

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 473**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 11/16 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2015 PCT/GB2015/052729**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16046530**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2015 E 15774652 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3197883**

54 Título: **Compuestos nuevos**

30 Prioridad:

23.09.2014 GB 201416754

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2020

73 Titular/es:

**MISSION THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Babraham Hall, Babraham
Cambridge CB22 3AT, GB**

72 Inventor/es:

**JONES, ALISON;
KEMP, MARK IAN;
STOCKLEY, MARTIN LEE;
GIBSON, KARL RICHARD;
WHITLOCK, GAVIN ALISTAIR y
MADIN, ANDREW**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 798 473 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos nuevos

La presente invención se refiere a compuestos nuevos y métodos para la fabricación de inhibidores de enzimas desubiquitilantes (DUB). En particular, la invención se refiere a la inhibición de la ubiquitina C-terminal hidrolasa L1 (UCHL1). La invención se refiere además al uso de inhibidores de DUB en el tratamiento del cáncer y métodos de detección.

Antecedentes de la invención

El listado o el análisis de un documento aparentemente publicado anteriormente en esta memoria descriptiva no necesariamente debe tomarse como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

La ubiquitina es una proteína pequeña que consiste en 76 aminoácidos que es importante para la regulación de la función proteica en la célula. La ubiquitilación y la desubiquitilación son procesos mediados enzimáticamente por los cuales la ubiquitina se une o escinde covalentemente de una proteína diana. Estos procesos se han implicado en la regulación de muchas funciones celulares, incluyendo el avance del ciclo celular, apoptosis, modificación de los receptores de la superficie celular, regulación de la transcripción y reparación de ADN. Por lo tanto, el sistema ubiquitina se ha implicado en la patogénesis de numerosos estados de enfermedad incluyendo inflamación, infección vírica, disfunción metabólica, Trastornos del SNC y oncogénesis (Clague et al., *Physiol Rev* 93:1289-1315, 2013). Se han identificado varias moléculas similares a la ubiquitina (Ubl) que regulan las funciones de las proteínas en las células de manera similar a la ubiquitina.

Las moléculas de Ubiquitina y Ubl se separan de las proteínas mediante enzimas llamadas isopeptidasas o enzimas desubiquitilantes (DUB), de las cuales hay aproximadamente 95 DUB en células humanas, divididas en subfamilias según la homología de secuencia: ubiquitina C-terminal hidrolasas (UCH), proteasas específicas de ubiquitina (USP), proteasas tumorales ováricas (OTU), proteasas de dominio de Machado-Josephin (MJD), metaloproteasas JAB1/MPN/MOV34 (JAMM) o proteasas específicas de Sentrina (SENp). Los DUB pueden procesar ubiquitina o aductos similares a la ubiquitina. Varios DUB se han relacionado con diversas enfermedades incluyendo cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y antiinfecciosas (Kim KH et al., *Curr Pharm Des.* 2013;19(22):4039-52; Nicholson B et al., *J Biomol Screen.* 2014 Mar 14;19(7):989-999; Ristic G et al., *Front Mol Neurosci.* 19 Ago 2014;7:72; Ashida H et al., *Nat Rev Microbiol.*

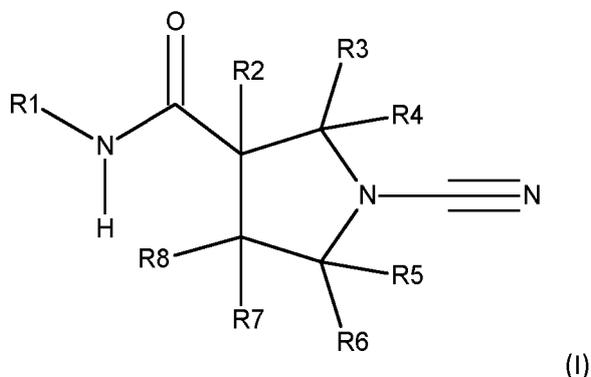
Junio de 2014;12(6):399-413. La familia ubiquitina C-terminal hidrolasa (UCH), que consiste en UCHL1, UCHL3, UCHL5 y BAP1, son cisteína proteasas que actúan a través de un sitio activo tiol. Se cree que las UCH están implicadas en el procesamiento y el reciclaje de ubiquitina y escinden preferencialmente sustratos de proteínas pequeñas. UCHL1 es una proteína de 223 aminoácidos cuya expresión normalmente se limita al cerebro, el sistema nervioso periférico, los ovarios y los testículos en mamíferos. Sin embargo, se ha informado que UCHL1 está regulado positivamente en varias afecciones patológicas, incluyendo tejidos tumorales, EPOC, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, dolor neuropático o trastornos de almacenamiento lisosómico. Adicionalmente, UCHL1 funciona como un oncogén en el avance de muchos tipos de cáncer incluyendo de mama, linfoma, cáncer colorrectal, osteosarcoma, pancreático y carcinoma de pulmón de células no microcíticas y está inversamente relacionado con la supervivencia del paciente (Hurst-Kennedy et al., *Biochem Res Int*, 2012; Hussain et al., *Leukemia* 24:1641-1655, 2010). La inhibición farmacológica de UCHL1 serviría, así, como un tratamiento nuevo para patologías tales como cánceres.

