09 (m, 1 H), 3,87 - 3,80 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,97-1,81 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,81, SOR: [α] <sup>24,0</sup> <sub>D</sub> = +58,0 (c 0,1, DMSO).

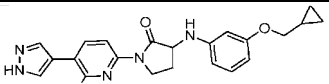
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
210	 <p>1-(4-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	396,2	98,66 % de ee (TR = 3,67 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 254 nm].	I: 8,69, 98,7 % J: 8,23, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,04 (s a, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 6,21 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,22 (dt, J = 8,5, 3,0 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,41 (m, 1 H), 4,17 - 4,09 (m, 1 H), 3,88 - 3,79 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 1,95 - 1,82 (m, 1 H), 1,14 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,82, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +76,0 (c 0,1, DMSO).

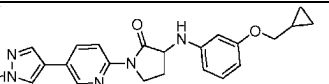
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
211	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)amino)-1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	436,2	100 % de ee (TR = 6,6 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 251 nm].	K: 17,53, 98,7 % I: 15,88, 94,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s a, 1 H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,84 (s, 2 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 7,3, 2,8 Hz, 1 H), 6,25 - 6,16 (m, 1 H), 5,82 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,49-4,38 (m, 1 H), 4,18 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,89 - 3,82 (m, 1 H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,85 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,61 - 2,54 (m, 1 H), 1,94 - 1,81 (m, 1 H), 1,28 - 1,17 (m, 4 H), 0,63 - 0,53 (m, 2 H), 0,35 - 0,26 (m, 2 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -149,84, SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +24,0 (c 0,1, DMSO).

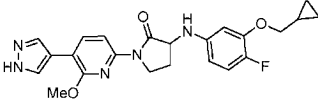


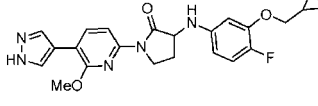
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
212	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)amino)-1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	436,2	96,28 % de ee (TR = 8,6 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 251 nm].	K: 16,90, 94,6 % I: 15,87, 95,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,05 (s a, 1 H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,84 (s a, 2 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 7,3, 2,8 Hz, 1 H), 6,26-6,15 (m, 1 H), 5,83 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,48 - 4,38 (m, 1 H), 4,18 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,88 - 3,82 (m, 1 H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,85 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 1,93 - 1,81 (m, 1 H), 1,28 - 1,18 (m, 4 H), 0,61 - 0,49 (m, 2 H), 0,36 - 0,26 (m, 2 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -149,84, SOR: [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -42,0 (c 0,1, DMSO).

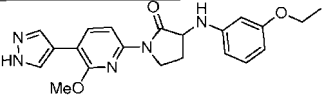
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
213	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)amino)-1-(4-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	436,2		E: 2,03, 98,7 % F: 1,83, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,37 - 8,26 (m, 2 H), 7,86 (s, 2 H), 7,25 - 6,97 (m, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,25 - 6,18 (m, 1 H), 4,45 (dd, J = 10,0, 8,1 Hz, 1 H), 4,17 - 4,06 (m, 1 H), 3,91 - 3,77 (m, 3 H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 1,91 - 1,78 (m, 1 H), 1,28 - 1,17 (m, 1 H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 0,61 - 0,52 (m, 2 H), 0,38 - 0,27 (m, 2 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -74,44, -149,80.

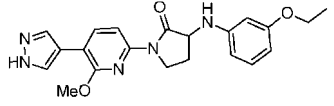
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
214	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	420,2	100 % de ee (TR = 9,9 min), [Método: Columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 311 nm].	K: 18,63, 98,7 % l: 16,42, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H), 8,12 - 8,05 (m, 3 H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,32 - 6,27 (m, 2 H), 6,18 - 6,12 (m, 1 H), 5,92 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,43 (m, 1 H), 4,24 - 4,17 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 - 3,80 (m, 1 H), 3,73 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,61 - 2,54 (m, 1 H), 1,95-1,81 (m, 1 H), 1,23 - 1,16 (m, 1 H), 0,58 - 0,52 (m, 2 H), 0,32 - 0,26 (m, 2 H), SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -52,0 (c 0,05, DMSO).

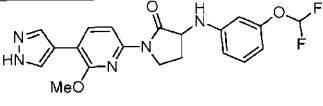
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
215	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	420,2	100 % de ee (TR= 11,55 min), [Método: Columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 215 nm].	K: 13,50, 98,8 % l: 16,27, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s a, 1 H), 8,12 - 8,04 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,33 - 6,26 (m, 2 H), 6,18 - 6,12 (m, 1 H), 5,91 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,54 - 4,41 (m, 1 H), 4,23 - 4,16 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 - 3,79 (m, 1 H), 3,73 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 1,95 - 1,80 (m, 1 H), 1,24 - 1,13 (m, 1 H), 0,59 - 0,51 (m, 1 H), 0,34 - 0,25 (m, 2 H), SOR: [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +54,0 (c 0,1, DMSO).

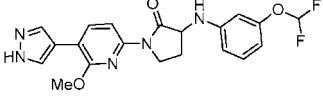
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
216	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	438,2	100 % de ee (TR = 16,21 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10100 kPa), Temperatura: 20,2 °C, UV: 309 nm].	K: 17,61, 96,7 % l: 16,35, 96,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H), 8,12 - 8,02 (m, 3 H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,25 - 6,15 (m, 1 H), 5,84 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,49 - 4,39 (m, 1 H), 4,25 - 4,14 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,91-3,83 (m, 1 H), 3,80 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 1,95 - 1,78 (m, 1 H), 1,30 - 1,16 (m, 1 H), 0,63 - 0,52 (m, 2 H), 0,36 - 0,25 (m, 2 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -149,85, SOR: [α] <sup>20,1</sup> <sub>D</sub> = +384,8 (c 0,05, DMSO).

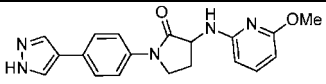
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
217	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	438,2	100 % de ee (TR = 22,0 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 98 bares (9800 kPa), Temperatura: 20,2 °C, UV: 308 nm].	K: 17,61, 96,5 % l: 16,32, 96,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,78 (s a, 1 H), 8,12 - 8,02 (m, 3 H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,20 (dt, J = 5,6, 2,9 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,52 - 4,38 (m, 1 H), 4,26 - 4,13 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,90-3,83 (m, 1 H), 3,80 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 1,94 - 1,79 (m, 1 H), 1,29 - 1,16 (m, 1 H), 0,61 - 0,50 (m, 2 H), 0,36 - 0,23 (m, 2 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -149,86, SOR: [α] <sup>25,7</sup> <sub>D</sub> = -612,0 (c 0,05, DMSO).

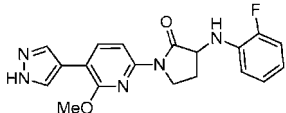
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
218	 <p>3-((3-etoxifenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	394,2	97,12 % de ee (TR = 16,54 min), [Método: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 310 nm].	I: 10,55, 98,8 % J: 9,73, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H), 8,13 - 8,04 (m, 3 H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,35 - 6,24 (m, 2 H), 6,20 - 6,11 (m, 1 H), 5,92 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,51 - 4,40 (m, 1 H), 4,26-4,14 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,94 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,89-3,79 (m, 1 H), 2,63 - 2,53 (m, 1 H), 1,96- 1,80 (m, 1 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), SOR: [α] <sup>26,1</sup> <sub>D</sub> = +40,0 (c 0,05, DMSO).

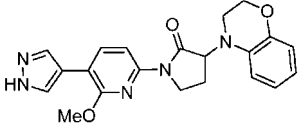
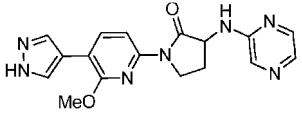
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
219	 <p>3-((3-etoxifenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	394,2	96,68 % de ee (TR = 22,42 min), [Método: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 310 nm].	I: 10,98, 99,7 % J: 9,72, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H), 8,14 - 8,03 (m, 3 H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,34 - 6,26 (m, 2 H), 6,20 - 6,12 (m, 1 H), 5,92 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,53 - 4,41 (m, 1 H), 4,27-4,15 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,96 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,90-3,82 (m, 1 H), 2,63 - 2,55 (m, 1 H), 1,94- 1,80 (m, 1 H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), SOR: [α] <sup>25,8</sup> <sub>D</sub> = -84,0 (c 0,05, DMSO).

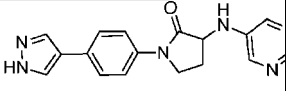
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
220	 <p>3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	416,2	100 % de ee (TR = 5,29 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bares (10100 kPa), Temperatura: 21,4 °C, UV: 311 nm].	K: 15,37, 98,4 % I: 16,15, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H), 8,15 - 8,01 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,33 - 6,92 (m, 2 H), 6,58 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 6,50 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,35 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,57 - 4,48 (m, 1 H), 4,26-4,17 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 - 3,80 (m, 1 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 80,91, SOR: [α] <sup>25,3_D</sup> = +68,0 (c 0,05, DMSO).

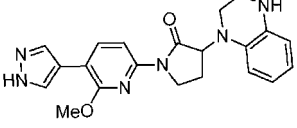
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
221	 <p>3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	416,2	95,80 % de ee (TR = 7,61 min), [Método: Columna: Lux Cellulose-4 (250 * 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 98 bares (9800 kPa), Temperatura: 21,2 °C, UV: 310 nm].	K: 15,37, 95,8 % I: 16,15, 94,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s a, 1 H), 8,15 - 8,02 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,33 - 6,92 (m, 2 H), 6,58 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1 H), 6,50 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,35 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,59 - 4,49 (m, 1 H), 4,26 - 4,17 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 - 3,80 (m, 1 H), 2,63 - 2,56 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 80,91, SOR: [α] <sup>25,3_D</sup> = -44,8 (c 0,05, DMSO).

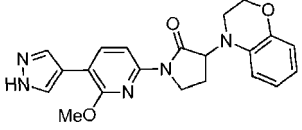
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
223	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((6-metoxipiridin-2-il)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	350,2		E: 1,49, 100 % F: 2,08, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,86 (s, 2 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,58 - 7,52 (m, 2 H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,16 - 6,09 (m, 2 H), 5,12 (s a, 1 H), 4,58 - 4,51 (m, 1 H), 3,97 - 3,88 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,04 - 2,93 (m, 1 H), 2,20 - 2,08 (m, 1 H).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
224	 <p>3-((2-fluorofenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	368,1		E: 1,96, 100 % F: 1,92, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,09 - 6,88 (m, 3 H), 6,66 - 6,56 (m, 1 H), 5,68 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1 H), 4,64 - 4,54 (m, 1 H), 4,27 - 4,18 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,90 - 3,79 (m, 1 H), 2,60 - 2,54 (m, 1 H), 2,14 - 1,99 (m, 1 H), RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 134,29.

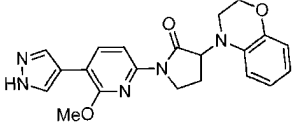
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
225	 <p>3-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)-1-(6 metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	392,2		E: 1,94, 100 % F: 1,89, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,80 - 6,69 (m, 2 H), 6,61 - 6,53 (m, 1 H), 5,15 - 5,07 (m, 1 H), 4,30 - 4,18 (m, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 3,92 - 3,83 (m, 1 H), 3,29 - 3,18 (m, 2 H), 2,45 - 2,35 (m, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 1 H).
226	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(pirazin-2-ilamino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	321,2		E: 1,18, 100 % F: 1,09, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,92 - 7,86 (m, 3 H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,59 - 7,51 (m, 2 H), 5,32 (s a, 1 H), 4,66 - 4,57 (m, 1 H), 3,98 - 3,86 (m, 2 H), 3,10 - 2,98 (m, 1 H), 2,11 - 1,97 (m, 1 H).

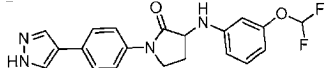
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
227	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(pirimidin-5-ilamino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato +E99:E102	321,2		E: 1,05, 100 % F: 0,89, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,27 (s, 2 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,66 - 7,60 (m, 2 H), 6,49 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,61 - 4,52 (m, 1 H), 3,91 - 3,79 (m, 2 H), 2,66 - 2,58 (m, 1 H), 2,03 - 1,90 (m, 1 H).

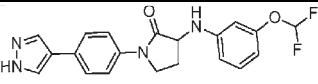
Ej	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
228	 <p>3-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	391,3		E: 1,49, 99,6 % F: 1,04, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,00 (s a, 1 H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,49 - 6,39 (m, 3 H), 5,53 (s a, 1 H), 5,00 - 4,93 (m, 1 H), 4,23 (t, J = 9,4 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,93 - 3,84 (m, 1 H), 3,30 - 3,08 (m, 4 H), 2,39-2,31 (m, 1 H), 2,11 - 2,04 (m, 1 H).

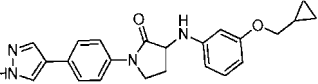
Ej	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
229	 <p>3-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (enantiómero 1)</p>	Enantiómero I	392,2	100 % de ee (TR = 2,29 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 310 nm].	I: 8,78, 96,4 % J: 9,97, 95,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,88 (s a, 1 H), 8,11 - 8,04 (m, 3 H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,81 - 6,68 (m, 2 H), 6,62 - 6,53 (m, 1 H), 5,15 - 5,04 (m, 1 H), 4,30 - 4,16 (m, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 3,92-3,81 (m, 1 H), 3,26 - 3,18 (m, 2 H), 2,44-2,35 (m, 1 H), 2,20 - 2,09 (m, 1 H).

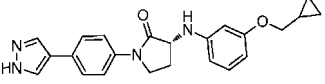


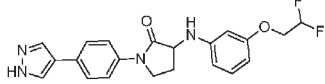
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
230	 <p>3-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	392,2	100 % de ee (TR = 4,21 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 310 nm].	I: 8,78, 95,6 % J: 9,93, 95,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H), 8,12 - 8,02 (m, 3 H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,80 - 6,68 (m, 2 H), 6,62 - 6,53 (m, 1 H), 5,15 - 5,05 (m, 1 H), 4,30 - 4,15 (m, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91-3,80 (m, 1 H), 3,26 - 3,19 (m, 2 H), 2,43 - 2,34 (m, 1 H), 2,19-2,09 (m, 1 H).

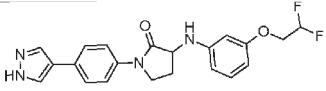
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
231	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	385,20	100 % de ee (tr 21,294), determinado por [Método: Columna: CHIRALPAK® IC(250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en n-Hexano:EtOH (80:20), Caudal: 1,0 ml/min],	I: 9,60, 98,8 % J: 9,32, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 8,04 (s, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,94 - 7,34 (m, 2 H) 6,58 (dd, J=8,13, 1,79 Hz, 1 H) 6,50 (t, J=2,10 Hz, 1 H) 6,35 (dd, J=7,87, 1,98 Hz, 1 H) 6,29 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,38 - 4,46 (m, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,83 - 1,96 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -80,905.

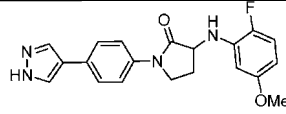
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
232	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	385,20	97,286 % de ee (tr 28,935), determinado por [Método: Columna: CHIRALPAK® IC(250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en n-Hexano:EtOH (80:20), Caudal: 1,0 ml/min].	M: 9,63, 99,4 % J: 9,31, 96,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,94 - 7,34 (m, 2 H) 6,58 (dd, J=8,19, 1,66 Hz, 1 H) 6,50 (t, J=2,13 Hz, 1 H) 6,35 (dd, J=7,87, 1,91 Hz, 1 H) 6,29 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,38 - 4,46 (m, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H). <sup>19</sup> F RMN (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -80,905.

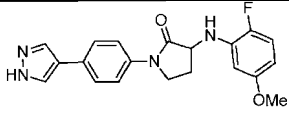
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
233	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	389,20	96,66 % de ee (tr 10,67), [Método: Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 35 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 2,0 g/min, Contrapresión: 150 bares (15000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 240 nm].	I: 10,23, 97,6 % I: 15,06, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s a, 2 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 6,97 (t, J=8,28 Hz, 1 H) 6,27 - 6,34 (m, 2 H) 6,12-6,19 (m, 1 H) 4,37 (dd, J=9,79, 8,28 Hz, 1 H) 3,80 - 3,89 (m, 2 H) 3,74 (d, J=7,03 Hz, 2 H) 2,57 - 2,65 (m, 1 H) 1,82 - 1,96 (m, 1 H) 1,131,26 (m, 1 H) 0,51-0,60 (m, 2 H) 0,26 - 0,33 (m, 2 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -32,0 (c 0,1, DMSO).

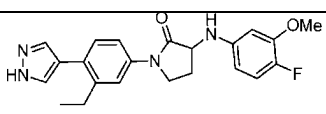
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
235	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	389,20	96,24 % de ee (tr 13,18), [Método: Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente: 1,0 g/min, % de codisolvente: 35 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 2,0 g/min, Contrapresión: 150 bares (15000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 240 nm].	I: 10,24, 98,9 % J: 9,62, 99,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s a, 2 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 6,97 (t, J=8,28 Hz, 1 H) 6,26 - 6,33 (m, 2 H) 6,11 - 6,18 (m, 1 H) 4,37 (dd, J=9,79, 8,28 Hz, 1 H) 3,79 - 3,88 (m, 2 H) 3,74 (d, J=7,03 Hz, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 1,131,25 (m, 1 H) 0,51 - 0,59 (m, 2 H) 0,26 - 0,33 (m, 2 H).

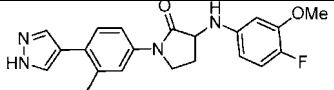
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
237	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,2-difluoroetoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	399,20	100 % de ee (tr 5,64) [Método: Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10000 kPa), Temperatura: 24,3 °C, UV: 270 nm].	I: 9,48, 98,8 % J: 9,25, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,01 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 6,33 - 6,40 (m, 3 H) 6,20 - 6,25 (m, 1 H) 6,01 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 4,40 (dt, J=9,65, 7,76 Hz, 1 H) 4,22 (td, 1=14,70, 3,67 Hz, 2 H) 3,78 - 3,87 (m, 2 H) 2,56 - 2,66 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -125,591. [α] <sub>D</sub> <sup>25,0</sup> = +12,0 (c 0,1, MeOH).

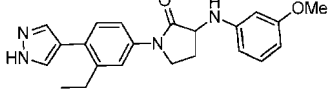
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
238	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	399,20	99,0 % de ee (tr 7,2), [Método: Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 99 bares (9900 kPa), Temperatura: 24,1 °C, UV: 270 nm].	I: 9,47, 99,0 % J: 9,24, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,01 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 6,33 - 6,40 (m, 3 H) 6,20 - 6,25 (m, 1 H) 6,01 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 4,40 (dt, J=9,63, 7,80 Hz, 1 H) 4,22 (td, 1=14,71, 3,64 Hz, 2 H) 3,80 - 3,86 (m, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -125,591. [α] <sub>D</sub> <sup>24,7</sup> = -12,0 (c 0,1, MeOH).

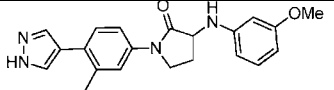
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
239	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	366,90	100 % de ee (tr 29,42), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8 g/min, Caudal de codisolvente; 1,2 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 23,3 °C, UV: 270 nm].	I: 9,11, 97,4 % J: 9,07, 97,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1H) 8,18 (s a, 1H) 7,92 (s a, 1H) 7,67-7,73 (m, 2 H) 7,61-7,66 (m, 2 H) 6,95 (dd, J=11,61, 8,78 Hz, 1H) 6,45 (dd, J=7,56, 2,85 Hz, 1H) 6,13 (dt, J=8,74, 3,19 Hz, 1H) 5,68 (dd, J=7,84, 2,07 Hz, 1H) 4,44-4,53 (m, 1H) 3,79-3,86 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,53-2,60 (m, 1H) 1,99-2,11 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -144,171. [α] <sub>D</sub> <sup>24,9</sup> = -100,0 (c 0,05, DMSO).

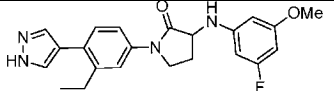
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
240	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	367,20	100 % de ee (tr 26,49), [Método: Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8 g/min, Caudal de codisolvente; 1,2 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 95 bares (9.500 kPa), Temperatura: 23,5 °C, UV: 274 nm].	I: 9,25, 99,7 % J: 9,03, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1H) 8,17 (s a, 1H) 7,91 (s a, 1H) 7,61-7,70 (m, 4 H) 6,95 (dd, J=11,79, 8,78 Hz, 1H) 6,45 (dd, J=7,53, 2,76 Hz, 1H) 6,13 (dt, J=8,66, 3,20 Hz, 1H) 5,65 (d, J=7,78 Hz, 1H) 4,42-4,53 (m, 1H) 3,76-3,89 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,54-2,60 (m, 1H) 1,99-2,12 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-144,176. [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = +104,0 (c 0,05, DMSO).

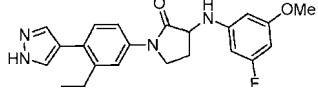
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
241	 <p>1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	395,20	100 % de ee (tr 8,18), [Método: Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 23,5 °C, UV: 260 nm].	I: 9,86, 99,6 % J: 9,19, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1H) 7,76 (s, 2 H) 7,64 (d, J=2,01Hz, 1H) 7,52 (dd, J=8,53, 2,51Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,91 (dd, J=11,55, 9,04 Hz, 1H) 6,54 (dd, J=7,53, 3,01Hz, 1H) 6,21 (dt, J=8,66, 3,20 Hz, 1H) 5,84 (d, J=6,53 Hz, 1H) 4,30-4,39 (m, 1H) 3,81-3,87 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,68-2,75 (m, 2 H) 2,62 (td, J=8,03, 4,02 Hz, 1H) 1,82-1,95 (m, 1H) 1,14 (t, J=7,55 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-150,869. [α] <sup>24,7</sup> <sub>D</sub> = -4,0 (c 0,05, metanol).