El sistema ubiquitina-proteasoma ha ganado interés como una diana para el tratamiento del cáncer tras la aprobación del inhibidor del proteasoma bortezomib (Velcade®) para el tratamiento del mieloma múltiple. El tratamiento extendido con bortezomib está limitado por su toxicidad asociada y resistencia a fármacos. Sin embargo, estrategias terapéuticas que se dirigen a aspectos específicos de la vía ubiquitina-proteasoma anterior al proteasoma, tales como DUB, se predice que serán mejor toleradas (Bedford et al., *Nature Rev* 10:29-46, 2011). Hasta la fecha, aunque ha habido un puñado de inhibidores publicados en la bibliografía (para una revisión véase: Lill y Wertz, *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 35 (4), 2014), no ha habido informes de inhibidores DUB que hayan entrado exitosamente a la clínica. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas para inhibir DUB tales como UCHL1, USP6 o USP30 para el tratamiento del cáncer u otras indicaciones donde se observa actividad DUB. Las DUB alternativas que también se han sugerido como posibles dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer incluyen USP1, USP2, USP4, USP6, USP7, USP8, USP9x, USP10, USP11, USP13, USP14, USP17, USP28. Las indicaciones adicionales donde la inhibición de DUB puede resultar beneficiosa incluyen trastornos del SNC (p. ej., USP30, USP14) o inflamación (p. ej., A20, CYLD).

La solicitud PCT WO 01H7073 se refiere a las cianopirrolidinas como inhibidores de las catepsinas K y L, con potencial utilidad en el tratamiento de osteoporosis y otras afecciones relacionadas con la resorción ósea. La solicitud PCT WO 95/08534 se refiere a 3-(3,4-dioxifenil)-pirrolidinas como inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. La solicitud de patente de los Estados Unidos US 2012/077806 se refiere a una serie de acrilamidas como inhibidores potenciales de la DUB USP9x.

Compendio de la Invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero,

5 en donde:

R₁ representa un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros;

10 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, un grupo alcoxi C₁-C₃, o R₂ se une a R₈ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄, o R₆ se une a R₇ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre halo, deuterio, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y ciano; y

R₇ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, ciano, alquilo C₁-C₃, CF₃, un grupo alcoxi C₁-C₃ o un anillo arilo o heteroarilo o se une a R₈ para formar un grupo espirocíclico o se une a R₆, para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄.

R₁ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de Q₁-(R₉)_n;

15 n es 0 o 1;

Q₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, un enlace covalente, -NR₁₀-, -CONR₁₀-, -NR₁₀CO-, un átomo de oxígeno, oxo, nitro, -S(O)_m-, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -CO-, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₀COR₁₂, -NR₁₀CONR₁₁R₁₂, -CONR₁₁R₁₂, -CO₂R₁₁, -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂, -C(O)R₁₁, -NR₁₁SO₂R₁₂, NR₁₁SO₂NR₁₃R₁₄ y SO₂NR₁₁, alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₂;

20 m es 0, 1 o 2;

R₁₀, R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ o un grupo alquilenilo C₁-C₆.

Cuando n es 1, R₉ representa un anillo heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros. (Cuando n es 0, Q está presente y R₉ está ausente).

25 R₉ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, oxo, ciano, nitro, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo,

30 -Q₂-NR₁₃CONR₁₄R₁₅, -Q₂-NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃COR₁₄, -Q₂-COR₁₃, -Q₂-SO₂R₁₃, -Q₂-CONR₁₃, Q₂-CONR₁₃R₁₄, -Q₂-CO₂R₁₃, -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄ y -Q₂-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, deuterio, alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, ciano, amino, nitro, oxo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilamino C₁₋₃, alquenilamino C₂₋₆, di-alquilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃, di-acilamino C₁₋₃, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₃, carbamoilo, mono-carbamoilo C₁₋₃, di-carbamoilo C₁₋₃ o cualquiera de los anteriores en los que un resto hidrocarbilo está a su vez sustituido con halo;

35 o R₉ puede estar sustituido con un anillo heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros, unido tanto directamente como a través de un grupo enlazador seleccionado entre oxígeno, un carbonilo, un alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o una cadena de alquilenoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

Q₂ representa un enlace covalente o un grupo alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆; y

5 cada uno de R₁₃, R₁₄ y R₁₅ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo; en donde dicho grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con halo, deuterio, alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, ciano, amino, nitro, oxo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilamino C₁₋₃, alquenilamino C₂₋₆, di-alquilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃, di-acilamino C₁₋₃, carboxi, alcoxicarbonilo C₁₋₃, carbamoilo, mono-carbamoilo C₁₋₃, di-carbamoilo C₁₋₃ o cualquiera de los anteriores en los que un resto hidrocarbilo está a su vez sustituido con halo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona una imagen de FLAG-UCHL1 purificada de células de mamífero. La proteína purificada con FLAG o las concentraciones indicadas de BSA se separaron por SDS-PAGE y se tiñeron con Imperial (Pierce Biotechnology).

10 La Figura 2 es un gráfico que muestra la actividad proteolítica de FLAG-UCHL1 purificada usando un ensayo de polarización de fluorescencia. Diversos volúmenes de UCHL1 purificado como se indicó se incubaron con un péptido marcado con TAMRA unido a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico.

Descripción detallada de la invención

15 Cuando se hace referencia a cualquier grupo de los compuestos de Fórmula (I) como opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sustituido o sin sustituir según se define en las reivindicaciones. La sustitución puede ser mediante uno o más de los sustituyentes especificados que pueden ser iguales o diferentes. Se apreciará que el número y naturaleza de sustituyentes se seleccionará para evitar cualquier combinación estéricamente indeseable.

20 En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, un grupo sustituyente alquilo, alquenilo o alquinilo o un resto alquilo, alquenilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Las cadenas de alquilo y alquenilo también incluyen heteroátomos intermedios, tales como oxígeno.

25 **Alquilo C_x-C_y** se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que tiene x-y átomos de carbono que puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Ramificado" significa que al menos un punto de ramificación de carbono está presente en el grupo. Por ejemplo, *terc*-butilo e isopropilo son ambos grupos ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

30 Un grupo o resto **alquilenilo C_x-C_y** puede ser lineal o ramificado y se refiere a un grupo hidrocarburo divalente que tiene un átomo de hidrógeno menos de alquilo C_x-C_y como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilenilo C₁-C₆ incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, metilmetileno y dimetilmetileno.

Alquenilo C₂-C₆ se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,2-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo.

35 **Alquinilo C₂-C₆** se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 1-hexinilo.

Alcoxi C₁-C₆ se refiere a un grupo o parte de un grupo que tiene un grupo -O-alquilo C_x-C_y de acuerdo con la definición de alquilo C_x-C_y anterior. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₆ incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

40 **Haloalquilo C₁-C₆** y **haloalcoxi C₁-C₆** se refieren a un grupo alquilo C_x-C_y como se ha definido anteriormente en donde al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo C₁-C₆ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

45 **Hidroxialquilo C₁-C₆** se refiere a un grupo alquilo C_x-C_y como se ha definido anteriormente en donde al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo (-OH). Los ejemplos de grupos hidroxialquilo C₁₋₆ incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, dihidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxisopropilo.

El término "**halógeno**" o "**halo**" se refiere a átomos de cloro, bromo, flúor o yodo.

50 Para evitar dudas, se entenderá que un anillo heteroarilo, arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 3 a 10 miembros según se define de acuerdo con R₁ o R₉ no incluye ninguna estructura de anillo inestable o ningún enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede estar unido a cualquier átomo del anillo adecuado que puede ser un átomo de carbono o un heteroátomo. La sustitución en un anillo también incluye un cambio en el átomo del anillo en la posición de sustitución. Por ejemplo, la sustitución en un anillo fenilo puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de sustitución de carbono a nitrógeno, dando como resultado un anillo piridina. El anillo heteroarilo, arilo, cicloalquilo o heterocíclico de 3 a 10 miembros puede ser monocíclico o bicíclico.

Cicloalquilo C_x-C_y" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico no aromático de x-y átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₈ se refiere a un anillo hidrocarburo que contiene de 3-8 átomos de carbono. Algunos ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

5 Un grupo/resto **"arilo"** se refiere a cualquier grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico que comprende al menos un grupo aromático, que tiene, p. ej., hasta 12 átomos de carbono como miembros del anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y bifenilo.

10 Los grupos **"heteroarilo"** pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los anillos bicíclicos pueden ser anillos aromáticos condensados donde ambos anillos son aromáticos o pueden ser anillos condensados donde uno o más de los anillos es no aromático. En el caso de R₁, el anillo unido al nitrógeno de la amida es un anillo aromático, que puede estar condensado a un anillo aromático o no aromático adicional. Los anillos heteroarilo comprenden 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Cuando el heteroátomo es nitrógeno, puede estar oxidado. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazinanilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, 4H-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, indolinilo, isoindolinilo, triazinilo, piridazinilo y quinoxalinilo.

20 Los grupos **"heterociclilo"** también pueden ser monocíclicos o comprender 2 o más anillos condensados que pueden ser saturados o parcialmente insaturados, comprendiendo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofuranilo (p. ej., 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), 4,5-dihidro-1H-maleimido, dioxolanilo, morfolinilo, oxazolidínilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, dihidropiranilo (p. ej., 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), dioxanilo, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidínilo, piridazinilo, 4H-quinolizínilo, quinuclínilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrametilenosulfóxido, tiazolidínilo, hidantoinilo, benzopiranilo, tetrahidrotiazolopiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirazolopirazinilo y tetrahidrotiazoloazepinilo.

30 **"Opcionalmente sustituido"** según se aplica a cualquier grupo significa que dicho grupo puede estar sustituido, si se desea, con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes opcionales dentro de las definiciones de R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ pueden incluir halo, deuterio, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, amino, nitro o SF₅ (un mimético conocido de NO₂). Los ejemplos de sustituyentes adecuados para todos los restos "sustituidos" y "opcionales sustituidos" restantes, incluyendo los anillos R₁ y R₉, pueden incluir halo, deuterio, alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, ciano, amino, nitro, oxo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilamino C₁₋₃, alquenilamino C₂₋₆, di-alquilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃, di-acilamino C₁₋₃, carboxilo, alcocarbonilo C₁₋₃, carbamoilo, mono-carbamoilo C₁₋₃, di-carbamoilo C₁₋₃ o cualquiera de los anteriores en los que un resto hidrocarburo está a su vez sustituido con halo. En los grupos que contienen un átomo de oxígeno, tal como hidroxilo y alcoxi, el átomo de oxígeno puede estar reemplazado por azufre para hacer grupos, tales como tio (SH) y tio-alquilo (S-alquilo). Por tanto, los sustituyentes opcionales incluyen grupos, tales como S-metilo. En los grupos tio-alquilo, el átomo de azufre puede oxidarse adicionalmente para hacer un sulfóxido o sulfona, y por tanto los sustituyentes opcionales incluyen grupos, tales como S(O)-alquilo y S(O)₂-alquilo.

40 Por tanto, los grupos sustituidos incluyen, p. ej., CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, OCF₃, CH₂NH₂, CH₂OH, CH₂CN, CH₂SCH₃, CH₂OCH₃, OMe, OEt, OPr, Me, Et, *t*-Bu, -OCH₂O-, CO₂Me, C(O)Me, *i*-Pr, SCF₃, SO₂Me, NMe₂, etc. En el caso de grupos arilo, las sustituciones pueden ser en forma de anillos a partir de átomos de carbono adyacentes en el anillo arilo, por ejemplo, acetales cíclicos, tales como O-CH₂-O.