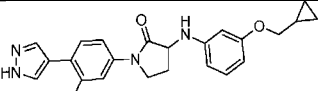
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
242	 <p>1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	395,20	99,10 % de ee (tr 9,96), [Método: Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 23,5 °C, UV: 260 nm].	I: 9,86, 98,4 % J: 9,18, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,80 (s a, 1H) 7,77 (s, 2 H) 7,65 (d, J=2,01Hz, 1H) 7,53 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1H) 7,34 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,92 (dd, J=11,55, 9,04 Hz, 1H) 6,54 (dd, J=7,53, 2,51Hz, 1H) 6,22 (dt, J=8,66, 3,20 Hz, 1H) 5,86 (d, J=7,03 Hz, 1H) 4,31-4,41 (m, 1H) 3,84 (dd, J=9,79, 4,27 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,72 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 2,62 (td, J=8,03, 4,02 Hz, 1H) 1,82-1,95 (m, 1H) 1,10-1,19 (t, J=7,55 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-150,915. [α] <sup>24,7</sup> <sub>D</sub> = +12,0 (c 0,05, metanol).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
243	 <p>1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	377,20	100 % de ee (tr 5,25), [Método: Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm].	K: 15,43, 99,5 % L: 13,97, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1H) 7,76 (s, 2 H) 7,65 (d, J=2,27 Hz, 1H) 7,53 (dd, J=8,50, 2,46 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,69 Hz, 1H) 6,94-7,04 (m, 1H) 6,26-6,35 (m, 2 H) 6,13-6,21 (m, 1H) 5,93 (d, J=6,80 Hz, 1H) 4,31-4,42 (m, 1H) 3,84 (dd, J=9,07, 4,15 Hz, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,71 (c, J=7,55 Hz, 2 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,89 (dd, J=11,71, 9,82 Hz, 1H) 1,14 (t, J=7,55 Hz, 3 H). [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +32,0 (c 0,05, DMSO).

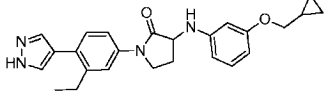
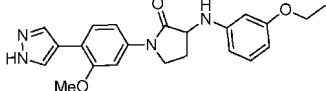
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
244	 <p>1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	377,20	100 % de ee (tr 6,88), [Método: Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4 g/min, Caudal de codisolvente; 1,6 g/min, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm].	K: 15,39, 94,5 % l: 13,96, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s a, 1H) 7,76 (s, 2 H) 7,65 (d, J=2,27 Hz, 1H) 7,53 (dd, J=8,31, 2,27 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,69 Hz, 1H) 6,94-7,04 (m, 1H) 6,25-6,38 (m, 2 H) 6,13-6,21 (m, 1H) 5,93 (d, J=7,18 Hz, 1H) 4,29-4,42 (m, 1H) 3,84 (dd, J=9,25, 4,34 Hz, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,71 (c, J=7,30 Hz, 2 H) 2,58-2,64 (m, 1H) 1,80-1,99 (m, 1H) 1,14 (t, J=7,55 Hz, 3 H). [α] <sup>24,8</sup> <sub>D</sub> = -44,0 (c 0,05, DMSO).

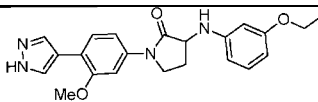
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
245	 <p>1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	395,20	99,81 % de ee (tr 8,35), [Método: Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 25,0 °C, UV: 256 nm].	l: 10,38, 98,9 % J: 9,56, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,81 (s a, 1H) 7,76 (s, 2 H) 7,64 (d, J=2,51 Hz, 1H) 7,52 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,29 (d, J=7,53 Hz, 1H) 6,10-6,17 (m, 2 H) 6,00 (dt, J=11,04, 2,26 Hz, 1H) 4,40 (dt, J=9,66, 7,72 Hz, 1H) 3,79-3,86 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,68-2,75 (c, 2 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,88 (dc, J=12,24, 9,47 Hz, 1H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,565. [α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = +16,0 (c 0,05, metanol).

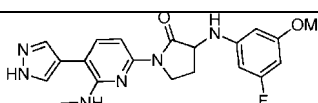
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
246	 <p>1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	395,20	98,34 % de ee (tr 12,19), [Método: Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 X 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 25 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 25,0 °C, UV: 256 nm].	I: 10,37, 99,2 % J: 9,57, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,81 (s a, 1H) 7,76 (s, 2 H) 7,64 (d, J=2,51Hz, 1H) 7,52 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,29 (d, J=7,53 Hz, 1H) 6,10-6,18 (m, 2 H) 6,00 (dt, J=11,04, 2,26 Hz, 1H) 4,40 (dt, J=9,66, 7,72 Hz, 1H) 3,80-3,86 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,71 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 2,57-2,65 (m, 1H) 1,88 (dc, J=12,24, 9,47 Hz, 1H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,576. [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -16,0 (c 0,05, metanol).

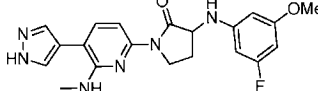
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
247	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	417,20	100 % de ee (tr 2,59), [Método: Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm].	K: 17,94, 96,5 % I: 16,19, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,84 (s a, 1H) 7,76 (s, 2 H) 7,65 (d, J=2,27 Hz, 1H) 7,53 (dd, J=8,31, 2,27 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,31Hz, 1H) 6,96 (t, J=8,31Hz, 1H) 6,26-6,33 (m, 2 H) 6,10-6,18 (m, 1H) 5,89 (d, J=6,80 Hz, 1H) 4,31-4,41 (m, 1H) 3,84 (dd, J=9,25, 4,34 Hz, 2 H) 3,73 (d, J=6,80 Hz, 2 H) 2,71 (c, J=7,68 Hz, 2 H) 2,61 (m, 1H) 1,82-1,96 (m, 1H) 1,08-1,25 (m, 4 H) 0,51-0,59 (m, 2 H) 0,29 (c, J=4,78 Hz, 2 H). [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = +40,0 (c 0,05, DMSO).

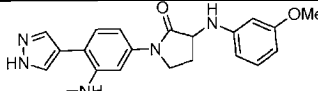


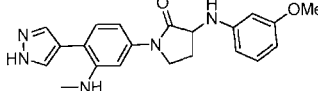
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
248	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	417,20	100 % de ee (tr 3,28), [Método: Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm].	K: 17,95, 95,4 % I: 16,10, 95,6 %	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,69 (s, 1H) 7,76 (s, 2 H) 7,65 (d, <i>J</i> =221 Hz, 1H) 7,53 (dd, <i>J</i> =8,31, 2,27 Hz, 1H) 7,33 (d, <i>J</i> =8,69 Hz, 1H) 6,96 (t, <i>J</i> = 8,12 Hz, 1H) 6,26-6,34 (m, 2 H) 6,15 (d, <i>J</i> =9,07 Hz, 1H) 5,89 (d, <i>J</i> =6,80 Hz, 1H) 4,29-4,42 (m, 1H) 3,84 (dd, <i>J</i> =9,25, 4,34 Hz, 2 H) 3,73 (d, <i>J</i> =7,18 Hz, 2 H) 2,66-2,77 (m, 3 H) 1,82-1,93 (m, 1H) 1,09-1,23 (m, 4 H) 0,50-0,60 (m, 2 H) 0,25-0,34 (m, 2 H). [α] <sup>25,0</sup> <sub>D</sub> = -40,0 (c 0,05, DMSO).
249	 <p>3-((3-etoxifenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	393,20	98,44 % de ee (tr 13,37), [Método: Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm].	I: 9,74, 98,5 % J: 9,16, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,83 (s a, 1H) 8,03 (s, 2 H) 7,63 (d, <i>J</i> =10,27 Hz, 2 H) 7,19 (dd, <i>J</i> =8,31, 2,20 Hz, 1H) 6,97 (t, <i>J</i> =8,07 Hz, 1H) 6,27-6,35 (m, 2 H) 6,16 (dd, <i>J</i> =8,07, 1,47 Hz, 1H) 5,89 (d, <i>J</i> =6,85 Hz, 1H) 4,38 (dt, <i>J</i> =9,72, 7,61 Hz, 1H) 3,95 (c, <i>J</i> =7,09 Hz, 2 H) 3,79-3,90 (m, 5 H) 2,57-2,65 (m, 1H) 1,82-1,96 (m, 1H) 1,30 (t, <i>J</i> =6,97 Hz, 3 H). [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +28,0 (c 0,05, DMSO).

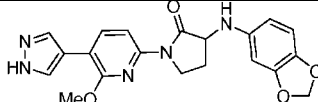
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
250	 <p>3-((3-etoxfenil)amino)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	393,20	96,08 % de ee (tr 15,17), [Método: Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 260 nm].	I: 9,74, 97,4 % J: 9,16, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,85 (s a, 1H) 8,09 (s a, 1H) 7,94 (s a, 1H) 7,58-7,66 (m, 2 H) 7,18 (dd, 1=8,31,2,20 Hz, 1H) 6,97 (t, J=8,07 Hz, 1H) 6,25-6,33 (m, 2 H) 6,16 (dd, J=7,70, 2,08 Hz, 1H) 5,89 (d, J=6,85 Hz, 1H) 4,37 (dt, J=9,66, 7,64 Hz, 1H) 3,95 (c, J=7,09 Hz, 2 H) 3,77- 3,89 (m, 5 H) 2,56-2,64 (m, 1H) 1,82-1,95 (m, 1H) 1,30 (t, J=6,97 Hz, 3 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25,0</sup> = -40,0 (c 0,05, DMSO).

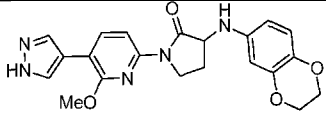
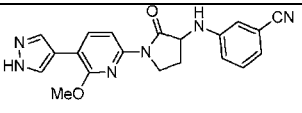
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
251	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(6-(metilamino)-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	397,20	96,98 % de ee (tr 4,67 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 220 nm].	E: 1,29, 100,0 % F: 1,63, 100,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,00 (s a, 1H) 7,95 (s a, 1H) 7,73 (s a, 1H) 7,44-7,52 (m, 2 H) 6,29 (d, J=7,34 Hz, 1H) 6,08- 6,17 (m, 2 H) 6,00 (dt, J=11,00, 2,20 Hz, 1H) 5,85 (d, J=4,65 Hz, 1H) 4,41-4,51 (m, 1H) 4,16- 4,25 (m, 1H) 3,77-3,88 (m, 1H) 3,69 (s, 3 H) 2,84 (d, J=4,65 Hz, 3 H) 2,54-2,61 (m, 1H) 1,75- 1,90 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) d ppm -112,570. [α] <sub>D</sub> <sup>25,0</sup> = +24,0 (c 0,05, DMSO).

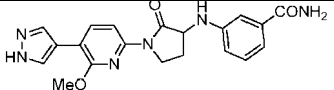
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
252	 <p>3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(6-(metilamino)-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	397,20	93,34 % de ee (tr 5,41 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente: 1,0 g/min, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 220 nm].	E: 1,28, 100,0 % F: 1,62, 100,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,03 (s, 1H) 7,86 (s, 2 H) 7,43-7,54 (m, 2 H) 6,29 (d, J=7,34 Hz, 1H) 6,08-6,17 (m, 2 H) 5,99 (dt, J=11,13, 2,26 Hz, 1H) 5,85 (d, J=4,65 Hz, 1H) 4,41-4,52 (m, 1H) 4,14-4,24 (m, 1H) 3,75-3,87 (m, 1H) 3,69 (s, 3 H) 2,84 (d, J=4,65 Hz, 3 H) 2,53-2,61 (m, 1H) 1,75-1,84 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm -112,570. [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -95,200 (c 0,05, DMSO).

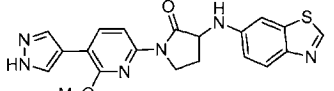
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
253	 <p>3-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-(metilamino)-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	379,20	92,38 % de ee (tr 3,31 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente: 1,0 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10.000 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 240 nm].	E: 1,03, 99,3 % F: 1,54, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1H) 7,95 (s a, 1H) 7,76 (s a, 1H) 7,49 (c, J=8,07 Hz, 2 H) 6,94-7,02 (m, 1H) 6,26-6,34 (m, 2 H) 6,17 (dd, J=7,83, 1,96 Hz, 1H) 5,92 (d, J=7,34 Hz, 1H) 5,80-5,89 (m, 1H) 4,42 (dt, J=9,96, 7,73 Hz, 1H) 4,20 (t, J=9,29 Hz, 1H) 3,83 (td, J=10,52, 6,85 Hz, 1H) 3,68 (s, 3 H) 2,85 (d, J=4,40 Hz, 3 H) 2,54-2,61 (m, 1H) 1,78-1,90 (m, 1H).

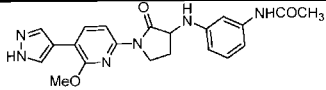
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
254	 <p>3-((3-metoxifenil)amino)-1-(6-(metilamino)-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	379,20	96,34 % de ee (tr 3,97 min), [Método: Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 X 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,0 g/min, Caudal de codisolvente; 1,0 g/min, % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en MeOH), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bares (10..00 kPa), Temperatura: 30,0 °C, UV: 240 nm].	E: 1,17, 98,5 % F: 1,55, 94,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1H) 7,85 (s a, 2 H) 7,49 (c, J=8,03 Hz, 2 H) 6,97-7,02 (m, 1H) 6,26- 6,36 (m, 2 H) 6,17 (dd, J=7,78, 2,76 Hz, 1H) 5,91 (s a, 1H) 5,85 (d, J=4,52 Hz, 1H) 4,42 (s a, 1H) 4,15-4,26 (m, 1H) 3,76-3,92 (m, 1H) 3,64- 3,70 (m, 3 H) 2,84 (d, J=4,02 Hz, 3 H) 2,54- 2,61 (m, 1H) 1,78-1,91 (m, 1H).

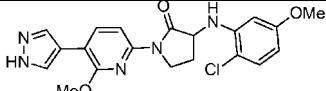
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
255	 <p>3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylamino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	394,3		D: 1,67, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1H) 6,69 (d, J=8,03 Hz, 1H) 6,46 (d, J=2,01 Hz, 1H) 6,16 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1H) 5,86 (s, 2 H) 5,69 (d, J=7,03 Hz, 1H) 4,38 (dt, J=10,04, 7,53 Hz, 1H) 4,15-4,25 (m, 1H) 4,00 (s, 3 H) 3,86 (td, J= 10,42, 6,78 Hz, 1H) 2,58- 2,65 (m, 1H) 1,78-1,94 (m, 1H).

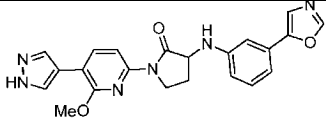
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
256	 <p>3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	408,3		D: 1,57, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,41 (s a, 1H) 8,35 (d, J=8,31Hz, 1H) 8,25 (s a, 1H) 8,17 (d, J=8,07 Hz, 1H) 6,87 (d, J=8,31Hz, 1H) 6,45-6,57 (m, 2 H) 5,81 (d, J=7,09 Hz, 1H) 4,54-4,65 (m, 1H) 4,40-4,51 (m, 3 H) 4,34,4,40 (m, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 4,11 (td, J=10,33, 6,97 Hz, 1H) 2,80-2,87 (m, 1H) 2,01-2,17 (m, 1H).
257	 <p>3-((1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)benzonitrilo</p>	Racemato	375,3		D: 1,61, 97,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,42 (s, 1H) 8,35 (d, J=8,31Hz, 1H) 8,26 (s, 1H) 8,15 (d, J=8,07 Hz, 1H) 7,50-7,59 (m, 1H) 7,33-7,38 (m, 1H) 7,27-7,33 (m, 1H) 7,24 (dt, J=7,64, 1,07 Hz, 1H) 6,82 (d, J=7,83 Hz, 1H) 4,88 (dt, J=10,33, 7,92 Hz, 1H) 4,43-4,55 (m, 1H) 4,27 (s, 3 H) 4,12 (td, J=10,52, 6,85 Hz, 1H) 2,83-2,91 (m, 1H) 2,09-2,24 (m, 1H).

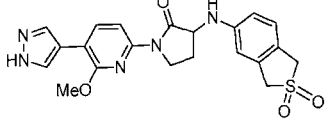
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
258	 <p>3-((1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)benzamida</p>	Racemato	393,2		C: 1,09, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,40 (s a, 1H) 8,35 (d, J=8,31Hz, 1H) 8,20-8,32 (m, 1H) 8,13-8,20 (m, 1H) 8,04 (s a, 1H) 7,44-7,52 (m, 2 H) 7,38-7,44 (m, 1H) 7,28-7,38 (m, 1H) 7,12 (dd, J=8,07, 1,47 Hz, 1H) 6,39 (d, J=7,58 Hz, 1H) 4,82 (dt, J=10,27, 7,83 Hz, 1H) 4,44-4,54 (m, 1H) 4,27 (s, 3 H) 4,14 (ld, J=10,45, 6,72 Hz, 1H) 2,82-2,91 (m, 1H) 2,10-2,24 (m, 1H).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
259	 <p>3-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	407,2		C: 1,40, 93,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 9,21 (s, 1H) 8,41 (s a, 1H) 8,36 (d, J=8,31Hz, 1H) 8,27 (s a, 1H) 8,18 (d, J=8,07 Hz, 1H) 8,05 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,59 (d, J=2,45 Hz, 1H) 7,26 (dd, J=8,93, 2,32 Hz, 1H) 6,62 (d, J=7,34 Hz, 1H) 4,85 (dt, J=9,90, 7,89 Hz, 1H) 4,47-4,57 (m, 1H) 4,27 (s, 3 H) 4,15 (td, J= 10,45, 6,72 Hz, 1H) 2,88-2,93 (m, 1H) 2,11-2,28 (m, 1H).

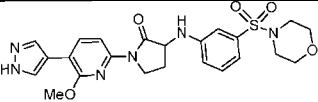
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
260	 <p>N-(3-((1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)fenil)acetamida</p>	Racemato	407,3		D: 1,28, 96,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,94 (s, 1H) 8,28-8,41 (m, 3 H) 8,18 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,21-7,27 (m, 1H) 7,05 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 1H) 6,68 (dd, <i>J</i> =8,07, 1,71Hz, 1H) 4,66 (t, <i>J</i> =9,17 Hz, 1H) 4,44-4,52 (m, 1H) 4,26 (s, 3 H) 4,14 (td, <i>J</i> =10,33, 6,72 Hz, 1H) 2,81-2,88 (m, 2 H) 2,24-2,33 (m, 3 H) 2,11-2,23 (m, 1H).

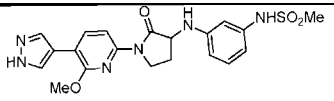
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
261	 <p>3-((2-cloro-5-metoxifenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	414,2		C: 1,93, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,36 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 2 H) 8,28 (s a, 1H) 8,18 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 1H) 7,45 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 1H) 6,71 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1H) 6,53 (dd, <i>J</i> =8,68, 2,81Hz, 1H) 5,79 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H) 4,90 (dt, <i>J</i> =10,52, 7,83 Hz, 1H) 4,50 (t, <i>J</i> =9,54 Hz, 1H) 4,27 (s, 3 H) 4,12 (td, <i>J</i> =10,58, 6,72 Hz, 1H) 3,98 (s, 3 H) 2,88 (dt, <i>J</i> =11,49, 7,46 Hz, 1H) 2,25-2,38 (m, 1H).

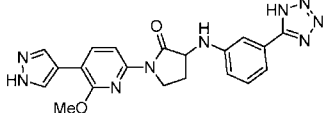
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
262	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-(oxazol-5-il)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	417,2		D: 1,58, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,66 (s, 1H) 8,35 (d, J=8,31Hz, 3 H) 8,17 (d, J=8,31Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,41-7,51 (m, 1H) 7,34 (t, J=1,83 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,07 Hz, 1H) 7,00 (dd, J=7,95, 1,83 Hz, 1H) 6,48 (d, J=7,58 Hz, 1H) 4,86 (dt, J=10,09, 7,92 Hz, 1H) 4,43-4,54 (m, 1H) 4,27 (s, 3 H) 4,15 (td, J=10,33, 6,72 Hz, 1H) 2,84-2,92 (m, 1H) 2,13-2,26 (m, 1H).

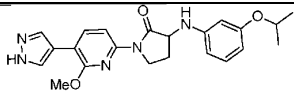
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
263	 <p>3-((2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	440,2		D: 1,33, 95,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,41 (s a, 1H) 8,35 (d, J=8,31Hz, 1H) 8,25 (s a, 1H) 8,17 (d, J=8,07 Hz, 1H) 7,35 (d, J=8,31Hz, 1H) 6,91-7,02 (m, 2 H) 6,48 (d, J=7,58 Hz, 1H) 4,72-4,83 (m, 1H) 4,62 (s, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 4,40-4,52 (m, 1H) 4,26 (s, 3 H) 4,13 (td, J=10,45, 6,72 Hz, 1H) 2,83-2,91 (m, 1H) 2,08-2,24 (m, 1H).

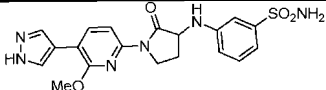


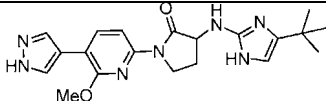
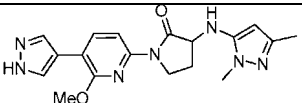
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
264	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-(morfolinosulfonil)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	499,3		D: 1,52, 96,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,41 (s a, 1H) 8,35 (d, J=8,31Hz, 1H) 8,26 (s a, 1H) 8,15 (d, J=8,07 Hz, 1H) 7,58-7,67 (m, 1H) 7,25-7,35 (m, 2 H) 7,16 (dt, J=7,21, 0,92 Hz, 1H) 6,91 (d, J=7,58 Hz, 1H) 4,89 (dt, J=10,09, 8,04 Hz, 1H) 4,43-4,54 (m, 1H) 4,27 (s, 3 H) 4,08-4,20 (m, 1H) 3,83-3,97 (m, 4 H) 3,06-3,19 (m, 4 H) 2,80-2,90 (m, 1H) 2,14-2,29 (m, 1H).

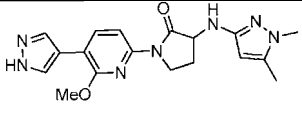
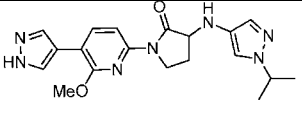
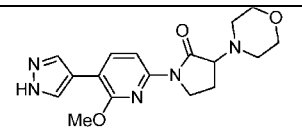
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
265	 <p>N-(3-((1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)fenil)metanosulfonamida</p>	Racemato	443,2		C: 1,31, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,24 (s, 1H) 9,72 (s, 1H) 8,35 (d, J=8,07 Hz, 3 H) 8,17 (d, J=8,31Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,29 (t, J=8,07 Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 6,86 (t, J=2,20 Hz, 1H) 6,71 (dd, J=7,46, 1,59 Hz, 1H) 6,74 (dd, J=7,95, 1,83 Hz, 1H) 6,38 (s a, 1H) 4,70 (s a, 1H) 4,43-4,53 (m, 1H) 4,26 (s, 3 H) 4,09-4,20 (m, 1H) 3,22 (s, 3 H) 2,81-2,89 (m, 1H) 2,09-2,25 (m, 1H).

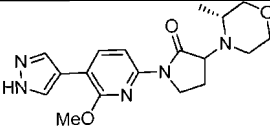
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
266	 <p>3-((3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	418,3		C: 1,12, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,25 (s a, 1H) 8,45 (s, 1H) 8,39 (d, J=8,07 Hz, 1H) 8,28 (s, 1H) 8,10 (d, J=8,31Hz, 1H) 7,60 (t, Hz, 1H) 7,39-7,52 (m, 2 H) 6,93-7,00 (m, 1H) 6,64 (dd, J=10,03, 9,05 Hz, 1H) 5,66 (s, 2 H) 4,66-4,76 (m, 1H) 4,36 (td, J=10,03, 7,34 Hz, 1H) 4,23-4,31 (m, 3 H) 3,13-3,25 (m, 1H) 2,98-3,06 (m, 1H).

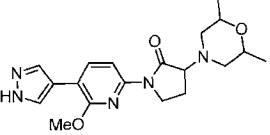
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
267	 <p>3-((3-isopropoxifenil)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	408,3		D: 1,92, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,41 (s a, 1H) 8,35 (d, J=8,31Hz, 1H) 8,26 (s a, 1H) 8,17 (d, J=8,31Hz, 1H) 7,17-7,27 (m, 1H) 6,47-6,59 (m, 2 H) 6,37-6,46 (m, 1H) 6,17 (d, J=7,34 Hz, 1H) 4,66-4,82 (m, 2 H) 4,42-4,52 (m, 1H) 4,21-4,31 (m, 3 H) 4,12 (td, J=10,39, 6,85 Hz, 1H) 2,80-2,89 (m, 1H) 2,06-2,21 (m, 1H) 1,45-1,55 (m, 6 H).

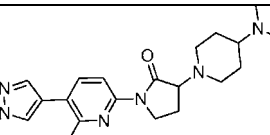
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
268	 <p>3-((1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)benzenosulfonamida</p>	Racemato	429,2		D: 1,21, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,34 (t, J=8,56 Hz, 7 H) 8,17 (d, J=8,07 Hz, 1H) 8,12 (d, J=8,31Hz, 1H) 7,50-7,57 (m, 1H) 7,44-7,49 (m, 1H) 7,43 (t, J=2,08 Hz, 1H) 7,26-7,34 (m, 2 H) 7,21-7,26 (m, 1H) 7,17 (dd, J=7,95, 2,08 Hz, 1H) 6,98-7,05 (m, 1H) 6,75 (d, J=7,83 Hz, 1H) 5,83 (s, 2 H) 4,80-4,88 (m, 2 H) 4,51 (dd, J=11,37, 3,06 Hz, 2 H) 4,31-4,36 (m, 2 H) 4,27 (s, 4 H) 4,21 (s, 4 H) 4,11-4,18 (m, 4 H) 3,96 (dd, J=10,39, 4,03 Hz, 5 H) 2,84 (s a, 2 H) 2,38 (s, 1H) 2,20 (d, J=9,54 Hz, 1H) 2,14 (s, 15 H) 1,93-2,03 (m, 1H).

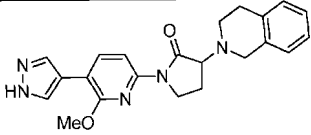
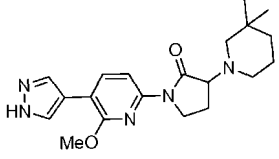
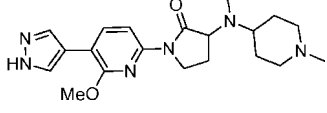
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
269	 <p>3-((4-(<i>terc</i>-butil)tiazol-2-il)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	413,3		C: 1,26, 94,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,28-8,42 (m, 3 H) 8,14 (d, J=8,07 Hz, 1H) 6,52 (s a, 1H) 4,87 (s a, 2 H) 4,50 (t, J=9,29 Hz, 2 H) 4,26 (s, 4 H) 4,16 (td, J=10,15, 7,34 Hz, 2 H) 2,34-2,46 (m, 1H) 1,43 (s, 9 H).
270	 <p>3-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	368,3		C: 0,88, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,10 (d, J=8,03 Hz, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,92 (d, J=8,53 Hz, 1H) 5,79 (d, J=8,03 Hz, 1H) 5,24 (s, 1H) 4,15-4,33 (m, 2 H) 3,96-4,05 (m, 3 H) 3,83 (td, J=10,29, 7,03 Hz, 1H) 3,48 (s, 3H) 1,87-2,02 (m, 4 H).

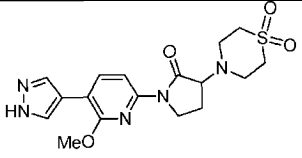
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
271	 <p>3-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	368,3		C: 0,97, 98,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,20 (s a, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,33 (d, J=8,07 Hz, 1H) 8,25 (s, 1H) 8,17 (d, J=8,31Hz, 1H) 5,53-5,67 (m, 2 H) 4,51-4,63 (m, 1H) 4,44 (t, J= 9,29 Hz, 1H) 4,25 (s, 3 H) 4,07 (td, J=10,52, 6,85 Hz, 1H) 3,75 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,12-2,24 (m, 1H).
272	 <p>3-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	382,2		D: 1,25, 95,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,21 (s a, 1H) 8,41 (s a, 1H) 8,34 (d, J=8,07 Hz, 1H) 8,25 (s a, 1H) 8,17 (d, J=8,31Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,31 (d, J=0,73 Hz, 1H) 5,01 (d, J= 5,62 Hz, 1H) 4,59 (dt, J=13,39, 6,63 Hz, 1H) 4,38-4,48 (m, 1H) 4,20-4,31 (m, 4 H) 4,02-4,15 (m, 1H) 2,07-2,20 (m, 1H) 1,62 (d, J= 6,85 Hz, 6 H).
273	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-morfolinopirrolidin-2-ona</p>	Racemato	344,2		A: 1,15, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,05-8,10 (m, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 1H) 4,07-4,15 (m, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,75-3,84 (m, 1H) 3,67 (t, J=9,04 Hz, 1H) 3,60 (t, J=4,77 Hz, 4 H) 2,83-2,92 (m, 2 H) 2,15-2,25 (m, 1H) 2,01-2,09 (m, 1H).

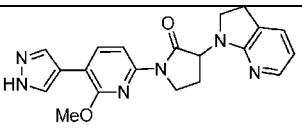
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
274	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((R)-3-metilmorfolino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	358,2		A: 1,45, 97,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,07 (d, J= 8,03 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,92 (d, J=8,03 Hz, 1H) 4,08-4,19 (m, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 3,76-3,86 (m, 1H) 3,62-3,75 (m, 2 H) 3,50 (t, J=9,29 Hz, 1H) 3,14 (t, J=10,04 Hz, 1H) 1,97-2,19 (m, 2 H) 0,97 (d, J=6,02 Hz, 3 H).

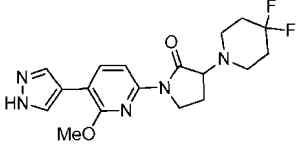
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
275	 <p>3-(2,6-dimetilmorfolino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	372,2		A: 1,58, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,07 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,91 (d, J=8,03 Hz, 1H) 4,10 (t, J=9,04 Hz, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,76-3,85 (m, 1H) 3,68 (t, J=9,04 Hz, 1H) 3,56 (d, J=8,03 Hz, 2 H) 2,94 (d, J=10,54 Hz, 1H) 2,64 (d, J=10,54 Hz, 1H) 2,39 (t, J=10,54 Hz, 1H) 2,13-2,24 (m, 1H) 1,96-2,09 (m, 2 H) 1,24 (s, 1H) 1,06 (d, J=5,02 Hz, 6 H).

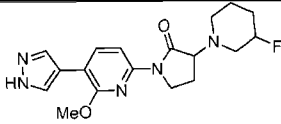
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
276	 <p>3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	385,3		A: 0,84, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,56-7,66 (m, 2 H) 7,44-7,55 (m, 2 H) 6,58 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,49 (d, J=2,51 Hz, 1H) 6,36-6,45 (m, 1H) 4,74 (s a, 1H) 4,07 (dd, J=9,79, 7,78 Hz, 1H) 3,80-3,90 (m, 5 H) 3,77 (s, 3 H) 2,82 (dddd, J=12,49, 8,09, 6,02, 2,01 Hz, 1H) 2,00-2,15 (m, 1H).

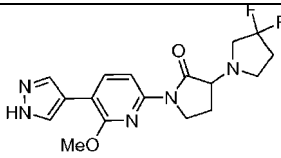
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
277	 <p>3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	390,3		A: 1,79, 96,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,08 (d, J=8,03 Hz, 1H) 8,00 (s, 1H) 7,94 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,02-7,19 (m, 5 H) 4,18 (t, J=9,29 Hz, 1H) 4,06 (d, J=14,56 Hz, 1H) 4,00 (s, 4 H) 3,93 (t, J=9,04 Hz, 1H) 3,81-3,89 (m, 1H) 3,75 (d, J=15,06 Hz, 1H) 3,06-3,17 (m, 1H) 2,83 (s a, 3 H) 2,28 (d, J=9,04 Hz, 1H) 2,11-2,21 (m, 1H).
278	 <p>3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	370,3		A: 2,02, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,14 (s a, 1H) 8,06 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,99 (s a, 1H) 7,92 (d, J=8,53 Hz, 1H) 4,05-4,14 (m, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,74-3,82 (m, 1H) 3,68 (t, J=9,04 Hz, 1H) 2,75-2,80 (m, 1H) 2,43 (d, J=11,04 Hz, 3 H) 2,12-2,22 (m, 2 H) 1,942,04 (m, 1H) 1,53 (s a, 2 H) 1,18-1,26 (m, 3 H) 0,93 (s, 6 H).
279	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	385,3		A: 0,88, 93,2 %	

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
280	 <p>3-(1,1-dioxidotiormolino)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	392,1		A: 1,26, 95,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,08 (d, J=8,53 Hz, 3 H) 7,91 (d, J=8,03 Hz, 1H) 3,12 (s a, 4 H) 3,06 (s, 2 H) 2,27 (s, 1H) 2,05 (s, 1H) 1,24 (s, 3 H) 0,86 (s, 1H).

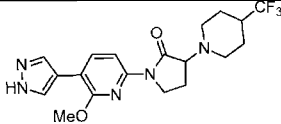
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
281	 <p>3-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	377,2		B: 0,85, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1H) 8,16 (s a, 1H) 8,08 (d, J=8,03 Hz, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,90 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,75 (d, J= 5,02 Hz, 1H) 7,30 (d, J=6,02 Hz, 1H) 6,43-6,53 (m, 1H) 5,16 (t, J=10,04 Hz, 1H) 4,22-4,31 (m, 1H) 4,01 (s, 3 H) 3,84-3,91 (m, 1H) 3,65 (d, J=7,53 Hz, 1H) 3,43 (d, J=8,53 Hz, 1H) 3,01 (d, J=8,53 Hz, 2 H) 2,26-2,32 (m, 2 H).

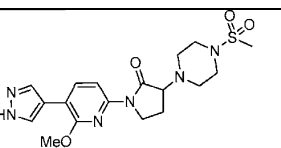
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
282	 <p>clorhidrato de 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	378,1		B: 1,13, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,07 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 1H) 4,13 (t, J=9,04 Hz, 1H) 3,95-4,02 (m, 3 H) 3,74-3,89 (m, 2 H) 2,98 (dt, J=11,67, 5,46 Hz, 2 H) 2,65 (d, J= 5,52 Hz, 1H) 2,16-2,27 (m, 1H) 1,88-2,09 (m, 5 H).

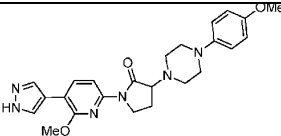
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
283	 <p>clorhidrato de 3-(3-fluoropiperidin-1-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	360,1		B: 0,97, 96,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,07 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,92 (dd, J=8,03, 2,51Hz, 1H) 4,69 (s a, 1H) 4,58 (s a, 1H) 4,054,17 (m, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,72-3,84 (m, 2 H) 2,78-2,89 (m, 1H) 2,73 (s a, 1H) 2,42 (s a, 2 H) 2,18 (s a, 1H) 1,99-2,10 (m, 1H) 1,83 (s a, 1H) 1,71 (s a, 1H) 1,52 (d, J=13,55 Hz, 2 H).

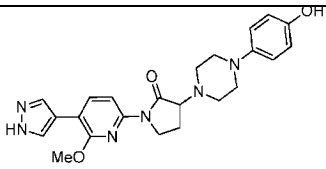
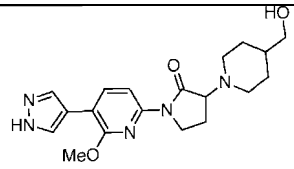
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
284	 <p>clorhidrato de 3,3-difluoro-1'-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-[1,3'-bipirrolidin]-2'-ona</p>	Racemato	364,2		A: 1,46, 95,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,08 (d, J=8,03 Hz, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,88 (d, J=8,53 Hz, 1H) 4,07-4,18 (m, 1H) 3,95-4,02 (m, 3 H) 3,77-3,87 (m, 1H) 3,60-3,68 (m, 1H) 3,40-3,47 (m, 1H) 3,05-3,15 (m, 1H) 3,00 (dd, J=15,06, 11,04 Hz, 1H) 2,84-2,92 (m, 1H) 2,27 (td, J=15,44, 7,78 Hz, 3 H) 2,02 (dd, J=12,30, 9,79 Hz, 1H).

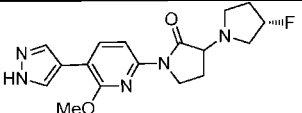
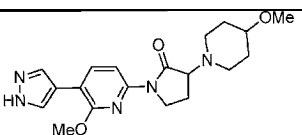


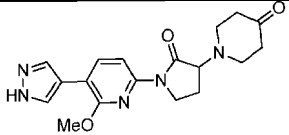
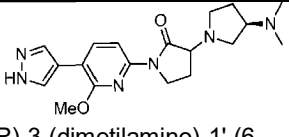
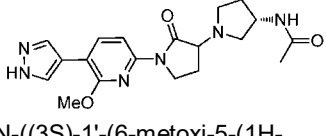
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
285	 <p>clorhidrato de 1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	410,2		A: 1,97, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,07 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,92 (d, J=8,53 Hz, 1H) 4,11 (t, J=8,78 Hz, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,69-3,86 (m, 2 H) 3,10 (d, J=1 1,04 Hz, 1H) 2,86 (d, J=9,04 Hz, 1H) 2,29 (s, 2 H) 2,19 (d, J=9,54 Hz, 1H) 1,972,08 (m, 1H) 1,80 (s a, 2 H) 1,37-1,53 (m, 2 H).

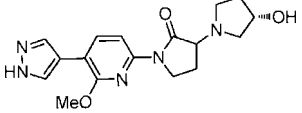
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
286	 <p>1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	421,2		A: 1,45, 96,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,08 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,91 (d, J=8,03 Hz, 1H) 6,54 (s, 2 H) 6,30 (s, 1H) 4,09-4,17 (m, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,76-3,84 (m, 2 H) 3,13 (t, J=5,02 Hz, 4 H) 2,93-3,00 (m, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 2,61-2,66 (m, 2 H) 2,16-2,25 (m, 1H) 2,05 (dd, J=12,55, 9,54 Hz, 1H).

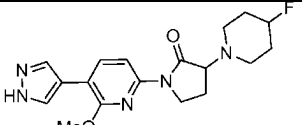
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
287	 <p>diclorhidrato de 1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	449,3		A: 1,63, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,08 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,99 (s a, 1H) 7,93 (d, J=8,03 Hz, 1H) 6,90 (d, J=9,54 Hz, 2 H) 6,82 (d, J=9,04 Hz, 2 H) 4,13 (s a, 1H) 3,99 (s, 3 H) 3,83 (d, J= 11,04 Hz, 1H) 3,75 (t, J=9,04 Hz, 1H) 3,69 (s, 3 H) 2,94-3,10 (m, 6 H) 2,26 (s, 1H) 2,10 (d, J=8,53 Hz, 1H).

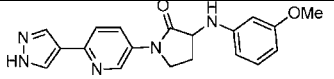
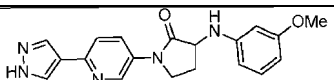
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
288	 <p>3-(4-(4-hidroxiifenil)piperazin-1-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	435,2		A: 1,24, 96,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s a, 1H) 8,81 (s, 1H) 7,97-8,23 (m, 3 H) 7,89-7,96 (m, 1H) 6,74-6,85 (m, 2 H) 6,60-6,73 (m, 2 H) 4,08-4,18 (m, 1H) 3,95-4,02 (m, 3 H) 3,77-3,86 (m, 1H) 3,74 (t, J=9,04 Hz, 1H) 2,92-3,06 (m, 6 H) 2,63-2,67 (m, 1H) 2,16-2,29 (m, 1H) 2,00-2,14 (m, 1H) 1,91 (s, 1H).
289	 <p>3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	372,2		A: 1,29, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,06 (d, J= 8,53 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,92 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,01 (s a, 1H) 6,53 (s, 1H) 6,30 (s, 1H) 4,41 (t, J= 5,52 Hz, 1H) 4,10 (t, J= 8,53 Hz, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,25 (t, J= 5,77 Hz, 2 H) 2,99 (d, J=11,55 Hz, 1H) 2,75 (d, J=11,55 Hz, 1H) 2,56-2,64 (m, 2 H) 2,11-2,29 (m, 2 H) 1,942,10 (m, 1H) 1,64 (s a, 2H) 1,34 (s a, 1H) 1,12 (t, J=12,30 Hz, 2 H).

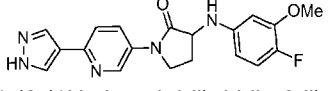
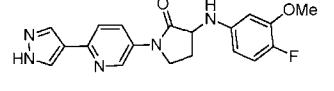
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
290	 <p>clorhidrato de (3 S)-3-fluoro-1'-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-[1,3'-bipirrolidin]-2'-ona</p>	Racemato	346,2		A: 1,49, 97,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s a, 1H) 8,07 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,99 (s a, 1H) 7,89 (d, J=8,03 Hz, 1H) 5,30 (d, J= 6,02 Hz, 1H) 5,16 (d, J= 6,53 Hz, 1H) 4,05-4,19 (m, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,77-3,91 (m, 1H) 3,52-3,65 (in, 1H) 3,06-3,21 (m, 1H) 2,85-2,99 (m, 1H) 2,69-2,84 (m, 1H) 2,56-2,63 (m, 1H) 2,21-2,32 (m, 1H) 1,91-2,19 (m, 2 H) 1,88 (s a, 1H).
291	 <p>clorhidrato de 1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-metoxipiperidin-1-il)pirrolidin-2'-ona</p>	Racemato	372,2		A: 1,51, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s a, 1H) 8,07 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,99 (s a, 1H) 7,91 (d, J=8,03 Hz, 1H) 4,10 (t, J=8,78 Hz, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,75-3,85 (m, 1H) 3,71 (t, J=9,04 Hz, 1H) 3,23 (s, 3 H) 3,12-3,20 (m, 1H) 2,92-3,06 (m, 1H) 2,68-2,76 (m, 2 H) 2,23-2,34 (m, 1H) 2,10-2,22 (m, 1H) 1,85 (d, J= 10,54 Hz, 2 H) 1,42 (dd, J=8,78, 4,27 Hz, 2 H).