45 El término **"tratar"** o **"tratando"** o **"tratamiento"** incluye profilaxis y medios para mejorar, aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas de forma temporal o permanente, o prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del trastorno o afección mencionados. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de seres humanos y animales no humanos.

50 La dosis del compuesto es esa cantidad eficaz para prevenir la aparición de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno que padece el paciente. Por **"cantidad eficaz"** o **"cantidad terapéuticamente eficaz"** o **"dosis eficaz"** se entiende esa cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, dando como resultado de esta manera una prevención o tratamiento eficaces del trastorno. La prevención del trastorno se manifiesta al retrasar la aparición de los síntomas del trastorno en un grado médicamente significativo. El tratamiento del trastorno se manifiesta por una disminución de los síntomas asociados al trastorno o una mejora de la reparación de los síntomas del trastorno.

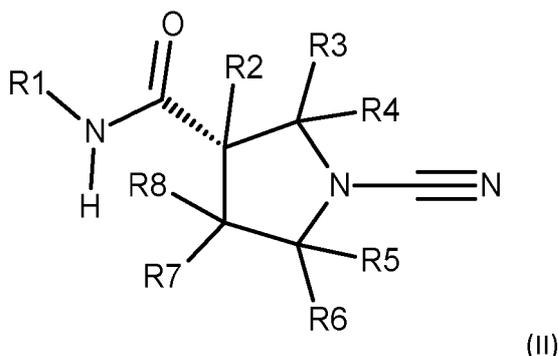
55 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, sales de adición (p. ej., fosfatos, nitratos, sulfatos, boratos, acetatos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos y hidroháluro), sales obtenidas a partir de bases inorgánicas (tales como litio, potasio y sodio), sales de aminoácidos (tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, cisteína, metionina y prolina), bases inorgánicas (tales como trietilamina, hidróxido, colina, tiamina y *N-N'*-diacetiletildiamina). Otras sales

farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen sales de amonio cuaternario de los compuestos de fórmula (I).

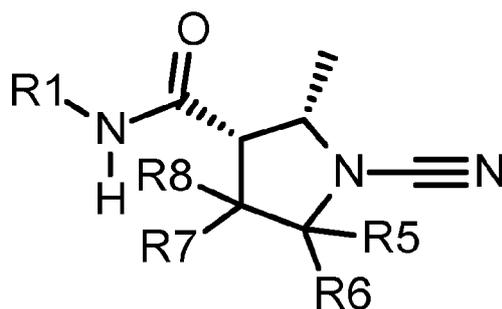
Los métodos generales para la producción de sales son bien conocidos para el experto en la técnica. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto con uno o más equivalentes de un ácido o base adecuado, opcionalmente en un disolvente o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la retirada de dicho disolvente o dicho medio, usando técnicas convencionales (p. ej., al vacío, mediante criodesecado o por filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto en forma de una sal por otro contraión, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

- 10 Cuando los compuestos de la invención existen en formas enantioméricas y/o diastereoméricas diferentes, la invención se refiere a estos compuestos preparados como mezclas isoméricas o racematos tanto si están presentes en una forma ópticamente pura o como mezclas con otros isómeros. Los enantiómeros se diferencian únicamente en su capacidad de rotar el plano de luz polarizada en cantidades iguales en direcciones opuestas y se indican como las formas (+) / (S) o (-) / (R), respectivamente. Pueden prepararse enantiómeros o isómeros individuales por métodos conocidos en la técnica, tales como resolución óptica de productos o intermedios (p. ej., separación cromatográfica quiral, por ejemplo HPLC quiral, o un enfoque de síntesis enantiomérica). De forma análoga, cuando los compuestos de la invención existen como formas tautoméricas alternativas, p. ej., ceto/enol, amida/ácido imídico, la invención se refiere a los tautómeros individuales en aislamiento y a mezclas de los tautómeros en todas las proporciones.

La descripción incluye el compuesto de acuerdo con la fórmula (II)



- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:
- R1 representa un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar opcionalmente sustituido; y
- R2, R3, R4, R5, R6 y R8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, uno o más grupos espirocíclicos donde R3 está unido a R4, R5 está unido a R6 o R8 está unido a R7, o R2 está unido a R8 para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido, o R6, está unido a R7 para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; y
- R7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o está unido a R8 para formar un grupo espirocíclico, o está unido a R6, para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido.
- 30 En una realización, R1 representa un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar opcionalmente sustituido; y
- R2, R3, R4, R5, R6 y R8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, uno o más grupos espirocíclicos donde R3 está unido a R4, R5 está unido a R6, o R8 está unido a R7, o R2 está unido a R8 para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄; y
- R7 representa un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o está unido a R8 para formar un grupo espirocíclico.
- 35 Cuando R3 y R4 son diferentes, el grupo R3 puede ser *cis* o *trans* en relación con la amida. Los compuestos son preferiblemente *cis* cuando R4 es H. Cuando R3 = Me y R2 = R4 = H el compuesto puede representarse de acuerdo con la fórmula (III)



(III)

Isótopos

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener una o más sustituciones isotópicas y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De forma análoga, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los ejemplos de isótopos incluyen ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P y ^{35}S .

De una manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo, tal como un grupo etilo también cubre variaciones en las que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo está en forma de un isótopo de deuterio o tritio, p. ej., como en un grupo etilo en el que todos los cinco átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo).

Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una realización, los compuestos no contienen isótopos radioactivos. Dichos compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, los compuestos pueden contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos, es decir ^3H y ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Formas cristalinas y amorfas

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una forma cristalina o amorfa y algunas de las formas cristalinas pueden existir en forma de polimorfos, que se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando una diversidad de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, espectros de infrarrojos, espectros de Raman, difracción de polvo de rayos X, calorimetría de barrido diferencial, análisis termogravimétrico y resonancia magnética nuclear de estado sólido.

Por consiguiente, en realizaciones adicionales, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en forma cristalina. El compuesto puede ser del 50 % al 100 % cristalino, y más particularmente es al menos un 50 % cristalino o al menos un 60 % cristalino o al menos un 70 % cristalino, o al menos un 80 % cristalino, o al menos un 90 % cristalino, o al menos un 95 % cristalino, o al menos un 98 % cristalino, o al menos un 99 % cristalino, o al menos un 99,5 % cristalino, o al menos un 99,9 % cristalino, por ejemplo un 100 % cristalino. Como alternativa, el compuesto puede estar en forma amorfa.

La invención descrita en el presente documento se refiere a todas las formas cristalinas, sin embargo, los solvatos e hidratos de cualquiera de los compuestos descritos se preparan de este modo. En la medida en la que los compuestos descritos en el presente documento tengan centros ácidos o básicos, tales como carboxilatos o grupos amino, entonces se incluyen en el presente documento todas las formas de sal de dichos compuestos. En el caso de usos farmacéuticos, debe verse que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere a cualquier solvato de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son solvatos

5 formados por la incorporación en la estructura de estado sólido (p. ej., una estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente no tóxico y farmacéuticamente aceptable (denominado más adelante en el presente documento disolvente de solvatación). Los ejemplos de dichos disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden prepararse recristalizando los compuestos de la invención con un disolvente o mezcla de disolventes que contienen el disolvente de solvatación. En cualquier caso dado, puede determinarse si se ha formado o un solvato o no sometiendo los cristales del compuesto a un análisis usando técnicas convencionales y bien conocidas, tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y cristalografía de rayos X.

10 Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los ejemplos particulares pueden ser hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos. Para una discusión más detallada de solvatos y los métodos utilizados para prepararlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, segunda edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EE.UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

15 La invención se refiere a derivados farmacéuticamente funcionales de compuestos definidos en el presente documento, incluyendo derivados de éster y/o derivados que tienen, o proporcionan, la misma función y/o actividad biológica que cualquier compuesto pertinente de la invención. Por lo tanto, para los fines de esta invención, el término también incluye profármacos de compuestos según se definen en el presente documento.

20 El término "profármaco" de un compuesto pertinente incluye cualquier compuesto que, tras administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar dicho compuesto en una cantidad detectable experimentalmente, y dentro de un tiempo predeterminado (p. ej., dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir de una a cuatro veces al día).

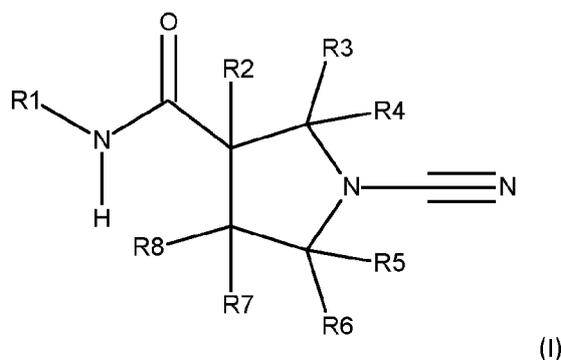
25 Pueden prepararse profármacos de compuestos modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las modificaciones se escindan, *in vivo*, cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Típicamente, las modificaciones se consiguen sintetizando el compuesto precursor con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto está enlazado a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

30 Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. Puede encontrarse información general sobre profármacos, p. ej., en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

35 Los compuestos de la invención pueden metabolizarse *in vivo*. Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "metabolitos" se refiere a todas las moléculas derivadas de cualquiera de los compuestos según la presente invención en una célula u organismo, preferiblemente mamífero. Preferiblemente, el término se refiere a moléculas que difieren de cualquier molécula que esté presente en cualquiera de tales células u organismos en condiciones fisiológicas.

Un tratamiento definido en la presente memoria puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer, incluyendo terapias de moléculas pequeñas o terapias basadas en anticuerpos.

40 La descripción incluye compuestos que tienen la fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R₁ representa un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar opcionalmente sustituido;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, uno o más grupos espirocíclicos donde R₃ está unido a R₄, R₅ está unido a R₆ o R₈ está unido a R₇ o R₂ está unido a R₈ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido, R₆ está unido a R₇ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; y

- 5 R₇ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o está unido a R₈ para formar un grupo espirocíclico, o está unido a R₆ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido.

En una realización, R₁ representa un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar opcionalmente sustituido;

- 10 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, uno o más grupos espirocíclicos donde R₃ está unido a R₄, R₅ está unido a R₆ o R₈ está unido a R₇, o R₂ está unido a R₈ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄; y

R₇ representa un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o está unido a R₈ para formar un grupo espirocíclico.

- 15 En la fórmula (I) definida en el presente documento, el anillo heteroarilo de R₁ puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la amida para formar un enlace de N-arilo. El anillo arilo puede ser monocíclico o bicíclico. Cuando el anillo es bicíclico, el segundo anillo puede ser aromático o puede estar parcialmente saturado, y por tanto no es necesario que cada átomo en el anillo heteroarilo de 5-10 miembros esté en el sistema arilo, debe haber al menos un anillo heteroarilo dentro de los 5-10 átomos.

- 20 En una realización, R₁ representa un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros (p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) de -Q₁-(R₉)_n.

En otra realización, R₁ representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej. uno, dos, tres o cuatro) de -Q₁-(R₉)_n.

- 25 En una realización más, R₁ representa un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej. uno, dos, tres o cuatro) de -Q₁-(R₉)_n.