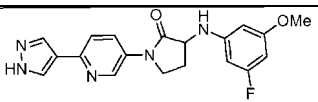
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
292	 <p>hidrato de clorhidrato de 1-(1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-ona</p>	Racemato	356,1		B: 1,34, 96,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,08 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,92 (d, J=8,53 Hz, 1H) 4,14 (t, J=9,04 Hz, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,93 (t, J=9,29 Hz, 1H) 3,74-3,86 (m, 1H) 3,15 (dd, J=11,55, 6,02 Hz, 2 H) 2,78-2,92 (m, 2 H) 2,38 (t, J=6,02 Hz, 4 H) 2,19-2,30 (m, 1H) 2,02-2,14 (m, 1H).
293	 <p>(3R)-3-(dimetilamino)-1'-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-[1,3'-bipirrolidin]-2'-ona</p>	Racemato	371,2		B: 0,79, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1H) 8,07 (d, J=8,03 Hz, 3 H) 7,84-7,93 (m, 1H) 4,12 (t, J=9,29 Hz, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,74-3,88 (m, 1H) 3,56 (td, J=8,78, 4,02 Hz, 1H) 3,14 (t, J=8,03 Hz, 1H) 2,84-3,05 (m, 2 H) 2,69-2,74 (m, 1H) 2,30 (s a, 4 H) 2,20-2,26 (m, 1H) 1,93-2,07 (m, 2 H) 1,92 (s, 1H) 1,69 (d, J=5,02 Hz, 1H).
294	 <p>N-((3S)-1'-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2'-oxo-[1,3'-bipirrolidin]-3-il)acetamida</p>	Racemato	385,2		B: 0,90, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,07 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,93-8,03 (m, 2 H) 7,89 (d, J=8,53 Hz, 1H) 4,07-4,24 (m, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 3,83 (d, J=8,53 Hz, 1H) 3,46-3,60 (m, 1H) 2,99-3,15 (m, 1H) 2,81 (d, J=6,53 Hz, 2 H) 2,45 (d, J=9,04 Hz, 1H) 2,25 (s a, 1H) 1,92-2,14 (m, 2 H) 1,71-1,85 (m, 3 H) 1,56 (s a, 1H).

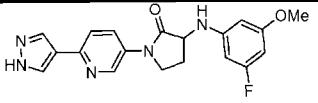
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
295	 <p>(3S)-3-hidroxi-1'-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-[1,3'-bipirrolidin]-2'-ona</p>	Racemato	344,2		A: 1,18, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,07 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,89 (d, J=8,03 Hz, 1H) 4,71 (dd, J=8,53, 5,02 Hz, 1H) 4,21 (s a, 1H) 4,08-4,14 (m, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,84 (s, 1H) 3,51 (s, 1H) 2,76 (s, 2 H) 2,23 (s a, 2 H) 1,90-2,06 (m, 3 H) 1,56 (d, J=15,06 Hz, 1H).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
296	 <p>clorhidrato de 3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	360,2		B: 0,88, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,07 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,92 (d, J=8,03 Hz, 1H) 4,75 (s a, 1H) 4,62 (s a, 1H) 4,07-4,16 (m, 1H) 3,98 (s, 3 H) 3,71-3,83 (m, 2 H) 2,98 (s a, 1H) 2,78 (s a, 2 H) 2,44 (s a, 2 H) 2,18 (s a, 1H) 1,96-2,08 (m, 1H) 1,89 (s a, 2 H) 1,72 (s a, 2H).

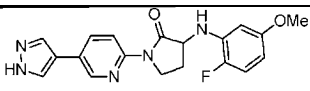
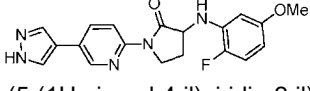
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
297	 <p>1-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	349,80	TR = 4,17 min, ee = 99,58 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P2: 1A, Temperatura de la Columna: 25, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 102, absorbancia a 245 nm.	M: 11,20, 97,7 % N: 12,11, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,05 (s a, 1H), 8,86 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,37-8,06 (m, 3H), 7,78-7,67 (m, 1H), 6,99 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,35-6,25 (m, 2H), 6,23-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,40 (td, J= 7,7, 9,7 Hz, 1H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 1H); [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -50,0 (c= 0,1, DMSO).
298	 <p>1-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	350,20	TR = 5,3 min, ee = 98,76 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 X 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P2: 2A, Temperatura de la Columna: 25,4, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 99, absorbancia a 245 nm.	M: 11,21, 99,7 % N: 12,13, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,03 (s a, 1H), 8,86 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,21-8,06 (m, 3H), 7,73 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,99 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,35-6,24 (m, 2H), 6,22-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 1H); [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = +42,0 (c= 0,1, DMSO).

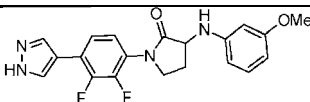
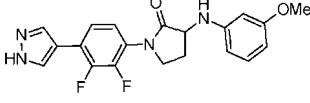
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
299	 <p>1-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	368,00	TR = 3,75 min, ee =100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 X 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P2: 3A, Temperatura de la Columna: 24,6, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 97, absorbancia a 271 nm.	M: 11,70, 97,0 % N: 12,57, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,02 (s a, 1H), 8,86 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,24-8,04 (m, 3H), 7,73 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J= 9,0, 11,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, J= 2,5, 7,5 Hz, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 5,88 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,70-2,58 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -150,827; [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = -28,400 (c= 0,1, DMSO).
300	 <p>1-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	368,00	TR = 5,88 min, ee = 99,36 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 X 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P2: 4A, Temperatura de la Columna: 25,2, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 97, absorbancia a 271 nm.	M: 11,70, 97,0 % N: 12,57, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,05 (s a, 1H), 8,85 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,26-8,03 (m, 3H), 7,73 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 6,53 (dd, J= 2,5, 7,5 Hz, 1H), 6,21 (td, J= 3,0, 9,0 Hz, 1H), 5,88 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,39 (td, J= 7,7, 9,7 Hz, 1H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,70-2,57 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -150,824; [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +62,0 (c= 0,1, DMSO).

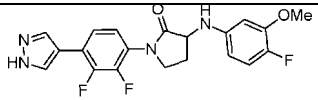
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
301	 <p>1-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	367,90	TR = 5,8 min, ee = 98,82 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® OD-H (4,6 x 250 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P2: 5A, Temperatura de la Columna: 24,8, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 104, absorbancia a 271 nm.	M: 12,73, 99,6 % N: 13,51, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,04 (s a, 1H), 8,85 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,32-8,03 (m, 3H), 7,73 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,32 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,18-6,07 (m, 2H), 6,05-5,94 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 3,94-3,77 (m, 2H), 3,73-3,64 (m, 3H), 2,69-2,58 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -112,517; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +49,200 (c= 0,1, DMSO).

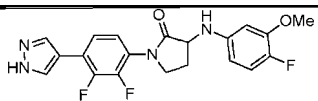
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
302	 <p>1-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	367,90	TR = 9,89 min, ee = 98,12 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® OD-H (4,6 x 250 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P2: 6A, Temperatura de la Columna: 24,8, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 104, absorbancia a 271 nm.	M: 12,73, 99,7 % N: 13,5, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,05 (s a, 1H), 8,85 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,25-8,03 (m, 3H), 7,73 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,18-6,07 (m, 2H), 6,00 (td, J= 2,3, 11,0 Hz, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,70-2,57 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -112,522; [α] <sub>D</sub> <sup>25,1</sup> = -54,800 (c= 0,1, DMSO).

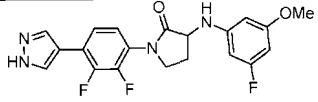


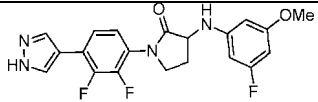
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
303	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	367,80	TR = 6,36 min, ee = 99,74 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ), Pocillo de muestra: P1: ID, Temperatura de la Columna: 24,6, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 265 nm.	I: 8,94, 98,4 % J: 8,28, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,95 (s a, 1H), 8,71 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,17-7,96 (m, 3H), 6,95 (dd, J= 11,5, 8,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, J= 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,13 (dt, J= 8,9, 3,1 Hz, 1H), 5,73 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 4,67-4,52 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,82 (td, J= 10,3, 6,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,14-1,96 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -144,137; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +82,0 (c= 0,1, DMSO).
304	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	367,80	TR = 8,07 min; ee = 99,26 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ), Pocillo de muestra: P1: 2D, Temperatura de la Columna: 24,6, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 265 nm.	I: 8,94, 98,4 % J: 8,28, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,04 (s a, 1H), 8,71 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,37-8,21 (m, 2H), 8,11-7,93 (m, 2H), 6,95 (dd, J= 11,5, 8,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, J= 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,13 (dt, J= 8,9, 3,1 Hz, 1H), 5,73 (dd, J= 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,68-4,52 (m, 1H), 4,14 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 3,89-3,74 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -144,137; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -368,400 (c= 0,1, DMSO).

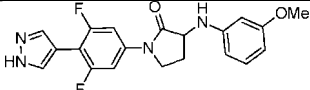
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
305	 <p>1-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	385,20	TR = 10,0 min, ee = 99,68 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P1: 1C, Temperatura de la Columna: 24,2, Flujo total: 3, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,1, Caudal de codisolvente: 0,9, % de codisolvente: 30, Contrapresión: 99, absorbancia a 260 nm.	I: 9,27, 99,1 % J: 8,75, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,22 (s a, 1H), 8,12 (s a, 2H), 7,62 (td, J= 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J= 8,8, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,36-6,25 (m, 2H), 6,22-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,37 (dt, J= 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,92-3,73 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -140,035, -143,530; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +34,0 (c= 0,1, DMSO).
306	 <p>1-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	385,20	TR = 11,53 min, ee = 99,44 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P1: 2C, Temperatura de la Columna: 24,3, Flujo total: 3, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,1, Caudal de codisolvente: 0,9, % de codisolvente: 30, Contrapresión: 99, absorbancia a 260 nm.	I: 9,26, 99,2 % J: 8,24, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,22 (s a, 1H), 8,12 (s a, 2H), 7,62 (td, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J= 8,7, 6,9, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,38-6,27 (m, 2H), 6,21-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,37 (dt, J= 9,7, 7,7 Hz, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -140,035, -143,530; [α] <sub>D</sub> <sup>25,1</sup> = -40,800 (c= 0,1, DMSO).

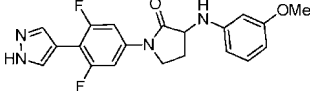
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
307	 <p>1-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	403,20	TR = 6,60 min, ee = 100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P1: 3C, Temperatura de la Columna: 24,2, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 259 nm.	I: 9,29, 99,6 % J: 8,31, 97,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,21 (s a, 1H), 8,12 (d, J= 1,5 Hz, 2H), 7,61 (ddd, J= 8,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 6,92 (dd, J= 11,5, 8,5 Hz, 1H), 6,55 (dd, J= 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,23 (dt, J= 8,7, 3,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,36 (dt, J= 9,3, 7,7 Hz, 1H), 3,91-3,72 (m, 5H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -140,037, -143,538, -150,790; [α] <sup>25,1D</sup> = -60,400 (c= 0,1, DMSO).

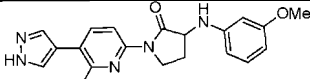
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
308	 <p>1-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	403,20	TR = 8,87 min; ee = 98,06 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P1: 4C, Temperatura de la Columna: 24,1, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 259 nm.	I: 9,26, 99,2 % J: 8,24, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,21 (s a, 1H), 8,12 (d, J= 1,5 Hz, 2H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,34 (ddd, J= 8,8, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J= 11,5, 8,5 Hz, 1H), 6,55 (dd, J= 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,27-6,17 (m, 1H), 5,88 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,36 (dt, J= 9,3, 7,7 Hz, 1H), 3,90-3,72 (m, 5H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -140,035, -143,534, -150,789; [α] <sup>25,1D</sup> = +20,0 (c= 0,1, DMSO).

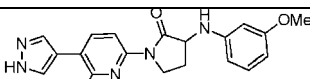
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
309	 <p>1-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	403,20	TR = 3,81 min; ee=100 % Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P1: 5C, Temperatura de la Columna: 24,1, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 257 nm.	I: 9,744, 99,6 % J: 8,68, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,21 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,33 (ddd, J= 8,8, 7,3, 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,19-6,10 (m, 2H), 6,01 (dt, J= 11,3, 2,1 Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,91-3,65 (m, 5H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,07-1,89 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -112,539, -140,010, -143,539; [α] <sup>24,7</sup> <sub>D</sub> = +40,0 (c= 0,1, DMSO).

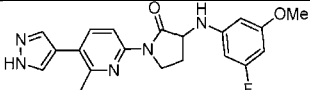
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
310	 <p>1-(2,3-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	403,20	TR = 14,63 min, ee =98,4 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P1: 6C, Temperatura de la Columna: 24,2, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 257 nm.	I: 9,76, 99,6 % J: 8,70, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,23 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,62 (td, J= 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21-6,09 (m, 2H), 6,05-5,94 (m, 1H), 4,41 (dt, J= 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,90-3,65 (m, 5H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -112,539, -140,016, -143,539; [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = -48,400 (c= 0,1, DMSO).

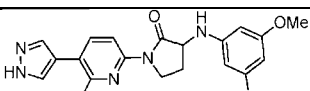
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
311	 <p>1-(3,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	385,20	TR = 8,84 min, ee = 100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P2: 1C, Temperatura de la Columna: 23, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 97, absorbancia a 273 nm.	I: 9,82, 98,9 % J: 9,28, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,22 (s a, 1H), 8,00 (s a, 2H), 7,69-7,55 (m, 2H), 6,99 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,34-6,25 (m, 2H), 6,21-6,13 (m, 1H), 5,95 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,44 (dt, J= 10,0, 7,8 Hz, 1H), 3,94-3,73 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,65-2,54 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -110,763; [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = +48,0 (c= 0,05, DMSO).

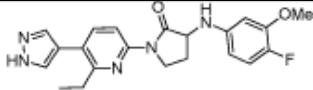
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
312	 <p>1-(3,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	385,20	TR = 14,80 min, ee = 98,42 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: P2: 2C, Temperatura de la Columna: 23, Flujo total: 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 99, absorbancia a 273 nm.	I: 10,00, 98,9 % J: 9,29, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,22 (s a, 1H), 8,01 (s a, 2H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 2H), 6,21-6,13 (m, 1H), 5,95 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,44 (dt, J= 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -110,763; [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = -40,0 (c= 0,05, DMSO).

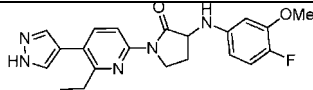
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
313	 <p>1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	378,20	TR = 9,62 min, ee = 100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 12A, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 250 nm.	I: 9,40, 99,6 % J: 8,76, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,04 (s a, 1H), 8,14 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,5 Hz, 3H), 6,99 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,37-6,26 (m, 2H), 6,21-6,12 (m, 1H), 5,95 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,47 (dt, J= 10,0, 7,8 Hz, 1H), 4,19 (ddd, J= 10,9, 8,9, 1,8 Hz, 1H), 3,86 (td, J= 10,4, 6,8 Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 3H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,5 Hz, 3H); [α] <sup>25,3<sub>D</sub></sup> = +48,0 (c= 0,1, DMSO).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
314	 <p>1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	378,20	TR = 14,67 min; ee = 98,80 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 13A, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 250 nm.	I: 9,40, 98,8 % J: 8,76, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,04 (s a, 1H), 8,14 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,94-7,72 (m, 3H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,36-6,25 (m, 2H), 6,20-6,13 (m, 1H), 5,95 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,47 (dt, J= 10,0, 7,5 Hz, 1H), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,5 Hz, 3H); [α] <sup>25,2<sub>D</sub></sup> = -66,0 (c= 0,1, DMSO).

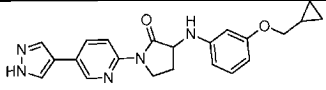
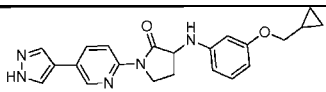
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
315	 <p>1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	396,20	TR =12,44 min; ee = 100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® AD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 15E, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 250 nm.	I: 10,37, 97,0 % J: 9,21, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,05 (s a, 1H), 8,13 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,32 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,17-6,10 (m, 2H), 6,00 (dt, J= 11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,51 (dt, J= 10,2, 8,0 Hz, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,86 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,5 Hz, 3H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -112,551; [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> = +92,0 (c= 0,05, DMSO).

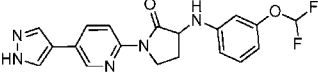
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
316	 <p>1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	396,20	TR = 24,66 min, ee =100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® AD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 16E, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 250 nm.	I: 10,3, 96,9 % J: 9,21, 96,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,05 (s a, 1H), 8,13 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,32 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,18-6,10 (m, 2H), 6,00 (dt, J= 11,2, 2,2 Hz, 1H), 4,51 (dt, J= 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,86 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,5 Hz, 3H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -112,551; [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -56,0 (c= 0,05, DMSO).

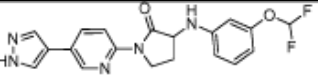
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
317	 <p>1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	396,20	TR = 7,18 min, ee = 100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 11D, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 254 nm.	I: 9,42, 98,9 % J: 9,21, 96,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,04 (s a, 1H), 8,14 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,01-7,71 (m, 3H), 6,92 (dd, J= 11,5, 8,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J= 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,21 (dt, J= 8,8, 3,1Hz, 1H), 5,87 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,45 (dt, J= 9,8, 7,7 Hz, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,5 Hz, 3H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -150,863; [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = +54,0 (c= 0,1, DMSO).

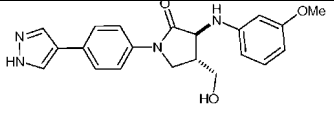
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
318	 <p>1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	396,20	TR = 12,77 min, ee = 99,29 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 12D, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 254 nm.	I: 9,42, 98,0 % J: 9,21, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,04 (s a, 1H), 8,14 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,01-7,70 (m, 3H), 6,92 (dd, J= 11,5, 8,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J= 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,21 (dt, J= 8,7, 3,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,5 Hz, 3H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -150,829; [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -48,0 (c= 0,1, DMSO).

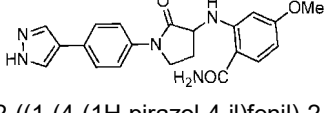


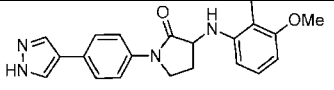
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
319	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	390,20	TR = 14,02 min, ee = 100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 17C, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 270 nm.	I: 9,58, 97,2 % J: 9,33, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,02 (s a, 1H), 8,70 (dd, J= 2,5, 1,0 Hz, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,13 (s a, 2H), 8,09-8,03 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,32-6,26 (m, 2H), 6,17-6,12 (m, 1H), 5,92 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,47 (dt, J= 10,0, 7,8 Hz, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,83 (td, J= 10,3, 7,0 Hz, 1H), 3,73 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 1H), 0,58-0,51 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H); [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = +44,0 (c= 0,05, DMSO).
320	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	390,20	TR = 18,34 min, ee = 98,82 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 18C, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 270 nm.	I: 9,57, 99,9 % J: 9,34, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,97 (s a, 1H), 8,70 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,06 (dd, J= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 2H), 6,18-6,11 (m, 1H), 5,91 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,83 (td, J= 10,3, 7,0 Hz, 1H), 3,73 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,25-1,12 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H); [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -88,0 (c= 0,05, DMSO).

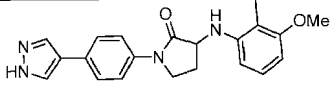
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
321	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	386,20	TR = 5,57 min, ee = 100 %; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 16A, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 270 nm.	I: 9,25, 99,2 % J: 8,75, 96,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,97 (s a, 1H), 8,71 (dd, J= 2,5, 1,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,06 (dd, J= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,35-6,90 (m, 2H), 6,59 (dd, J= 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,51 (t, J= 2,3 Hz, 1H), 6,39-6,25 (m, 2H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,84 (td, J= 10,3, 7,0 Hz, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -80,916; [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +124,0 (c= 0,05, DMSO).

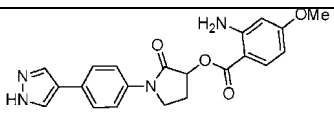
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
322	 <p>1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	386,20	TR = 7,77 min, ee = 99,48%; Codisolvente: DEA al 0,2 % en metanol, Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra: 17A, Temperatura de la Columna: 30, Flujo total: 4, % de codisolvente: 40, Contrapresión: 100, absorbancia a 270 nm.	I: 9,21, 98,7 % J: 8,75, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13,00 (s a, 1H), 8,71 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,34-8,26 (m, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,06 (dd, J= 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,34-6,91 (m, 2H), 6,59 (dd, J= 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,51 (t, J= 2,3 Hz, 1H), 6,39-6,25 (m, 2H), 4,53 (dt, J= 10,0, 7,8 Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,84 (td, J= 10,3, 6,5 Hz, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 1,90 (dc, J=12,2, 9,6 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup> F (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -80,907; [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -56,0 (c= 0,05, DMSO).