El anillo heteroarilo de R₁ puede ser monocíclico o bicíclico y comprende uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 30 En una realización, el anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido de R₁ se selecciona entre tiazolilo, piridinilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, indazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, naftiridinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, tetrahidrotiazolopiridinilo, imidazopiridinilo, triazolilo, pirazolopiridinilo, tetrahidropirazolopirazinilo, tetrahidrotiazoloazepinilo, tiazolopiridinilo.

El anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros de R₁ puede seleccionarse entre tiazolilo, piridinilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, indazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, naftiridinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, tetrahidrotiazolopiridinilo, imidazopiridinilo, triazolilo y pirazolopiridinilo.

- 35 En una realización más, el anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros de R₁ se selecciona entre tiazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, pirazolilo, imidazopiridinilo y tetrahidrotiazolopiridinilo, piridinilo, tetrahidropirazolopirazinilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, pirazolopiridinilo, piridazinilo, tetrahidrotiazoloazepina, fenilo, tiazolopiridinilo e indazolilo.

El anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros de R₁ puede seleccionarse entre tiazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, pirazolilo, imidazopiridinilo y tetrahidrotiazolopiridinilo.

- 40 En una realización más, el anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros de R₁ se selecciona entre tiazolilo e imidazolilo.

- 45 Los ejemplos típicos del anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros de R₁ incluyen tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, tiadiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, indazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, benzotiazol-2-ilo, pirazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, imidazol-4-ilo, 1,8-naftilidin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, pirazin-2-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, imidazo-4-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-ilo, tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, tetrahidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilo, pirazol[1,5-a]piridin-2-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolin-3-ilo, benzo[d]tiazol-2-ilo.

El grupo R₁ puede estar adicionalmente sustituido. R₁ puede representar un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más de Q₁-(R₉)_n, en donde

- 50 n es 0 o 1;

Q₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, un enlace covalente, -NR₁₀, -CONR₁₀, -NR₁₀CO-,

un átomo de oxígeno, oxo, nitro, -S(O)^m, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -CO-, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁COR₁₂, -NR₁₀CONR₁₁R₁₂, -CONR₁₁R₁₂, -CO₂R₁₁, -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂, -CONR₁₁, -C(O)R₁₁, -NR₁₁SO₂R₁₂, NR₁₁SO₂NR₁₃R₁₄ y SO₂NR₁₁ o un grupo alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

m es 0, 1 o 2;

- 5 R₁₀, R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Cuando n es 1, R₉ representa un anillo heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. (Cuando n es 0, Q está presente y R₉ está ausente).

- 10 R₉ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquínilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C₁-C₆, oxo, ciano, nitro, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄R₁₅, -Q₂-NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃COR₁₄, -Q₂-COR₁₃, -Q₂-SO₂R₁₃, -Q₂-CONR₁₃, Q₂-CONR₁₃R₁₄, -Q₂-CO₂R₁₃, -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄ y -Q-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en donde

Q₂ representa un enlace covalente o un grupo alquileo C₁-C₆ o alquilenilo C₂-C₆, y

R₁₃, R₁₄ y R₁₅ representan cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

- 20 Como alternativa, R₉ puede estar sustituido con anillos heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos adicionales, tanto unidos directamente o a través de un grupo enlazador. El grupo enlazador puede ser un oxígeno, un carbonilo, un alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o una cadena de alquilenoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. El grupo enlazador puede ser oxígeno, -CO-, un grupo alquileo C₁-C₆ o un grupo alquilenoxi C₁-C₆. En una realización, el grupo enlazador puede ser un carbonilo o una cadena de alquileo, por ejemplo, -CO- o un grupo alquileo C₁-C₆.

En una realización, R₂ representa alquilo C₁-C₆. En una realización, R₂ representa alquilo C₁-C₄. En una realización, R₂ representa alquilo C₁-C₃. En una realización, R₂ representa alquilo C₁-C₂.

- 30 En una realización, R₂ representa alcoxi C₁-C₃. En una realización, R₂ representa alcoxi C₁-C₂. En una realización, R₂ representa ciano. En una realización, R₂ representa metilo. En una realización, R₂ representa metilo sustituido. En una realización, R₂ representa CH₂X donde X es OMe, F o Cl. En una realización, R₂ representa metoxi. En una realización, R₂ representa alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂, ciano, metilo o metilo sustituido, y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno.

- 35 En otra realización, R₃ representa alquilo C₁-C₆. En otra realización, R₃ representa alquilo C₁-C₄. En otra realización, R₃ representa alquilo C₁-C₃. En otra realización, R₃ representa alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo). En otra realización, R₃ representa alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo) y R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno.

- 40 En una realización alternativa, R₃ está unido a R₄ para formar un grupo espirocíclico. El grupo espirocíclico puede estar hecho de átomos de carbono o puede contener uno o más heteroátomos. El grupo espirocíclico puede contener 3, 4, 5 o 6 átomos, es decir un grupo espirocíclico C₃-C₆. Los grupos espirocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente.

En una realización alternativa, R₅ está unido a R₆ para formar un grupo espirocíclico. El grupo espirocíclico puede estar hecho de átomos de carbono o puede contener uno o más heteroátomos. El grupo espirocíclico puede contener 3, 4, 5 o 6 átomos, es decir un grupo espirocíclico C₃-C₆. Los grupos espirocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente.

- 45 En una realización más, R₂ representa metilo o metoxi. En una realización, R₂ representa metilo o metoxi, y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno. En una realización más, R₂ representa metilo. En una realización, R₂ representa metilo y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno.

- 50 En una realización más, cuando R₂ es distinto de hidrógeno, R₃ es hidrógeno. Cuando R₃ es distinto de hidrógeno, R₂ es hidrógeno, de modo de que R₂ o R₃ debe ser H.

En una realización más, R₂ está unido a R₈ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄. El anillo cicloalquilo puede ser ciclopropilo o ciclobutilo.

En una realización más, R₇ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, ciano, un alquilo C₁-C₃

opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional más, R₇ representa un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. R₇ puede representar H, metilo o metilo sustituido. R₇ puede ser metilo. R₇ puede ser CF₃. R₇ puede representar un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. R₇ puede representar un anillo fenilo, piridilo o pirimidilo opcionalmente sustituido. R₇ puede representar un anillo fenilo o piridilo opcionalmente sustituido.

En una realización alternativa, R₇ está unido a R₈ para formar un grupo espirocíclico. El grupo espirocíclico puede estar hecho de átomos de carbono o puede contener uno o más heteroátomos. El grupo espirocíclico puede contener 3, 4, 5 o 6 átomos. Los grupos espirocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente.

En una realización alternativa, R₇ está unido a R₆ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄, es decir, ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización, R₇ y R₆, forman juntos un anillo ciclopropilo.

Los anillos cicloalquilo C₃-C₄ descritos en el presente documento con respecto a R₂, R₆, R₇ y R₈ pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, deuterio, alquilo C₁₋₃₁, alcoxi C₁₋₃, ciano, amino, nitro o SF₅.

Q₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, un enlace covalente, -NR₁₀₋, -CONR₁₀₋, -NR₁₀CO-, un átomo de oxígeno, oxo, nitro, -S(O)_{m-}, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -CO-, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁COR₁₂, -NR₁₀CONR₁₁R₁₂, -CONR₁₁R₁₂, -CO₂R₁₁, -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂, -CONR₁₁, -C(O)R₁₁, -NR₁₁SO₂R₁₂, NR₁₁SO₂NR₁₃R₁₄ y SO₂NR₁₁ o un grupo alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

En una realización, Q₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, un enlace covalente, -NR₁₀₋, -CONR₁₀₋, -NR₁₀CO-, un átomo de oxígeno, -S(O)_{m-}, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -CO-, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁COR₁₂, -NR₁₀CONR₁₁R₁₂, -CONR₁₁R₁₂, -CO₂R₁₁, -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂, -CONR₁₁, -C(O)R₁₁ y -NR₁₁SO₂R₁₂ o un grupo alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. Por ejemplo, Q₁ puede seleccionarse entre un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, un enlace covalente, NR₁₀, un grupo alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -COR₁₁, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁COR₁₂, -CONR₁₁R₁₂, -CO₂R₁₁, -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂, -C(O)N, -C(O) y -NR₁₁SO₂R₁₂.

En otra realización, Q₁ puede seleccionarse entre un átomo de hidrógeno, un enlace covalente, NR₁₀ o un grupo alquilenilo C₁-C₆, alquilenilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₂, alquenileno C₂-C₆ o alquenileno C₂-C₄ que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₂, -COR₁₁, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁COR₁₂, -CONR₁₁R₁₂, -CO₂R₁₁, -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂ y -NR₁₁SO₂R₁₂.

En una realización más, Q₁ puede seleccionarse entre un enlace covalente, NR₁₀ (p. ej., metilamino), alquilenilo C₁-C₄ (p. ej., metileno o etileno) o un grupo alquenileno C₂-C₄ (p. ej., vinilo) que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, un átomo de halógeno (p. ej., flúor, bromo o cloro), alquilo C₁-C₄ (p. ej., propilo, isobutilo o *terc*-butilo), alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi o metoximetilo), haloalcoxi C₁-C₂ (p. ej., trifluorometoxi), hidroxialquilo C₁-C₂ (p. ej., hidroximetilo o hidroxietilo), -COR₁₁ (p. ej., acetilo), -SO₂R₁₁ (p. ej., metilsulfonilo), -NR₁₁R₁₂ (p. ej., amino o N,N-dimetilamino), -NR₁₁COR₁₂ (p. ej., N-acetilo), -CONR₁₁R₁₂ (p. ej., amido), -CO₂R₁₁ (p. ej., metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂ (p. ej., dimetilaminosulfonilo) y -NR₁₁SO₂R₁₂.

En una realización más, Q₁ puede seleccionarse entre un átomo de halógeno (p. ej., bromo, cloro o flúor), alquilo C₁-C₄ (p. ej., propilo o *terc*-butilo), alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi), -COR₁₁ (p. ej., acetilo), -SO₂R₁₁ (p. ej., metilsulfonilo), ciano, CONR₁₁R₁₂ y haloalcoxi C₁-C₂ (p. ej., trifluorometoxi).

En una realización más, Q₁ puede seleccionarse entre un átomo de halógeno (p. ej., bromo o cloro), alquilo C₁-C₄ (p. ej., propilo o *terc*-butilo), alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi), -COR₁₁ (p. ej., acetilo) y -SO₂R₁₁ (p. ej., metilsulfonilo).

En una realización, Q₂ puede seleccionarse entre un átomo de hidrógeno, un enlace covalente o un alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (p. ej., alquilenilo C₁-C₃, alquilenilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₂, alquenileno C₂-C₆, alquenileno C₂-C₄).

En otra realización, Q₂ puede seleccionarse entre un átomo de hidrógeno, un enlace covalente, alquilenilo C₁-C₂ (p. ej., metileno, etileno), alquenileno C₂-C₄ (p. ej., etenileno).

En una realización más, Q₂ se selecciona entre H, un enlace covalente, metileno y etileno.

Cuando n es 0, Q₁ puede seleccionarse entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, COR₁₁, -SO₂R₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆, en donde R₁₁ y R₁₂ son como se han definido anteriormente.