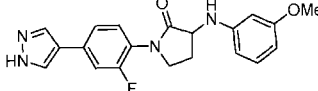
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
323	 <p>(3S,4R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero	379,20	TR = 3,27, 100 % de ee determinado por análisis de SFC quiral, Columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH con codisolvente CO <sub>2</sub> al 40 %.	E: 1,35, 99,3 % F: 1,29, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,91 (s a, 1H) 7,68 (m, J=8,80 Hz, 2 H) 7,63 (m, J=8,80 Hz, 2 H) 6,96 (t, J=8,07 Hz, 1H) 6,25-6,33 (m, 2 H) 6,11-6,19 (m, 1H) 6,01 (d, J=8,07 Hz, 1H) 4,94 (t, J=4,89 Hz, 1H) 4,23 (t, J=8,93 Hz, 1H) 3,83-3,93 (m, 1H) 3,65-3,69 (m, 1H) 3,67 (s, 3 H) 3,55-3,66 (m, 2 H); [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -108,0 (c 0,05, DMSO).

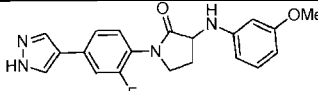
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
324	 <p>2-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-4-metoxibenzamida</p>	Racemato	392,20		E: 1,31, 97,6 % F: 1,35, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1H) 8,88 (d, J=5,62 Hz, 1H) 8,18 (s, 1H) 7,92 (s a, 1H) 7,70 (d, J=8,56 Hz, 2 H) 7,54-7,66 (m, 4 H) 6,99 (s, 1H) 6,29 (s, 1H) 6,12-6,23 (m, 1H) 4,39-4,54 (m, 1H) 3,85 (d, J=9,05 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,76 (s a, 1H) 1,72-1,95 (m, 1H).

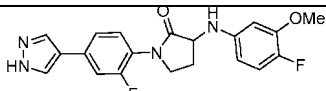
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
325	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxi-2-metilfenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	363,20	TR = 8,13 min, ee =98,01 %; Columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH con codisolvente CO <sub>2</sub> al 40 %.	I: 14,48, 99,8 % J: 13,86, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,72 (s a, 1H) 8,05 (s, 2 H) 7,73 (m, J=9,04 Hz, 2 H) 7,64 (m, J=8,53 Hz, 2 H) 6,99 (t, J=8,28 Hz, 1H) 6,42 (d, J=8,03 Hz, 1H) 6,36 (d, J=8,03 Hz, 1H) 4,98 (d, J=6,53 Hz, 1H) 4,32-4,46 (m, 1H) 3,85 (dd, J=9,54, 4,02 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 2,60-2,73 (m, 2 H) 1,91-2,07 (m, 4 H); [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +4,0 (c 0,05, DMSO).

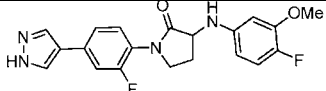
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
326	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxi-2-metilfenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	363,20	TR = 14,25 min, ee = 97,19 %; CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH con codisolvente CO <sub>2</sub> al 40 %.	I: 14,48, 99,8 % J: 13,85, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,73 (d, J=8,53 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=8,53 Hz, 2 H) 6,99 (t, J=8,28 Hz, 1H) 6,42 (d, J=8,03 Hz, 1H) 6,36 (d, J=8,03 Hz, 1H) 4,98 (d, J=6,53 Hz, 1H) 4,40 (dd, J=17,07, 8,03 Hz, 1H) 3,85 (dd, J=9,79, 4,27 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 2,61-2,71 (m, 2 H) 1,94-2,04 (m, 4 H); [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -8,0 (c 0,05, DMSO).

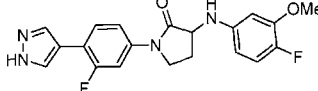
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
327	 <p>2-amino-4-metoxibenzoato de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo</p>	Racemato	393,20		A: 7,54, 97,1 % B: 8,58, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s a, 1H) 8,18 (s a, 1H) 7,93 (s a, 1H) 7,54-7,78 (m, 5 H) 6,75 (s, 2 H) 6,31 (d, J=2,51 Hz, 1H) 6,12-6,21 (m, 1H) 5,67 (t, J=8,78 Hz, 1H) 3,83-3,97 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 2,58-2,73 (m, 1H) 2,03-2,25 (m, 1H).

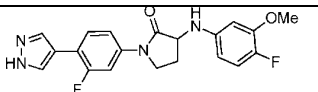
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
328	 <p>1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	367,2	100 % de ee. TR 8,11 min.s, Nombre del método; CO <sub>2</sub> 3,0_40 Colvent 100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1), Columna; CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 1 A, Temperatura de la Columna; 24,2, Flujo total; 3, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8, Caudal de codisolvente: 1,2, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 99.	B: 8,27, 99,9 % A: 8,87, 96,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1H) 8,29 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,61 (dd, J= 12,39, 1,79 Hz, 1H) 7,50 (d, J= 1,82 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,16 Hz, 1H) 6,95-7,02 (m, 1H) 6,28-6,35 (in,2 H) 6,18 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,93 (d, J=6,96 Hz, 1H) 4,27-4,38 (m, 1H) 3,76-3,85 (m,2 H) 3,71 (s, 3 H) 2,57-2,69 (m, 1H) 1,90-2,03 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-119,98.

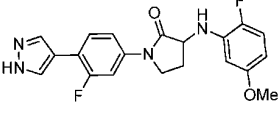
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
329	 <p>1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	366,8	ee 99,32 %, TR 10,84 min.s, Nombre del método; CO <sub>2</sub> 3,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1), Columna; CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 1 A, Temperatura de la Columna; 24,2, Flujo total; 3, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8, Caudal de codisolvente: 1,2, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 99.	B: 8,23, 98,6 % A: 8,88, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,00 (s, 1H) 7,61 (dd, J=12,39, 1,79 Hz, 1H) 7,52 (d, J=1,88 Hz, 1H) 7,41-7,47 (m, 1H) 6,98 (d, J=16,06 Hz, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-119,99.

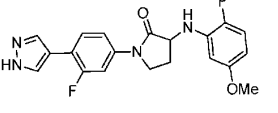
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
330	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	384,80	ee 97,84 %, TR 5,38 min.s, Nombre del método; CO <sub>2</sub> 3,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1), Columna; CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 5A, Temperatura de la Columna; 24,7, Flujo total; 3, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8, Caudal de codisolvente: 1,2, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 99.	B: 8,59, 96,5 % A: 8,92, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1H) 8,29 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,61 (dd, J= 12,39, 1,79 Hz, 1H) 7,52 (d, J=1,88 Hz, 1H) 7,44 (s, 1H) 6,88-6,95 (m, 1H) 6,54 (dd, J=7,53, 2,64 Hz, 1H) 6,22 (dt, J=8,69, 3,09 Hz, 1H) 5,85 (d, J=6,78 Hz, 1H) 4,27-4,36 (m, 1H) 3,78-3,84 (m, 1H) 3,77 (s, 3 H) 3,68-3,75 (m, 1H) 2,59-2,69 (m, 1H) 1,90-2,02. RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-120,001,-150,887 (m, 1H).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
331	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	TR 9,02 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 3,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1), Columna; CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 5A, Temperatura de la Columna; 24,7, Flujo total; 3, Caudal de CO <sub>2</sub> : 1,8, Caudal de codisolvente: 1,2, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 99.	B: 8,59, 97,1 % A: 8,59, 96,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,03 (s, 1H) 8,29 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,61 (dd, J=12,36, 1,76 Hz, 1H) 7,51 (m, J=1,88 Hz, 1H) 7,41-7,47 (m, 1H) 6,87-6,96 (m, 1H) 6,54 (dd, J=7,59, 2,64 Hz, 1H) 6,22 (dt, J=8,69, 3,09 Hz, 1H) 5,85 (d, J=6,84 Hz, 1H) 4,26-4,36 (m, 1H) 3,78-3,84 (m, 1H) 3,77 (s, 3 H) 3,69-3,75 (m, 1H) 2,59-2,69 (m, 1H) 1,89-2,02 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-120,004,-150,877.

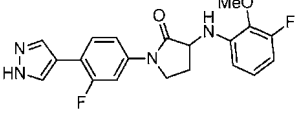
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
332	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	384,90	TR 9,94 min.s, 99,24 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 3,0_30 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 7A, Temperatura de la Columna; 24,4, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,1, Caudal de codisolvente: 0,9, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 9,00, 98,4 % A: 9,37, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,08 (s a, 1H) 7,90-8,20 (s a, 2 H) 7,77-7,80(m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,63, 2,16 Hz, 1H) 6,88-6,95 (m, 1H) 6,53 (dd, J=7,53, 2,64 Hz, 1H) 6,20 (dt, J=8,67, 3,13 Hz, 1H) 5,87 (d, J=7,09 Hz, 1H) 4,35-4,44 (m, 1H) 3,79-3,91 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,83-1,95 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-113,574,-150,824.

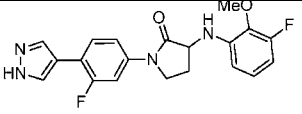
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
333	 <p>3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	TR 12,41 min.s, 96,64 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 3,0_30 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 7A, Temperatura de la Columna; 24,4, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,1, Caudal de codisolvente: 0,9, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 8,98, 97,5 % A: 9,36, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,07 (s a, 1H) 8,15 (s a, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,73-7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,66, 2,20 Hz, 1H) 6,88-6,95 (m, 1H) 6,53 (dd, J=7,56, 2,67 Hz, 1H) 6,20 (dt, J=8,71, 3,08 Hz, 1H) 5,86 (d, J=7,15 Hz, 1H) 4,35-4,44 (m, 1H) 3,78-3,91 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,83-1,96 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-113,575,-150,823.

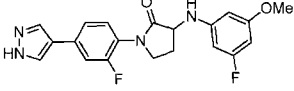
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
334	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	384,80	TR 10,51 min.s, 96,4 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 µ, Pocillo de muestra; P1: 1B, Temperatura de la Columna; 24,3, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 9,34, 94,3 % A: 9,85, 95,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1H) 8,04 (s a, 2 H) 7,73-7,80 (m, 2H) 7,52 (dd, J=8,60, 2,20 Hz, 1H) 6,92-6,98 (m, 1H) 6,45 (dd, J=7,53, 2,89 Hz, 1H) 6,13 (dt, J=8,75, 3,22 Hz, 1H) 5,71 (dd, J=8,09, 2,26 Hz, 1H) 4,49-4,57 (m, 1H) 3,76-3,91 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,01-2,13 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-113,579,-144,121.

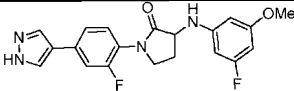
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLE M (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
335	 <p>1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	TR 18,51 min.s, 95,4 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección 10 ml, Co disolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 µ, Pocillo de muestra; P1: 1B, Temperatura de la Columna; 24,3, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 9,32, 93,9 % A: 9,86, 97,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,04 (s a, 1H) 7,98-8,10 (m, 2 H) 7,72-7,80 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,66, 2,20 Hz, 1H) 6,90-7,00 (m, 1H) 6,45 (dd, J=7,56, 2,92 Hz, 1H) 6,13 (dt, J=8,74, 3,19 Hz, 1H) 5,71 (dd, J=8,06, 2,23 Hz, 1H) 4,47-4,59 (m, 1H) 3,75-3,92 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 1,99-2,13 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-113,579,-144,121.

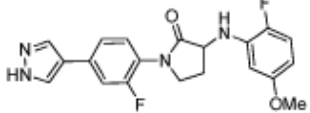


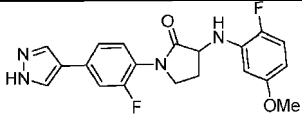
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
336	 <p>3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	385,20	TR 6,2 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent 100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en columna de metanol; CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 2A, Temperatura de la Columna; 25,0, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 13,19, 92,2 % A: 9,40, 89,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,10 (s a, 1H) 8,20 (s a, 1H) 7,92 (s a, 1H) 7,74-7,81 (m, 2H) 7,53 (dd, J=8,66, 2,26 Hz, 1H) 6,85-6,93 (m, 1H) 6,57-6,65 (m, 1H) 6,48 (ddd, J=11,01, 8,31, 1,25 Hz, 1H) 5,64 (d, J=7,28 Hz, 1H) 4,42-4,52 (m, 1H) 3,80-3,91 (m, 2H) 3,79 (s, 3 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,98-2,14 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-113,569,-132,920.

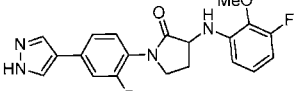
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
337	 <p>3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	TR 8,53 min.s, 99,44 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en columna de metanol; CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 2A, Temperatura de la Columna; 25,0, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 13,20, 91,4 % A: 10,03, 89,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,10 (s a, 1H) 8,22 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,73-7,81 (m, 2 H) 7,53 (dd, J=8,60, 2,20 Hz, 1H) 6,86-6,93 (m, 1H) 6,60 (d, J=8,41Hz, 1H) 6,48 (ddd, J=11,00, 8,33, 1,32 Hz, 1H) 5,64 (d, J=7,34 Hz, 1H) 4,43-4,52 (m, 1H) 3,82-3,92 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 2,56-2,66 (m, 1H) 1,99-2,13 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-113,569,-139,920.

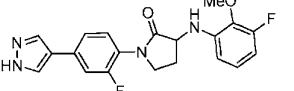
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
338	 <p>1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	384,90	TR 4,24 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en Columna de IPA:ACN (1:1); CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 3B, Temperatura de la Columna; 24,6, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 104.	B: 9,03, 96,3 % A: 9,40, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1H) 8,28 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,61 (dd, J=12,39, 1,85 Hz, 1H) 7,52 (d, J=1,88 Hz, 1H) 7,40-7,46 (m, 1H) 6,31 (d, J=7,15 Hz, 1H) 6,13 (d, J=2,20 Hz, 2 H) 5,99 (dt, J=11,11, 2,20 Hz, 1H) 4,32-4,41 (m, 1H) 3,70-3,83 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,57-2,66 (m, 1H) 1,89-2,02 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-112,561,-120,001.

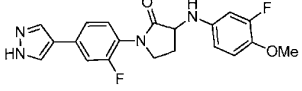
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
339	 <p>1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	TR 7,1 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en Columna de IPA:ACN (1:1); CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 3B, Temperatura de la Columna; 24,6, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 104.	B: 9,03, 95,4 % A: 9,40, 95,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1H) 8,28 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,61 (dd, J=12,33, 1,85 Hz, 1H) 7,51 (m, J=1,88 Hz, 1H) 7,40-7,46 (m, 1H) 6,30 (d, J=7,15 Hz, 1H) 6,10-6,18 (m, 2 H) 5,99 (dt, J=11,12, 2,19 Hz, 1H) 4,32-4,41 (m, 1H) 3,70-3,83 (m, 2 H) 3,69 (s, 4 H) 2,57-2,66 (m, 1H) 1,89-2,02 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-112,561,-120,002.

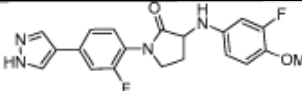
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
340	 <p>1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	385,00	TR 9,84 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 3,0_30 Colvent_100.met Volumen de inyección -10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1), Columna; CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 5B, Temperatura de la Columna; 24,4, Flujo total; 3, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,1, Caudal de codisolvente: 0,9, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 8,91, 95,6 % A: 9,33, 96,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1H) 8,28 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,61 (dd, J=12,42, 1,82 Hz, 1H) 7,52 (d, J=1,88 Hz, 1H) 7,42-7,47 (m, 1H) 6,92-6,98 (m, 1H) 6,46 (dd, J=7,53, 2,89 Hz, 1H) 6,13 (dt, J=8,77, 3,18 Hz, 1H) 5,67 (dd, J=7,62, 2,29 Hz, 1H) 4,40-4,50 (m, 1H) 3,70-3,85 (m, 2H) 3,69 (s, 3H) 2,54-2,62 (m, 1H) 2,09-2,21 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -119,994,-144,098.

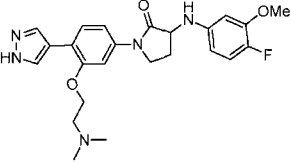
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
341	 <p>1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	TR 11,85 min.s, 97,46 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 3,0_30 Colvent 100.met Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1), Columna; CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 5B, Temperatura de la Columna; 24,4, Flujo total; 3, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,1, Caudal de codisolvente: 0,9, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 8,89, 98,0 % A: 9,3, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 8,00 (s, 1H) 7,61 (dd, J=12,45, 1,79 Hz, 1H) 7,49-7,53 (m, 1H) 7,41-7,47 (m, 1H) 6,88-6,99 (m, 1H) 6,46 (dd, J=7,53, 2,95 Hz, 1H) 6,13 (dt, J=8,77, 3,18 Hz, 1H) 5,67 (dd, J=7,65, 2,26 Hz, 1H) 4,39-4,50 (m, 1H) 3,71-3,85 (m,2H) 3,69 (s, 3H) 2,53-2,61 (m, 1H) 2,09-2,22 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -119,991,-144,096.

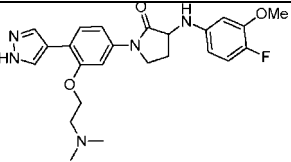
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
342	 <p>3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	384,90	TR 6,26 min.s, 97,84 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OJ-H (4,6 x 250 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: IF, Temperatura de la Columna; 25,2, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 9,23, 95,4 % A: 9,67, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,00 (s a, 1H) 8,14 (s, 2 H) 7,61 (dd, J=12,45, 1,73 Hz, 1H) 7,50 (d, J=1,82 Hz, 1H) 7,46 (m, J=7,91Hz, 1H) 6,90 (td, J=8,25, 6,21Hz, 1H) 6,62 (d, J=8,35 Hz, 1H) 6,48 (ddd, J=11,04, 8,35, 1,32 Hz, 1H) 5,57 (d, J=6,96 Hz, 1H) 4,34-4,44 (m, 1H) 3,80-3,86 (m, 1H) 3,79 (m, 3 H) 3,69-3,76 (m, 1H) 2,57-2,69 (m, 1H) 2,07-2,20 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-120,072,-132,905.

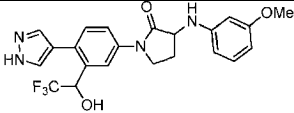
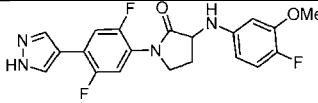
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
343	 <p>3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	TR 11,86 min.s, 97,34 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OJ-H (4,6 x 250 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 1F, Temperatura de la Columna; 25,2, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 9,223, 94,97 % A: 9,647, 93,97 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s, 1H) 8,14 (s a, 2 H) 7,61 (dd, J=12,45, 1,73 Hz, 1H) 7,51 (m, J= 1,82 Hz, 1H) 7,44-7,49 (m, 1H) 6,86-6,94 (m, 1H) 6,62 (d, J=8,41Hz, 1H) 6,48 (ddd, J=11,04, 8,31, 1,35 Hz, 1H) 5,57 (d, J=6,96 Hz, 1H) 4,34-4,44 (m, 1H) 3,80-3,86 (m, 1H) 3,79 (s, 3 H) 3,69-3,76 (m, 1H) 2,59-2,66 (m, 1H) 2,07-2,19 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-120,065,-132,904.

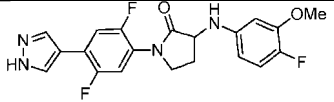
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
344	 <p>1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	384,90	TR 4,79 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent 100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1), Columna; CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 1c, Temperatura de la Columna; 24,5, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 99.	B: 8,45, 92,0 % A: 8,74, 91,7 %	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1H) 8,28 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,61 (dd, J=12,39, 1,79 Hz, 1H) 7,48-7,53 (m, 1H) 7,43 (m, J=8,16 Hz, 1H) 6,90-6,97 (m, 1H) 6,63 (dd, J=14,18, 2,70 Hz, 1H) 6,45-6,50 (in, 1H) 5,84 (d, J=6,71Hz, 1H) 4,23-4,31 (m, 1H) 3,74-3,84 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 2,57-2,69 (m, 1H) 1,88-2,00 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-120,01,-134,25

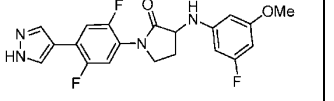
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
345	 <p>1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	384,90	TR 7,12 min.s, 99,562 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent 100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en IPA:ACN (1:1), Columna; CHIRALPAK® IA (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; P1: 1c, Temperatura de la Columna; 24,5, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 99.	B: 8,44, 98,0 % A: 8,75, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1H) 8,28 (s a, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,61 (dd, J=12,36, 1,82 Hz, 1H) 7,51 (m, J= 1,82 Hz, 1H) 7,40-7,46 (m, 1H) 6,93 (m, J=9,04 Hz, 1H) 6,63 (dd, J=14,18, 2,70 Hz, 1H) 6,45-6,51 (in, 1H) 5,84 (d, J=6,84 Hz, 1H) 4,23-4,31 (m, 1H) 3,74-3,83 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 2,58-2,69 (m, 1H) 1,87-2,01 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-120,009,-134,251.

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
346	 <p>1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	454,3.		E: 1,16, 97,7 % F: 1,06, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,5 (s a, 1H) 8,11 (s a, 2H) 7,64 (d, J=8,47 Hz, 1H) 7,58 (d, J=2,07 Hz, 1H) 7,21 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1H) 6,92 (dd, J=11,55, 8,72 Hz, 1H) 6,53 (dd, J=7,59, 2,64 Hz, 1H) 6,21 (dt, J=8,75, 3,06 Hz, 1H) 5,85 (d, J=6,96 Hz, 1H) 4,31-4,41 (m, 1H) 4,12 (m, 2H) 3,81-3,91 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,73 (m, 2 H) 2,25 (s, 6 H) 1,83-1,90 (m, 2H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,888.

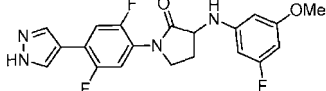
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
347	 <p>1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	436,30		E: 1,132, 94,1 % F: 1,036, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,11 (s, 2 H) 7,64 (d, J=8,47 Hz, 1H) 7,59 (d, J=2,07 Hz, 1H) 7,21 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1H) 6,99 (m, 1H) 6,31 (m, 2 H) 6,17 (dd, J=7,72, 2,01 Hz, 1H) 5,93 (d, J=7,09 Hz, 1H) 4,33-4,42 (m, 1H) 4,12 (m, 2 H) 3,79-3,91 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,73 (m, 1H) 2,64-2,69 (m, 1H) 2,25 (s, 6H) 1,88-1,92 (m, 2 H).

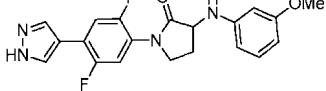
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
348	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Racemato	447,20		B: 8,85, 98,5 % A: 9,05, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,2 (s a, 1H) 8,08 (dd, J=12,30, 1,63 Hz, 1H) 7,64-7,72 (m, 3H) 7,35-7,39 (m, 1H) 6,99 (t, J=8,00 Hz, 1H) 6,8 (s a, 1H) 6,27-6,34 (m, 2 H) 6,14-6,20 (m, 1H) 5,95 (t, J=6,34 Hz, 1H) 5,21-5,27 (m, 1H) 4,34-4,45 (m, 1H) 3,80-3,88 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,57-2,65 (m, 1H) 1,88-1,95 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -75,195.
349	 <p>1-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	403,20	10,51 min.s, ee; 100 %. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 24A: 1B, Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6 % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 8,82, 98,8 % A: 9,45, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,18 (s a, 1H) 8,25 (s a, 1H) 8,01 (s a, 1H) 7,78 (dd, J=11,80, 6,96 Hz, 1H) 7,49 (dd, J=11,61, 6,53 Hz, 1H) 6,92 (dd, J=11,51, 8,75 Hz, 1H) 6,54 (dd, J=7,59, 2,64 Hz, 1H) 6,22 (dt, J=8,66, 3,11Hz, 1H) 5,86 (d, J=6,90 Hz, 1H) 4,28-4,38 (m, 1H) 3,79-3,87 (m, 2H) 3,78 (s, 3 H) 2,59-2,66 (m, 1H) 1,91-2,02 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -119,02,-124,48,-150,78.

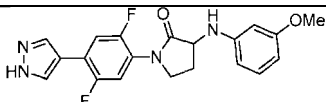
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
350	 <p>1-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	403,20	8,12 min.s, 97,78 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 25A: 1B, Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6 % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 8,83, 97,3 % A: 9,45, 97,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,18 (s a, 1H) 7,80-8,25 (s a, 2 H) 7,78 (dd, J=11,76, 6,93 Hz, 1H) 7,49 (dd, J=11,55, 6,53 Hz, 1H) 6,92 (dd, J= 11,51, 8,75 Hz, 1H) 6,54 (dd, J=7,53, 2,64 Hz, 1H) 6,22 (dt, J=8,64, 3,11Hz, 1H) 5,86 (d, J=6,90 Hz, 1H) 4,28-4,37 (m, 1H) 3,78-3,87 (m, 2 H) 3,78 (s, 3H) 2,59-2,66 (m, 1H) 1,92-2,03 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-119,02,-124,48,-150,78.

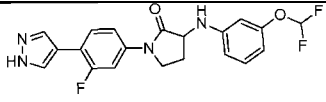
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
351	 <p>1-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	403,20	TR 3,13 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 26A: 1B, Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, Caudal de codisolvente: 1,6 % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 9,205, 96,9 % A: 9,886, 97,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,18 (s a, 1H) 8,25 (s a, 1H) 8,01 (s a, 1H) 7,78 (dd, J= 11,80, 6,90 Hz, 1H) 7,48 (dd, J=11,58, 6,49 Hz, 1H) 6,30 (d, J=7,15 Hz, 1H) 6,10-6,18 (m, 2 H) 6,00 (dt, J= 11,12,2,22 Hz, 1H) 4,34-4,43 (m, 1H) 3,73-3,86 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 2,58-2,66 (m, 1H) 1,87-2,03 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-112,54,-119,005,-124,48.

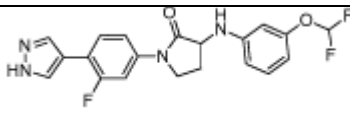


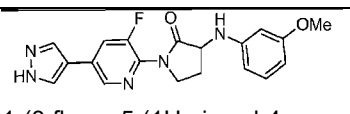
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
352	 <p>1-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	403,20	TR 8,107 min.s, 99,48 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 27A: 1B, Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, Caudal de codisolvente: 1,6 % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 9,19, 97,0 % A: 9,87, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,18 (s a, 1H) 8,25 (s a, 1H) 8,01 (s a, 1H) 7,78 (dd, J=11,73, 6,90 Hz, 1H) 7,48 (dd, J=11,55, 6,53 Hz, 1H) 6,30 (d, J=7,34 Hz, 1H) 6,15-6,18 (m, 1H) 6,13 (s, 1H) 6,00 (dt, J=11,12,2,19 Hz, 1H) 4,33-4,43 (m, 1H) 3,73-3,86 (m, 2H) 3,70 (s, 3 H) 2,58-2,66 (m, 1H) 1,90-2,02 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-112,54,-119,0,-124,75.

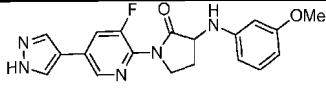
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
353	 <p>1-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	385,20	TR 6,43 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 28A: 1B, Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, Caudal de CO <sub>2</sub> : 2,4, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 8,72, 98,6 % A: 9,36, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,18 (s a, 1H) 8,13 (s a, 2 H) 7,78 (dd, J=11,83, 6,93 Hz, 1H) 7,49 (dd, J= 11,58, 6,49 Hz, 1H) 6,99 (t, J=8,03 Hz, 1H) 6,31 (m, 2 H) 6,16-6,21 (m, 1H) 5,94 (d, J=7,09 Hz, 1H) 4,30-4,39 (m, 1H) 3,73-3,87 (in, 2 H) 3,69 (s,3 H) 2,57-2,66 (m, 1H) 1,90-2,04 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-119,03,-124,48.

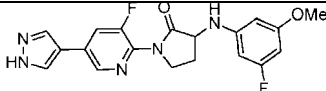
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
354	 <p>1-(2,5-difluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	385,20	TR 14,89 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent 100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 21B: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 40, Contrapresión; 100.	B: 8,73, 99,6 % A: 9,36, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,18 (s a, 1H) 8,24 (s, 1H) 8,01 (s a, 1H) 7,77 (dd, J=11,83, 7,00 Hz, 1H) 7,48 (dd, J=11,61, 6,53 Hz, 1H) 6,99 (t, J=7,97 Hz, 1H) 6,28-6,34 (m, 2 H) 6,15-6,19 (m, 1H) 5,93 (d, J=7,03 Hz, 1H) 4,30-4,38 (in, 1H) 3,72-3,86 (m, 2 H) 3,68 (s, 3H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,91-2,03 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -73,41, -119,05, 124,48.

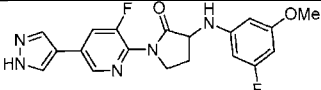
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
355	 <p>3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	403,20	TR 5,62 min.s, 98,46 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 25C: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 9,42, 97,7 % A: 10,0, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,18 (s a, 1H) 8,13 (s a, 2 H) 7,71-7,81 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,55, 1,79 Hz, 1H) 6,89-7,39 (m, 2 H) 6,89 (s, 1H) 6,58 (d, J=8,22 Hz, 1H) 6,50 (s, 1H) 6,35 (d, J=8,12 Hz, 1H) 6,30 (d, J=7,32 Hz, 1H) 4,40-4,52 (m, 1H) 3,87 (d, J=7,88 Hz, 2 H) 2,54-2,66 (m, 1H) 1,86-1,96 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -80,91, -113,57.

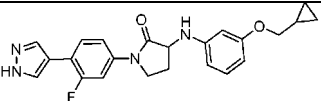
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
356	 <p>3-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	403,20	TR 7,58 min.s, 95,06 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 26c: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 9,43, 97,8 % A: 9,99, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,18 (s a, 1H) 8,13 (s a, 1H) 7,93 (s a, 1H) 7,76-7,81 (m, 2H) 7,74 (d, J=1,98 Hz, 1H) 7,54 (d, J=1,79 Hz, 1H) 6,81-7,51 (m, 2H) 6,48-6,52 (m, 1H) 6,35 (d, J=6,37 Hz, 1H) 6,30 (m, 2H) 4,41-4,52 (m, 1H) 3,85 (m, 2H) 2,56 (m, 1H) 1,81-1,99 (m, 1H). <sup>19</sup> FNMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-80,91,-113,57.

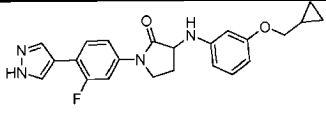
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
357	 <p>1-(3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	368,20	TR 9,42 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent 100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; Lux Cellulose-21 (250 x 4,6), mm, 5 μ, Pocillo de muestra; 1 lf: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 7,70, 94,8 % A: 8,13, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,46-8,51 (m, 1H) 8,00-8,22(s a, 2H) 7,86 (dd, J=10,86, 1,88 Hz, 1H) 6,91-6,96 (m, 1H) 6,25-6,30 (m, 2H) 6,15-6,20 (m, 1H) 4,30-4,36 (m, 1H) 3,86-3,92 (in, 2H) 3,65 (s, 3H) 2,91-2,98 (m, 1H) 2,63-2,73 (m, 2H) 1,99-2,11 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-124,614.

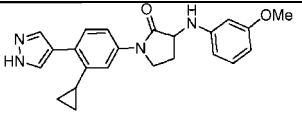
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
358	 <p>1-(3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	368,20	TR 11,52 min.s, 96,75 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; Lux Cellulose-21 (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 11f: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 14,58, 5,4 % A: 15,53, 97,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,61 (dd, J=1,85, 0,85 Hz, 1H) 8,00-8,22(s a, 2H) 7,98 (dd, J= 10,92, 1,94 Hz, 1H) 7,06 (t, J=8,19 Hz, 1H) 6,37-6,42 (m, 2 H) 6,30 (ddd, J=8,14, 2,31, 0,85 Hz, 1H) 4,42-4,48 (m, 1H) 3,98-4,04 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,76-2,85 (m, 2 H) 2,12-2,24 (m, 2 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-124,62.

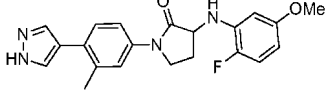
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
359	 <p>1-(3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	386,20	TR 7,28 min.s, ee; 100 %. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 13F: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 15,91, 99,5 % A: 16,92, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,60 (dd, J=1,91, 0,85 Hz, 1H) 8,24 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 7,98 (dd, J=10,89, 1,91Hz, 1H) 6,15-6,19 (m, 1H) 6,13 (t, J=2,13 Hz, 1H) 6,01 (dt, J=10,92, 2,20 Hz, 1H) 4,46 (dd, J=10,10, 8,22 Hz, 1H) 3,98-4,04 (m, 2 H) 3,76 (s,3 H) 2,75-2,84 (m, 1H) 2,10-2,22 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-114,54,-124,61.

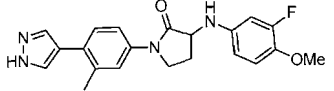
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
360	 <p>1-(3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	386,20	TR 8,47 min.s, 94,26 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 14F: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 30.	B: 15,98, 98,1 % A: 16,88, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,60 (dd, J=1,91, 0,85 Hz, 1H) 8,24 (s a, 1H) 8,06 (s a, 1H) 7,98 (dd, J= 10,92, 1,94 Hz, 1H) 6,15-6,19 (m, 1H) 6,13 (t, J=2,10 Hz, 1H) 6,01 (dt, J=10,92, 2,20 Hz, 1H) 4,43,4,49 (m, 1H) 3,98-4,04 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,74-2,84 (m, 1H) 2,11-2,22 (m, 1H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-114,54,-124,61.

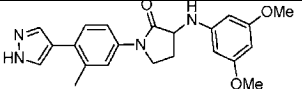
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
361	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	407,20	TR 13,26 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 15F: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 15,98, 97,9 % A: 10,56, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7,99-8,10 (s a, 2 H) 7,78 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,49 (dd, J=8,50, 2,23 Hz, 1H) 7,05 (t, J=8,16 Hz, 1H) 6,34-6,40 (m, 2 H) 6,28 (ddd, J=8,14, 2,27, 0,82 Hz, 1H) 4,40 (dd, J=10,10, 8,22 Hz, 1H) 3,91-3,97 (m, 2H) 3,79 (d, J=6,84 Hz, 2 H) 2,71-2,81 (m, 1H) 1,98-2,10 (m, 1H) 1,18-1,29 (m, 1H) 0,58-0,64 (m, 2 H) 0,32-0,37 (m, 2 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-115,26.

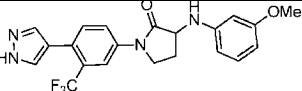
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
362	 <p>3-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	407,20	TR 15,52 min.s, 96,94 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Coivent_100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 16F: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 30, Contrapresión; 100.	B: 10,54, 99,7 % A: 9,99, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7,99-8,10 (s a, 2H) 7,69-7,80 (m, 2 H) 7,49 (dd, J=8,41, 2,20 Hz, 1H) 7,05 (t, J=8,13Hz, 1H) 6,35-6,40 (m, 2 H) 6,28 (ddd, J=8,14, 2,24, 0,85 Hz, 1H) 4,40 (dd, J=10,10, 8,16 Hz, 1H) 3,90-3,96 (m, 2 H) 3,79 (d, J=6,84 Hz, 2 H) 2,72-2,81 (m, 1H) 1,99-2,10 (m, 1H) 1,20-1,30 (m, 1H) 0,58-0,64 (m, 2 H) 0,31-0,37 (m, 2 H). RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ ppm-115,26.

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
363	 <p>1-(3-ciclopropil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	389,20	TR 11,61 min.s, 100 % de ee. Nombre del método; CO <sub>2</sub> 4,0_40 Colvent 100.met, Volumen de inyección-10 ml, Codisolvente; DEA al 0,2 % en metanol, Columna; CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Pocillo de muestra; 26C: Temperatura de la Columna; 30, Flujo total; 4, % de codisolvente; 25, Contrapresión; 100.	B: 9,56, 99,1 % A: 10,06, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,9 (s a, 1H) 8,17 (s a, 1H) 7,68 (m, 3 H) 7,25 (t, J=8,01Hz, 1H) 6,53-6,59 (m, 2 H) 6,43 (ddd, J=8,10, 2,29, 0,73 Hz, 1H) 6,17 (d, J=6,97 Hz, 1H) 4,57-4,65 (m, 1H) 4,08 (dd, J=9,23, 4,40 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 2,81-2,90 (m, 1H) 2,30-2,39 (m, 1H) 2,07-2,20 (m, 1H) 1,18-1,25 (m, 2 H) 0,88-0,96 (m, 2 H).

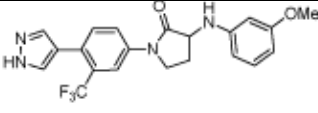
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
364	 <p>3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)-1-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	381,20	TR = 10,78 min, ee = 100 %; Columna: CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 264 nm.	A: 9,70, 97,9 % B: 7,55-7,61 (m, 2 H) 7,39-9,17, 95,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1H) 7,58 (s a, 2H) 7,45 (m, 1H) 6,91-6,99 (m, 1H) 6,46 (dd, J=7,56, 2,92 Hz, 1H) 6,14 (dt, J=8,75, 3,18 Hz, 1H) 5,65 (dd, J=7,62, 2,16 Hz, 1H) 4,48 (dt, J=10,01, 8,11 Hz, 1H) 3,79-3,88 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,54-2,63 (m, 1H) 2,40 (s, 3 H) 2,01-2,12 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm <sup>-</sup> 144,171; [α] <sup>25,3</sup> <sub>D</sub> = -24,00 (c 0,1, MeOH).

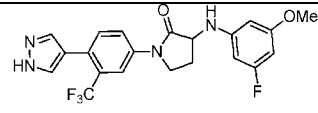
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
365	 <p>3-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-1-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	381,20	TR = 8,32 min, ee = 100 %; CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 65 % con % de codisolvente: 35 % (DEA al 0,2 % en metanol), Caudal: 3 ml/min, UV: 259 nm.	A: 9,02, 98,1 % B: 8,64, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,35 (s a, 1H) 7,83 (s a, 2 H) 7,53-7,62 (m, 2 H) 7,42 (d, J=8,16 Hz, 1H) 6,90-6,94 (m, 1H) 6,63 (dd, J=14,18, 2,70 Hz, 1H) 6,47 (dt, J=8,85, 1,35 Hz, 1H) 5,84 (d, J=6,84 Hz, 1H) 4,26-4,33 (m, 1H) 3,79-3,83 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 2,61 (dtd, J=14,32, 5,87, 5,87, 2,73 Hz, 1H) 2,38 (s, 3 H) 1,80-1,90 (m, 1H).

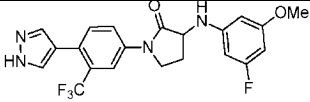
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
366	 <p>3-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	393,20	TR = 4,17 min, ee =100 %; :CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 260 nm.	A: 9,12, 96,9 % B: 8,76, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1H) 7,90 (s a, 2 H) 7,55-7,59 (m, 2H) 7,42 (d, J=8,16 Hz, 1H) 5,90-5,93 (m, 3 H) 5,75-5,81 (m, 1H) 4,30-4,40 (m, 1H) 3,78-3,87 (m, 2 H) 3,66 (s, 6 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 2,40 (s, 3 H) 1,88 (dc, J= 12,15, 9,42 Hz, 1H); [α] <sup>25,1D</sup> = -6,00 (c 0,1, THF).

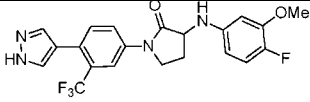
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
367	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino) pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	417,20	TR = 12,46 min, ee = 100 %; Columna: WHELK-OI® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol:IPA 1:1) Caudal: 4 ml/min, UV: 259 nm.	A: 10,03, 99,5 % B: 9,23, 97,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,12 (s a, 1H) 8,32 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,84 (dd, J=8,53, 2,26 Hz, 1H) 7,76 (s a, 2 H) 7,57 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,99 (t, J=8,03 Hz, 1H) 6,26-6,35 (m, 2 H) 6,18 (dd, J=7,78, 2,01Hz, 1H) 5,98 (d, J=7,34 Hz, 1H) 4,43 (dt, J=9,87, 7,84 Hz, 1H) 3,83-3,96 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,57-2,69 (m, 1H) 1,92 (dc, J=12,24, 9,43 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -57,328; [α] <sup>25,1D</sup> = +36,00 (c 0,05, DMSO).

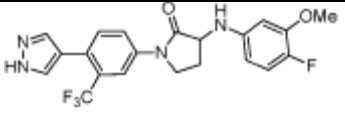


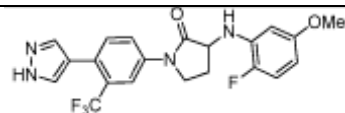
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
368	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	417,20	TR 16,17 min, ee = 100 %; Columna: WHELK-OI® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol:IPA 1:1) Caudal: 4 ml/min, UV: 259 nm.	A: 9,93, 97,8 % B: 9,34, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,13 (s a, 1H) 8,33 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,85 (dd, J=8,53, 2,26 Hz, 1H) 7,76 (s a, 2 H) 7,58 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,00 (t, J=8,03 Hz, 1H) 6,26-6,37 (m, 2 H) 6,15-6,21 (m, 1H) 5,99 (d, J=7,34 Hz, 1H) 4,44 (dt, J=9,84, 7,88 Hz, 1H) 3,83-3,97 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,58-2,66 (m, 1H) 1,93 (dc, J=12,25, 9,49 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-57,328; [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = -72,00 (c 0,05, DMSO).

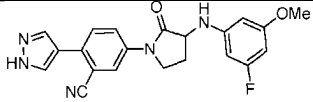
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
369	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	434,90	TR = 8,14 min, ee = 100 %; Columna: WHELK-OI® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol:IPA 1:1) Caudal: 4 ml/min, UV: 259 nm.	M: 16,61, 97,6 % N: 14,21, 96,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,13 (s a, 1H) 8,32 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,94 (s a, 1H) 7,84 (dd, J=8,53, 2,32 Hz, 1H) 7,76 (s a, 1H) 7,58 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,35 (d, J=7,47 Hz, 1H) 6,10-6,17 (m, 2 H) 6,01 (dt, J=11,12, 2,19 Hz, 1H) 4,48 (dt, J=9,98, 7,97 Hz, 1H) 3,82-3,95 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 2,58-2,67 (m, 1H) 1,85-1,99 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-57,336,-112,517; [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +36,00 (c 0,05, DMSO).

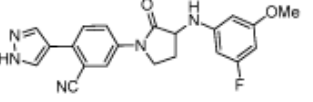
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
370	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	434,90	TR = 9,94 min, ee =100 %; Columna: WHELK-O1® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol:IPA (1:1) Caudal: 4 ml/min, UV: 259 nm.	A: 9,93, 98,0 % B: 9,34, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,11 (s a, 1H) 8,32 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,90 (s a, 1H) 7,84 (dd, J=8,60, 2,26 Hz, 1H) 7,64 (s a, 1H) 7,58 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,34 (d, J=7,34 Hz, 1H) 6,10-6,17 (m, 2 H) 6,01 (dt, J=11,17, 2,20 Hz, 1H) 4,47 (dt, J=10,02, 7,91Hz, 1H) 3,81-3,96 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 2,58-2,66 (m, 1H) 1,84-1,98 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-57,336,-112,517; [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> =-40,00 (c 0,05, DMSO).

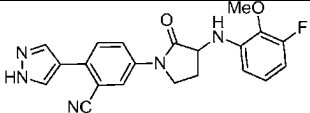
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
371	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero I	435,00	TR 7,83 min, ee = 100 %; Columna: WHELK-O1® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol:IPA (1:1) Caudal: 4 ml/min, UV: 259 nm.	A: 10,06, 98,2 % B: 9,47, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,10 (s a, 1H) 8,32 (d, J=2,26 Hz, 1H) 7,86 (s a, 1H) 7,85 (dd, J=8,50, 2,29 Hz, 1H) 7,71 (s a, 1H) 7,58 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,93 (dd, J=11,55, 8,72 Hz, 1H) 6,53 (dd, J=7,53, 2,64 Hz, 1H) 6,22 (dt, J=8,71, 3,11Hz, 1H) 5,90 (d, J=7,22 Hz, 1H) 4,42 (dt, J=9,74, 7,84 Hz, 1H) 3,84-3,95 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,58-2,66 (m, 1H) 1,92 (dc, J= 12,31, 9,47 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-57,325,-150,796; [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +16,00 (c 0,05, DMSO).

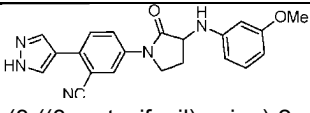
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
372	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	435,20	TR = 4,25 min, ee =100 %; Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 259 nm.	M: 9,78, 97,6 % N: 9,57, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,11 (s a, 1H) 8,33 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,90 (s a, 1H) 7,84 (dd, J=8,50, 2,29 Hz, 1H) 7,62 (s a, 1H) 7,58 (d, J=8,53 Hz, 1H) 6,96 (dd, J=11,67, 8,78 Hz, 1H) 6,46 (dd, J=7,53, 2,95 Hz, 1H) 6,14 (dt, J=8,75, 3,18 Hz, 1H) 5,76 (dd, J=8,19, 2,23 Hz, 1H) 4,51-4,62 (m, 1H) 3,81-3,96 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,54-2,63 (m, 1H) 2,03-2,16 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -52,325, -150,799; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -44,00 (c 0,05, DMSO).

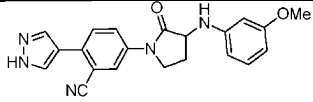
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
373	 <p>1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-((2-fluoro-5-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	Enantiómero II	434,90	TR =12,26 min, ee =95,71 %; Columna: WHELK-01 ® (R,R) (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol:IPA (1:1) Caudal: 4 ml/min, UV: 259 nm.	M: 17,03, 98,9 % N: 14,16, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1H) 8,33 (d, J=2,32 Hz, 1H) 7,84 (dd, J=8,53, 2,26 Hz, 1H) 7,77 (s a, 2 H) 7,58 (d, J=8,47 Hz, 1H) 6,96 (dd, J=11,67, 8,78 Hz, 1H) 6,46 (dd, J=7,53, 2,95 Hz, 1H) 6,14 (dt, J=8,77, 3,21 Hz, 1H) 5,76 (dd, J=8,13, 2,23 Hz, 1H) 4,52-4,62 (m, 1H) 3,82-3,96 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,56-2,62 (m, 1H) 2,05-2,17 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -57,320, -144,091; [α] <sub>D</sub> <sup>25,3</sup> = -96,00 (c 0,05, DMSO).

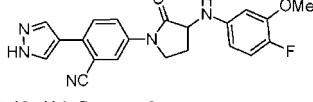
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
374	 <p>5-(3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo</p>	Enantiómero I	392,20	TR = 9,06 min, ee =100 %; Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 270 nm.	A: 9,64, 99,9 % B: 9,03, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,20 (s a, 1H) 8,16 (s a, 2 H) 8,15 (d, J=2,38 Hz, 1H) 8,07 (dd, J=8,82, 2,48 Hz, 1H) 7,79 (d, J=8,85 Hz, 1H) 6,32 (d, J=7,47 Hz, 1H) 6,08-6,17 (m, 2 H) 6,00 (dt, J=11,17, 2,20 Hz, 1H) 4,46 (dt, J=9,98, 7,91 Hz, 1H) 3,76-3,94 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,55-2,70 (m, 1H) 1,90 (dc, J=12,17, 9,52 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-112,511; [α] <sup>25,2</sup> <sub>D</sub> =+60,00 (c 0,05, DMSO).

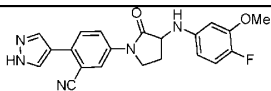
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
375	 <p>5-(3-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo</p>	Enantiómero II	392,20	TR 11,09 min, ee =98,65 %; Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 270 nm.	A: 9,62, 99,5 % B: 9,03, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,22 (s a, 1H) 8,16 (s a, 2 H) 8,15 (d, J=2,38 Hz, 1H) 8,07 (dd, J=8,82, 2,48 Hz, 1H) 7,76-7,83 (m, 1H) 6,32 (d, J=7,47 Hz, 1H) 6,09-6,17 (m, 2 H) 6,00 (dt, J=11,11, 2,20 Hz, 1H) 4,46 (dt, J=9,99, 7,93 Hz, 1H) 3,78-3,95 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,90 (dc, J=12,25, 9,49 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-112,507; [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> =-60,00 (c 0,05, DMSO).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
376	 <p>5-(3-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzocitrilo (Ena-II)</p>	Enantiómero II	392,20	TR = 12,18 min, ee = 98,67 %; Columna: CHIRALPAK® AD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 275 nm.	A: 9,94, 99,5 % B: 9,27, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,23 (s a, 1H) 8,13-8,19 (m, 3 H) 8,08 (dd, J=8,85, 2,45 Hz, 1H) 7,80 (d, J=8,78 Hz, 1H) 6,89 (td, J=8,28, 6,21Hz, 1H) 6,61 (d, J=8,41Hz, 1H) 6,48 (ddd, J=11,01, 8,35, 1,35 Hz, 1H) 5,66 (d, J=7,59 Hz, 1H) 4,49 (dt, J=10,40, 8,01Hz, 1H) 3,81-3,94 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 2,57-2,65 (m, 1H) 2,00-2,15 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm-132,905; [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = -12,00 (c 0,05, DMSO).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
377	 <p>5-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzocitrilo</p>	Enantiómero I	374,20	TR = 21,73 min, ee = 100 %; Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 275 nm.	A: 9,06, 98,5 % B: 8,55, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,24 (s a, 1H) 8,13-8,19 (m, 3 H) 8,07 (dd, J=8,82, 2,48 Hz, 1H) 7,79 (d, J=8,78 Hz, 1H) 6,99 (t, J=8,00 Hz, 1H) 6,26-6,33 (m, 2 H) 6,17 (ddd, J=8,13, 2,32, 0,78 Hz, 1H) 5,96 (d, J=7,34 Hz, 1H) 4,42 (dt, J=9,77, 7,88 Hz, 1H) 3,78-3,94 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,91 (dc, J=12,24, 9,45 Hz, 1H); [α] <sup>25,1</sup> <sub>D</sub> = +44,00 (c 0,05, DMSO).

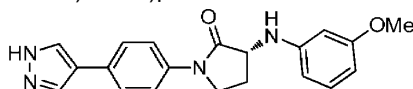
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
378	 <p>5-(3-((3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo</p>	Enantiómero II	374,20	TR = 28,84 min, ee =97,78 %; Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 275 nm.	A: 9,06, 96,1 % B: 8,56, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,25 (s a, 1H) 8,13-8,19 (m, 3 H) 8,07 (dd, J=8,85, 2,45 Hz, 1H) 7,76-7,82 (m, 1H) 6,99 (t, J=8,00 Hz, 1H) 6,26-6,34 (m, 2 H) 6,17 (ddd, J=8,13, 2,26, 0,78 Hz, 1H) 5,96 (d, J=7,34 Hz, 1H) 4,42 (dt, J=9,77, 7,91 Hz, 1H) 3,79-3,95 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56-2,65 (m, 1H) 1,91 (dc, J=12,24, 9,43 Hz, 1H); [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> =-32,00 (c 0,05, DMSO).

Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
379	 <p>5-(3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo</p>	Enantiómero I	392,20	TR = 12,72 min, ee = 100 %; Columna: CHIRALPAK® AD-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 275 nm.	A: 9,15, 99,6 % B: 8,66, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,25 (s a, 1H) 8,12-8,19 (m, 3 H) 8,07 (dd, J=8,82, 2,48 Hz, 1 H) 7,76-7,82 (m, 1H) 6,91 (dd, J=11,51, 8,75 Hz, 1H) 6,52 (dd, J=7,53, 2,64 Hz, 1H) 6,20 (dt, J=8,66, 3,11 Hz, 1H) 5,88 (d, J=7,15 Hz, 1H) 4,41 (dt, J=9,68, 7,84 Hz, 1H) 3,79-3,95 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,57-2,69 (m, 1H) 1,91 (dc, J=12,31, 9,45 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,770; [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = +48,00 (c 0,05, DMSO).

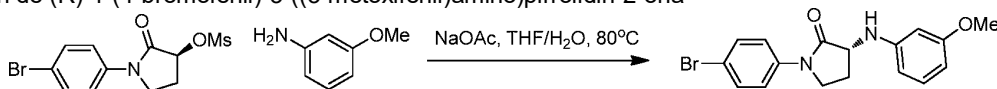
Ej.	Estructura y Nombre	Quiralidad	CLE M (M+H) <sup>+</sup>	Pureza quiral	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
380	 <p>5-(3-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzocitrilo</p>	Enantiómero II	392,20	TR = 26,61 min, ee = 99,32 %; Columna: CHIRALPAK® AD-H (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: CO <sub>2</sub> : 60 % con % de codisolvente: 40 % (NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % en metanol), Caudal: 4 ml/min, UV: 275 nm.	A: 9,15, 98,2 % B: 8,64, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,25 (s a, 1H) 8,12-8,19 (m, 3 H) 8,07 (dd, J=8,85, 2,45 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,78 Hz, 1H) 6,91 (dd, J=11,51, 8,75 Hz, 1H) 6,52 (dd, J=7,59, 2,64 Hz, 1H) 6,20 (dt, J=8,67, 3,13 Hz, 1H) 5,88 (d, J=7,15 Hz, 1H) 4,41 (dt, J=9,71, 7,82 Hz, 1H) 3,80-3,95 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,57-2,65 (m, 1H) 1,92 (dc, J= 12,31, 9,45 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -150,771; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -40,00 (c 0,05, DMSO).

**Ejemplo 383**

- 5 (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

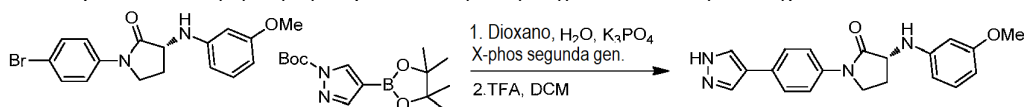
**Ejemplo 383a**

- 10 Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona



A una solución de metanosulfonato de (S)-1-(4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilo (190 mg, 0,569 mmol) en THF (4 ml), se le añadió 3-metoxianilina (140 mg, 1,137 mmol), acetato sódico trihidrato (232 mg, 1,71 mmol) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, 0,75 N HCl y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido gomoso de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % EtOAc/hexano) para proporcionar (R)-1-(4-bromofenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (80 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 362,8 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,65 - 7,75 (m, 2 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 6,98 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 6,25 - 6,33 (m, 2 H) 6,13 - 6,20 (m, 1 H) 5,93 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 4,38 (dt, J=9,66, 7,72 Hz, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,53 - 2,64 (m, 1 H) 1,82 - 1,96 (m, 1 H); 100 % de ee (tr = 9,62) [Método: Columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 µ; Fase móvil: DEA al 0,2 % en metanol]; [α]<sub>D</sub><sup>20,9</sup> = +4,0 (c 0,05, MeOH).

- 25
- Ejemplo 383:**
- Preparación de (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona

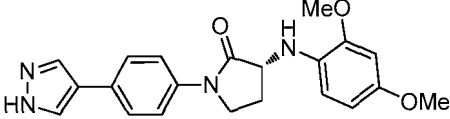
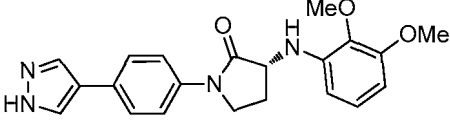
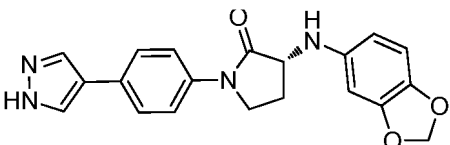
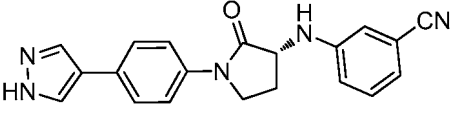
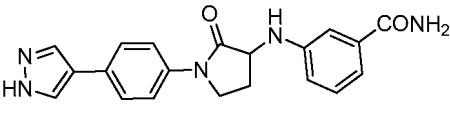


- A una solución de (R)-1-(4-bromofenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (75 mg, 0,208 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (92 mg, 0,311 mmol), fosfato potásico tribásico (88 mg, 0,415 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos, después se añadió precatalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (9,8 mg, 0,012 mmol). La mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos, después la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El sólido en bruto se disolvió en DCM (10 ml), después se añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Los disolventes se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para

proporcionar (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-metoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona (25 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 349,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 4 H) 6,99 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 6,26 - 6,34 (m, 2 H) 6,17 (dd, J=7,53, 2,01 Hz, 1 H) 5,93 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,32 - 4,41 (m, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H); HPLC: TR = 10,31 min, 98,2 % (Método A) y TR= 8,46 min, 97,0 % (Método B); 98,6 % de ee (TR = 5,59) [CHIRALCEL® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH, Caudal de CO<sub>2</sub>: 2,1 ml/min]; [α]<sup>24,8</sup><sub>D</sub> = +4,0 (c 0,05, MeOH).

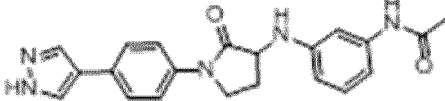
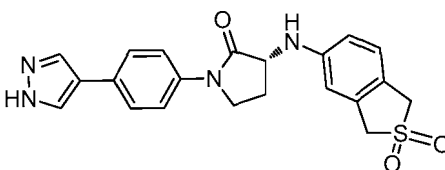
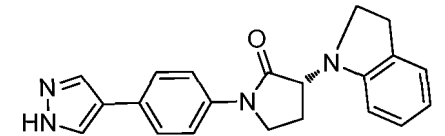
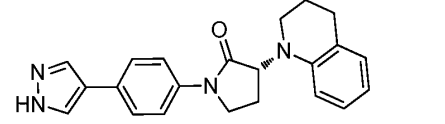
Los ejemplos siguientes en la tabla 11 se fabricaron usando el mismo procedimiento mostrado en el ejemplo 383 (los ejemplos 393-394 no son de acuerdo con la invención).

Tabla 11

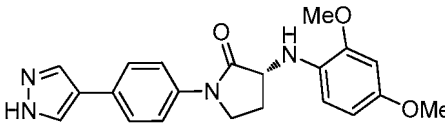
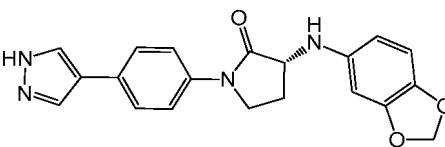
Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
384	 (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,4-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona	379,1	C: 1,40, 96,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,94 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 7,54 - 7,67 (m, 2 H) 6,63 (d, J=9,04 Hz, 1 H) 6,48 - 6,57 (m, 1 H) 6,40 (dd, J=8,53, 2,51 Hz, 1 H) 4,75 (d, J=4,02 Hz, 1 H) 4,08 - 4,21 (m, 1 H) 3,82 - 3,89 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 2,72 (td, J=7,91, 3,76 Hz, 1 H) 1,81 - 1,99 (m, 1 H).
385	 (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,3-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona	379,1	D: 1,40, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,71 (m, J=8,78 Hz, 2 H) 7,63 (m, J=8,78 Hz, 2 H) 6,86 (t, J=8,16 Hz, 1 H) 6,42 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 6,37 (dd, J=8,28, 1,00 Hz, 1 H) 5,29 (d, J=6,27 Hz, 1 H) 4,24 - 4,39 (m, 1 H) 3,84 (dd, J=9,66, 4,14 Hz, 2 H) 3,73 - 3,78 (m, 3 H) 3,65 - 3,72 (m, 3 H) 2,61 - 2,66 (m, 1 H) 1,91 - 2,06 (m, 1 H).
386	 (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)pirrolidin-2-ona	363,2	D: 1,31, 95,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 2 H) 7,54 - 7,66 (m, 2 H) 6,67 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 6,45 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,15 (dd, J=8,53, 2,26 Hz, 1 H) 5,85 (s, 2 H) 5,63 (d, J=6,52 Hz, 1 H) 4,17 - 4,31 (m, 1 H) 3,69 - 3,88 (m, 2 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 1,85 (dc, J=12,23, 9,31 Hz, 1 H).
387	 (R)-3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)benzonitrilo	344,2	D: 1,33, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 2 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 1 H) 7,06 - 7,11 (m, 1 H) 7,04 (dd, J=8,41, 1,63 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 4,50 (dt, J=9,98, 7,81 Hz, 1 H) 3,73 - 3,94 (m, 2 H) 2,57 - 2,65 (m, 1 H) 1,81 - 1,98 (m, 1 H).
388	 3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)benzamida	362,3	C: 0,91, 98,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,76 (s a, 1 H) 7,70 (m, J=8,78 Hz, 2 H) 7,63 (m, J=8,78 Hz, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,14 (t, J=7,78 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 6,86 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 1 H) 6,08 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,37 - 4,52 (m, 1 H) 3,78 - 3,93 (m, 2 H) 2,62 (tt, J=7,75, 3,92 Hz, 1 H) 1,84 - 1,98 (m, 1 H).



(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
389	(R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3,4-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona	379,3	D: 1,22, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,53 - 7,66 (m, 2 H) 6,73 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 6,45 (d, J=2,76 Hz, 1 H) 6,20 (dd, J=8,78, 2,51 Hz, 1 H) 5,51 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 4,20 - 4,35 (m, 1 H) 3,76 - 3,91 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 1,88 (dc, J=12,14, 9,34 Hz, 1 H).
390	(R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-(dimetilamino)fenil)amino)pirrolidin-2-ona	362,3	D: 1,47, 95,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,16 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,70 (m, J=8,78 Hz, 2 H) 7,63 (m, J=8,78 Hz, 2 H) 6,90 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 5,91 - 6,19 (m, 3 H) 5,62 (d, J=6,02 Hz, 1 H) 4,26 - 4,43 (m, 1 H) 3,84 (dd, J=9,16, 4,64 Hz, 2 H) 2,84 (s, 6 H) 2,60 (ddt, J=12,27, 8,19, 4,33, 4,33 Hz, 1 H) 1,90 (dc, J=12,11, 9,35 Hz, 1 H).
391	 N-(3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)fenil) acetamida	376,2	C: 1,25, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,67 - 7,78 (m, 2 H) 7,54 - 7,67 (m, 2 H) 7,01 - 7,07 (m, 1 H) 6,91 - 7,01 (m, 1 H) 6,79 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 6,42 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 1 H) 5,91 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,21 - 4,37 (m, 1 H) 3,85 (dd, J=9,41, 4,39 Hz, 2 H) 2,56 - 2,65 (m, 1 H) 2,01 (s, 3 H) 1,84 - 1,97 (m, 1 H).
392	 (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)amino)pirrolidin-2-ona	409,2	C: 1,09, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,16 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,70 (m, J=8,78 Hz, 2 H) 7,63 (m, J=8,78 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 6,65 - 6,79 (m, 2 H) 6,19 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,38 - 4,45 (m, 1 H) 4,33 - 4,38 (m, 2 H) 4,30 (s, 2 H) 3,76 - 3,92 (m, 2 H) 2,58 - 2,65 (m, 1 H) 1,83 - 1,98 (m, 1 H).
393	 (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(indolin-1-il)pirrolidin-2-ona	345,2	C: 1,77, 94,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 2 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,04 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 6,97 (t, J=7,65 Hz, 1 H) 6,51 - 6,64 (m, 2 H) 4,76 (dd, J=10,29, 8,78 Hz, 1 H) 3,77 - 3,93 (m, 2 H) 3,47 - 3,58 (m, 1 H) 3,34 - 3,41 (m, 1 H) 2,87 - 3,02 (m, 2 H) 2,34 - 2,42 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H).
394	 (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3,4-dihidroquinolin-1(2 H)-il)pirrolidin-2-ona	359,3	D: 1,64, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,51 - 7,67 (m, 2 H) 6,85 - 7,06 (m, 2 H) 6,75 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 6,53 (t, J=7,28 Hz, 1 H) 4,95 (t, J=9,54 Hz, 1 H) 3,74 - 3,94 (m, 2 H) 3,07 - 3,23 (m, 2 H) 2,67 - 2,75 (m, 2 H) 2,34 - 2,44 (m, 1 H) 2,06 - 2,23 (m,

(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y pureza	RMN <sup>1</sup> H
				1 H) 1,73 - 2,02 (m, 2 H) 1,36 (s, 1 H).
395	 <p>(R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((2,4-dimetoxifenil)amino)pirrolidin-2-ona</p>	379,3	D.: 1,44, 91,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,79 - 7,85 (m, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 3 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 6,63 (d, J=9,04 Hz, 1 H) 6,51 - 6,57 (m, 1 H) 6,40 (dd, J=8,53, 2,51 Hz, 1 H) 4,74 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 4,50 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 4,10 - 4,22 (m, 1 H) 3,89 (s, 1 H) 3,82 - 3,87 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,75 (s, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 2,69 - 2,76 (m, 1 H) 1,83 - 1,99 (m, 1 H) 1,19 - 1,30 (m, 2 H).
396	 <p>(R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirrolidin-2-ona</p>	363,1	C: 1,15, 96,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 8,17 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 6,68 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 6,45 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 6,15 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 5,85 (s, 2 H) 5,63 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,19 - 4,32 (m, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 2,61 (dd, J=3,51, 2,01 Hz, 1 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 1,24 (s, 2 H)

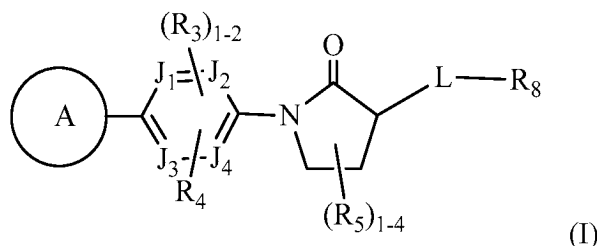
## LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
- <120> LACTAMAS COMO INHIBIDORES DE ROCK
- <130> 12412-WO-PCT
- 10 <150> US 62/130104  
<151> 09-03-2015
- <160> 1
- 15 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1  
<211> 14  
<212> PRT
- 20 <213> Secuencia artificial
- <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> marcado con isotiocianato de fluoresceína
- 30 <400> 1

Ala His Ala Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala  
1 5 10

## REIVINDICACIONES

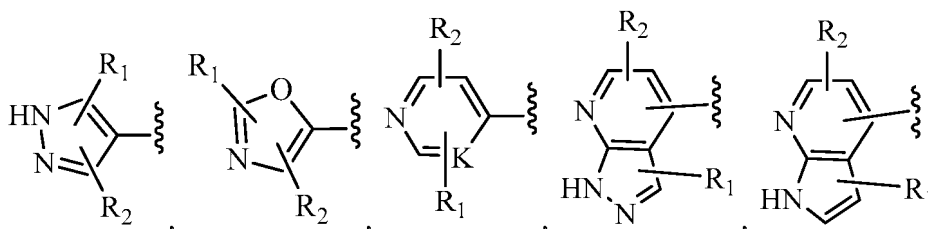
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



5

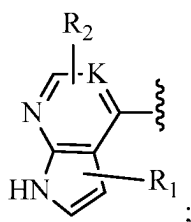
o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10 el anillo A se selecciona independientemente entre



y

15



$J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$  y  $J_4$  se seleccionan independientemente entre N,  $CR_3$  y  $CR_4$ ;

con la condición de que no más de dos de  $J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$  y  $J_4$  sean N;

20 K se selecciona independientemente entre N,  $CR_1$  y  $CR_2$ ;

L es  $NR_6(CR_7R_7)_m$ ;

$R_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN,  $NR_aR_a$ , -Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

25  $R_2$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

30  $R_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_4$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $NR_aR_a$ , y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

35  $R_5$  se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_6$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;

40  $R_7$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ; como alternativa,  $R_7$  y  $R_7$  forman =O;

R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>9</sub>; como alternativa, cuando m es cero, R<sub>8</sub> y R<sub>6</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>9</sub>;

5 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, nitro, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

10 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>C(=O)R<sub>d</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>d</sub>, NR<sub>f</sub>C(=O)OR<sub>d</sub>, OC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

25 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

m se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

35 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;

40 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

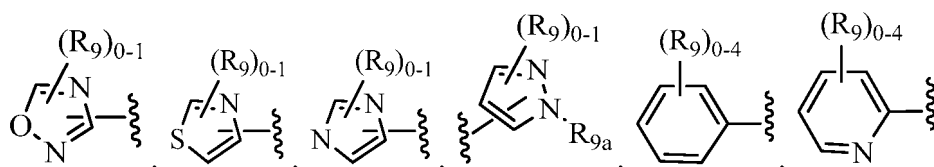
R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

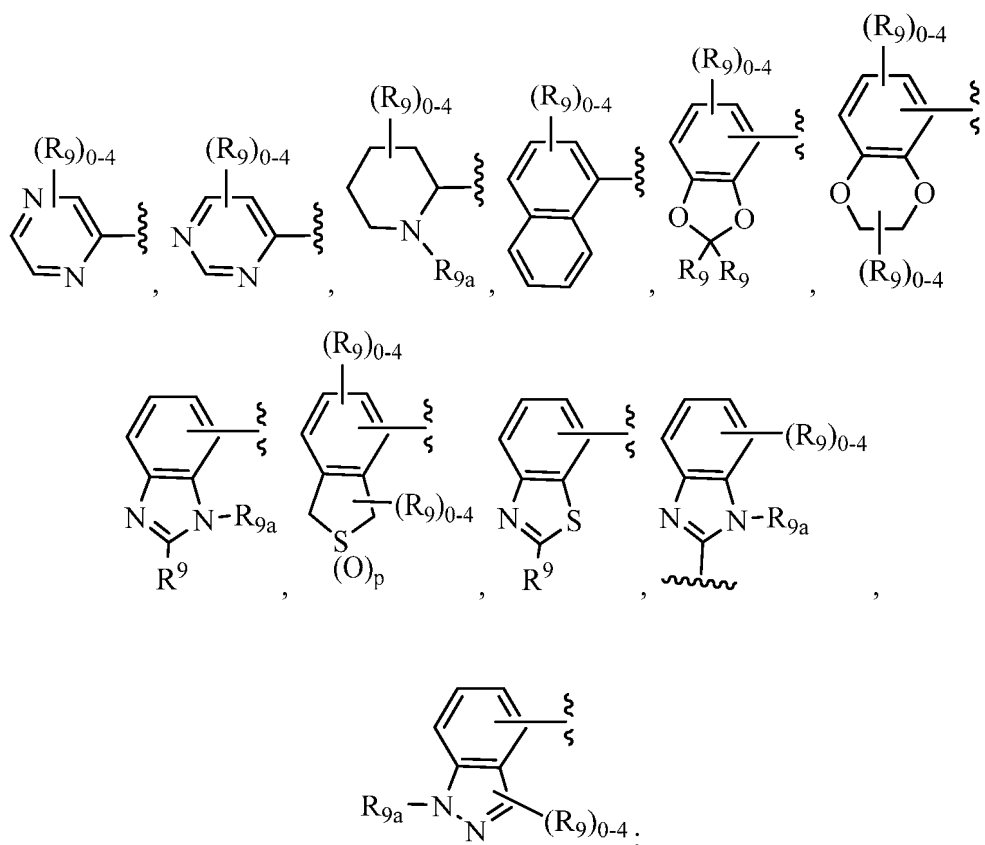
45 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

50 R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre

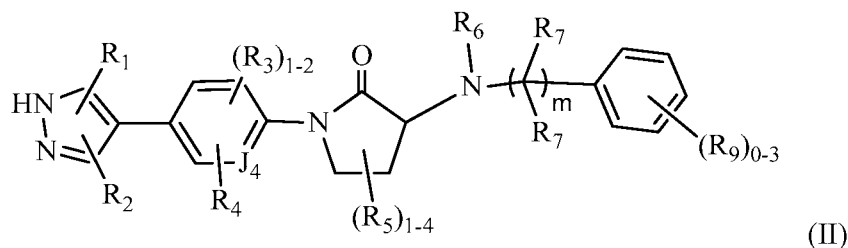




5 y

- 10  $R_9$  se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2,4}$ , alquinilo  $C_{2,4}$ , nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;
- 15  $R_{9a}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo,  $-(CH_2)_r$ -arilo y  $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;
- 20  $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- 25  $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;
- 30  $R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo  $C_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$  y  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;
- $R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo; o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;
- 35 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
- r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (II):



5 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

10 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>; como alternativa, R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub> forman =O;

20 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

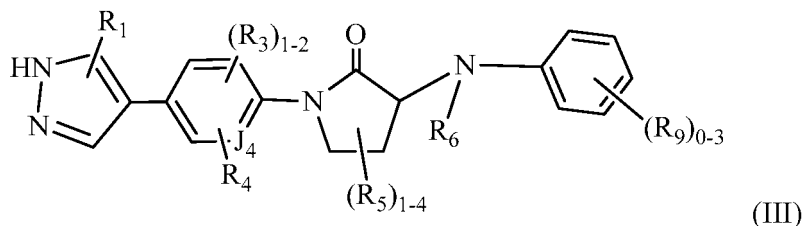
35 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>; m se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

40 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la fórmula (III):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

50 J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

5 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

10 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

25 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

30 5. El compuesto de la reivindicación 4 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -Oalquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> es H;

40 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NHS(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

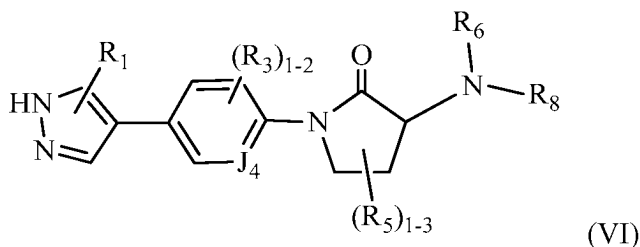
45 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, OH y Oalquilo C<sub>1-4</sub>; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

50 6. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (VI):

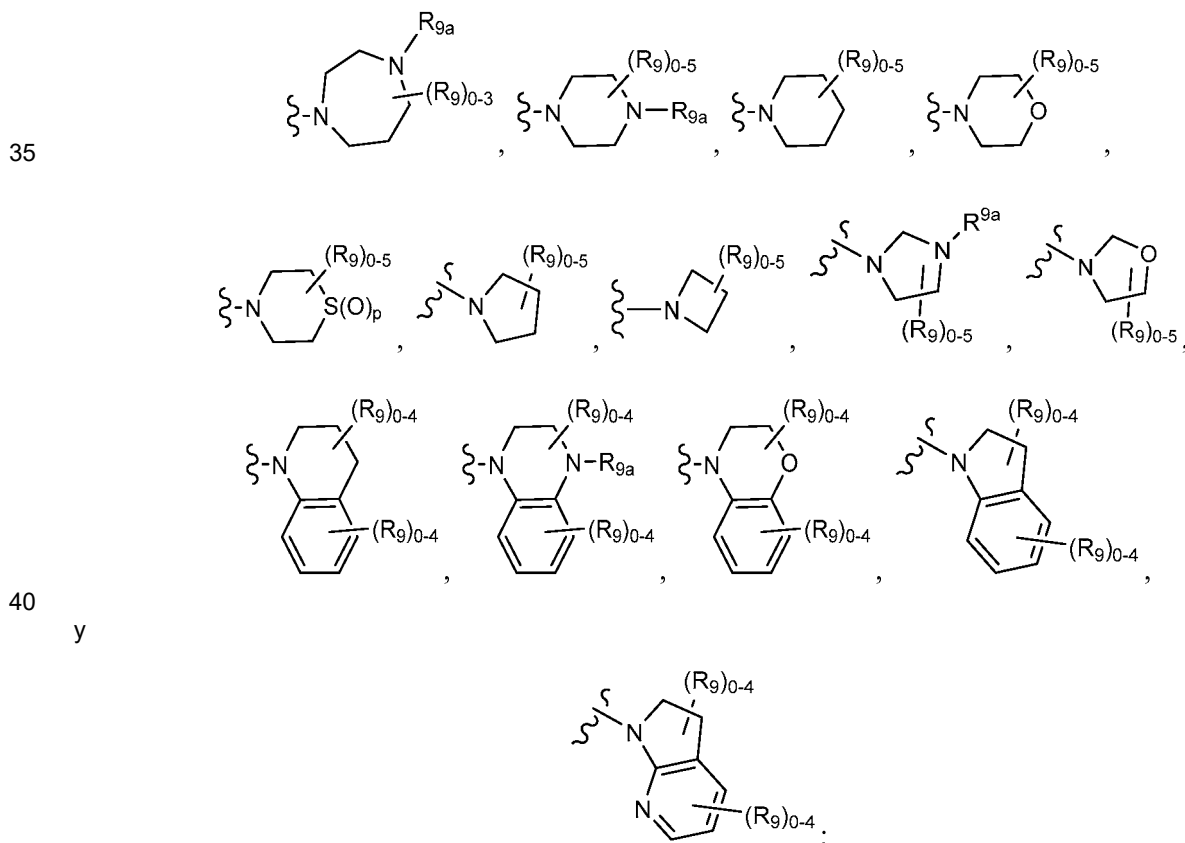


55 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -OR<sub>b</sub>;  
 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 5 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;  
 R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>;  
 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 15 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;  
 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;  
 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 25 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y  
 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

30 7. El compuesto de la reivindicación 6 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  
 R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>, en donde el anillo heterocíclico se selecciona entre





R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>9a</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

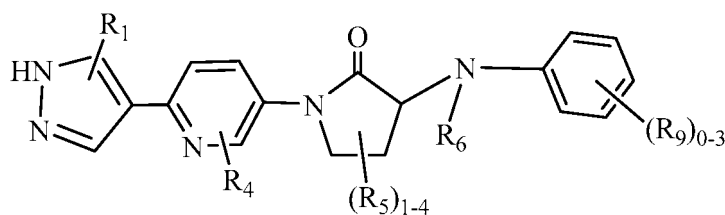
R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

8. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (VII):



(VII)

o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

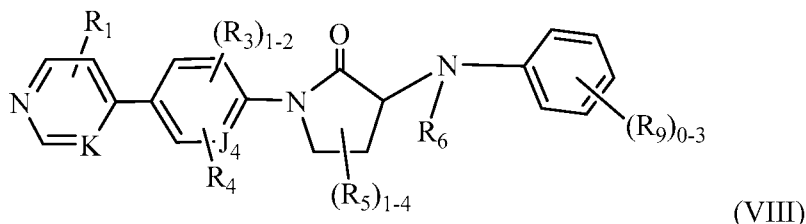
R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

9. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (VIII):



5 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;

K se selecciona independientemente entre N y CR<sub>1</sub>;

10 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

35 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

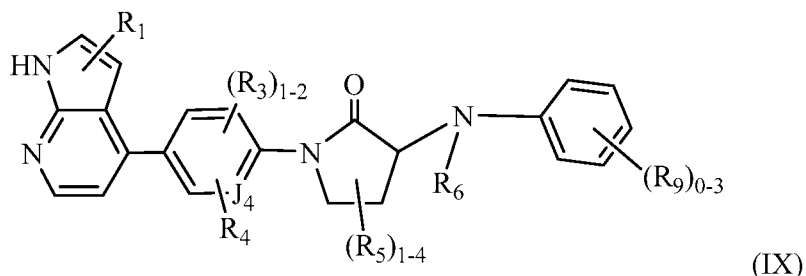
R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

40 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

40 10. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (IX):



45 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

50 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub>

sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

5 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

10 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

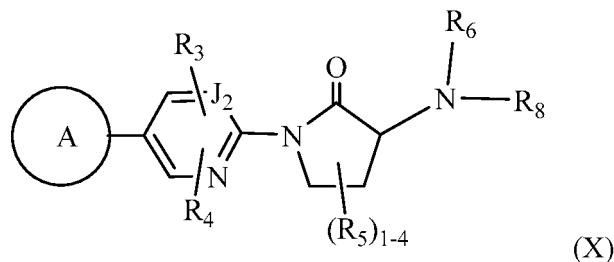
20 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

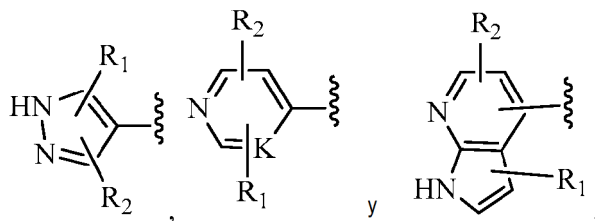
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

11. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (X):



30 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

35 J<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre N, CR<sub>3</sub> y CR<sub>4</sub>;  
el anillo A se selecciona independientemente entre



40 K se selecciona independientemente entre N, CR<sub>1</sub> y CR<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

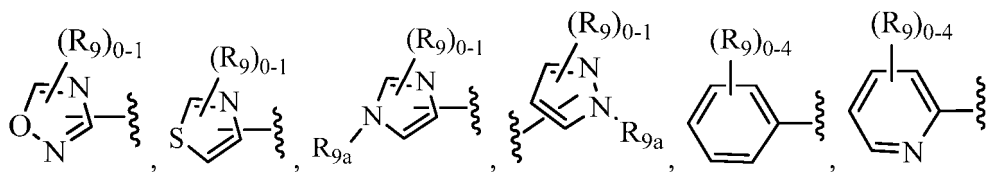
R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

45 R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

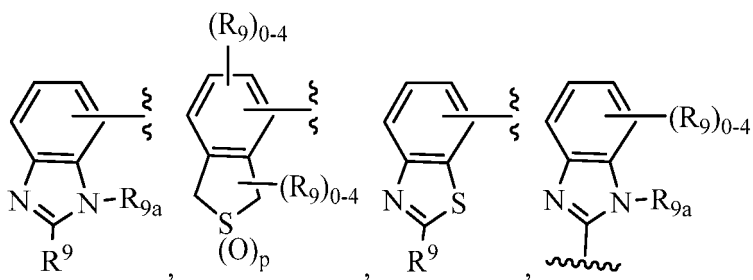
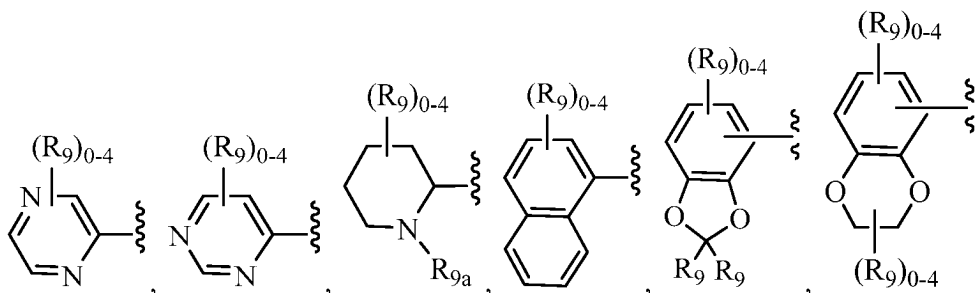
R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub> es H;

R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre

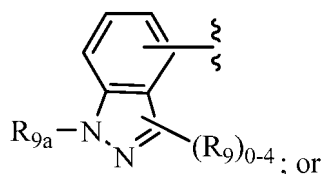


5



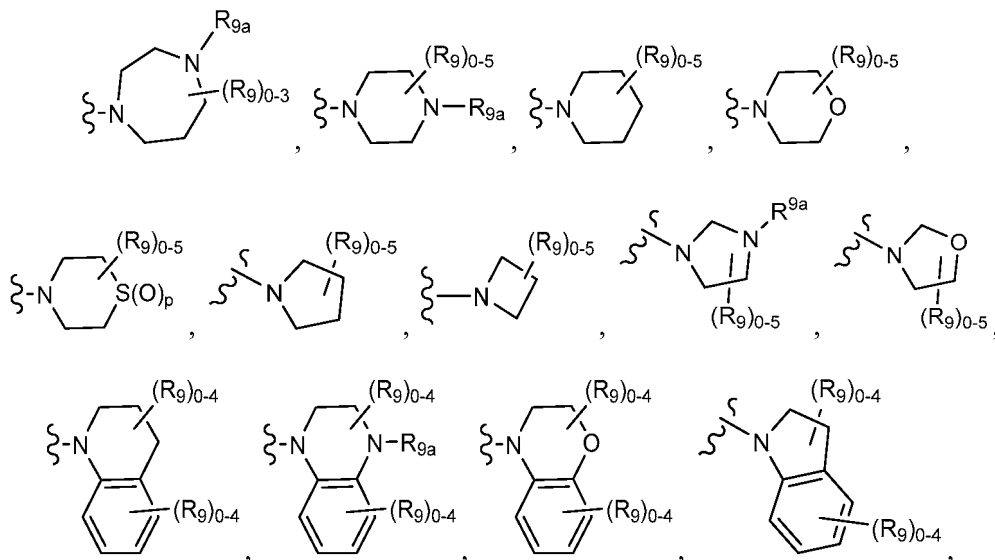
y

10



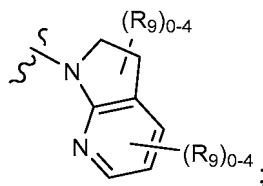
R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>9</sub>, en donde el anillo heterocíclico se selecciona entre

15



20

y



- 5  $R_9$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-OR_b$ , CN,  $S(O)_pNR_aR_a$ ,  $NHS(O)_pR_c$ ,  $NR_aR_a$ ,  $C(=O)NR_aR_a$ ,  $NR_aC(=O)R_b$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;
- 10  $R_{9a}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo,  $-(CH_2)_r$ -arilo y  $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;
- 15  $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- 20  $R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $CO_2H$ , OH y Oalquilo  $C_{1-4}$ ; y
- $r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.
- 25 12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 30 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno asociado a actividad aberrante de Rho cinasa, en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, un trastorno neuropático, un trastorno oncológico y un trastorno autoinmune.
- 35 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona de entre el grupo que consiste en angina, aterosclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.