Opcionalmente, cuando n es 0, Q₁ puede seleccionarse entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, COR₁₁ o -SO₂R₁₁, en donde R₁₁ es como se ha definido anteriormente.

Como alternativa, cuando n es 1, Q₁ puede seleccionarse entre un enlace covalente, -CO-, un grupo alquileo C₁-C₆ o alquilenilo C₂-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo y -NR₁₀.

5 En una realización, n es 1.

En una realización, R₉ representa un anillo heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, oxo, ciano, nitro, heterociclilo, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄R₁₅, -Q₂-NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃COR₁₄, -Q₂-COR₁₃, -Q₂-SO₂R₁₃, -Q₂-CONR₁₃R₁₄, -Q₂-CO₂R₁₃, -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄ y -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄R₁₅.

10 En una realización, R₉ representa un anillo heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, bromo o cloro), haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₂, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₂, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, oxo, ciano, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄, -Q₂-NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄, -Q₂-NR₁₃COR₁₄, -Q₂-COR₁₃, -Q₂-SO₂R₁₃, -Q₂-CONR₁₃, -Q₂-CO₂R₁₃, -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄ y -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄.

15 En otra realización, R₉ representa un anillo heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, bromo o cloro), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi, metoximetilo), alquilo C₁-C₄ (p. ej., metilo, etilo, propilo, *tert*-butilo), oxo, ciano, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄ (p. ej., acetamido, acetamidometilo), -Q₂-NR₁₃R₁₄ (p. ej., amino), -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄ (p. ej., metilsulfonilamino), -Q₂-SO₂R₁₃ (p. ej., metilsulfonilo) o un anillo heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente.

20 En otra realización R₉ representa un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros), tal como morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxadiazolilo, triazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, imidazolpiridinilo, imidazopiridinilo, imidazopirazinilo y quinolinilo, que puede estar opcionalmente sustituido. R₉ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, bromo o cloro), alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, metoximetilo), alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, *tert*-butilo), oxo, ciano, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄ (p. ej., acetamido, acetamidometilo), -Q₂-NR₁₃R₁₄ (p. ej., amino), -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄ (p. ej., metilsulfonilamino), -Q₂-SO₂R₁₃ (p. ej., metilsulfonilo), -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄ y -Q₂-CONR₁₃R₁₄.

25 En otra realización, R₉ representa un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros), tal como morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxadiazolilo y triazolilo, que puede estar opcionalmente sustituido. R₉ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, bromo o cloro), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi, metoximetilo), alquilo C₁-C₄ (p. ej., metilo, etilo, propilo, *tert*-butilo), oxo, ciano, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄ (p. ej., acetamido, acetamidometilo), -Q₂-NR₁₃R₁₄ (p. ej., amino), -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄ (p. ej., metilsulfonilamino), -Q₂-SO₂R₁₃ (p. ej., metilsulfonilo), -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄ y -Q₂-CONR₁₃R₁₄.

30 En otra realización, R₉ representa un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros), tal como morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, quinolinilo, triazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, imidazolpiridinilo, imidazopiridinilo, imidazopirazinilo, oxazolilo y quinolinilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres sustituyentes) seleccionados entre un átomo de halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, oxo, ciano, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄, -Q₂-NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄, -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄ y -Q₂-CONR₁₃R₁₄.

35 En otra realización, R₉ representa un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros), tal como morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, quinolinilo, triazolilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, oxo, ciano, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄, -Q₂-NR₁₃R₁₄ y -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄.

40 En una realización adicional, R₉ representa un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros. En otra realización, R₉ representa un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido de 9 o 10 miembros.

En una realización adicional más, R₉ representa un anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido de 6 miembros.

Los ejemplos típicos del anillo heterociclilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros de R₉ incluyen piperidin-1-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, fenilo, piridin-2,3,4-ilo, imidazol-1-ilo, isoxazol-4-ilo, pirimidin-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazolilo, ciclohexilo, ciclopropilo, indazol-5-ilo, indazol-4-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-6-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilo, oxazol-5-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-4-ilo, imidazol-4-ilo y quinolin-4-ilo.

En ciertas realizaciones, R₉ se selecciona entre fenilo sustituido o sin sustituir, morfolinilo, isoxazolilo, piridinilo, piperazinilo, ciclopropilo, indolinilo, pirrolidinilo, isoquinolinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, imidazolpiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazopirazinilo, oxazolilo y quinolinilo.

En ciertas realizaciones, R₉ se selecciona entre fenilo sustituido o sin sustituir, morfolinilo, isoxazolilo, piridinilo, piperazinilo, ciclopropilo, indolinilo y pirrolidinilo.

En ciertas realizaciones, R₉ es fenilo sustituido o sin sustituir.

En una realización, m es 1 o 2, preferiblemente 2.

En otra realización, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. El alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor.

En otra realización, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₂.

En otra realización, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo).

R₁₀, R₁₁ y R₁₂ pueden representar cada uno independientemente un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido que actúa como un resto enlazador para un anillo adicional.

R₁₃, R₁₄ y R₁₅ representan cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido. R₁₃, R₁₄ y R₁₅ pueden representar cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En una realización más, n es 0 y R₁ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes de Q₁ seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno (p. ej., bromo, cloro o flúor), alquilo C₁-C₄ (p. ej., propilo o *terc*-butilo), alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi), -COR₁₁ (p. ej., acetilo), -SO₂R₁₁ (p. ej., metilsulfonilo), ciano, CONR₁₁R₁₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

En una realización más, n es 0 y R₁ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes de Q₁ seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno (p. ej., bromo o cloro), alquilo C₁-C₄ (p. ej., propilo o *terc*-butilo), alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi), -COR₁₁ (p. ej., acetilo) y -SO₂R₁₁ (p. ej., metilsulfonilo).

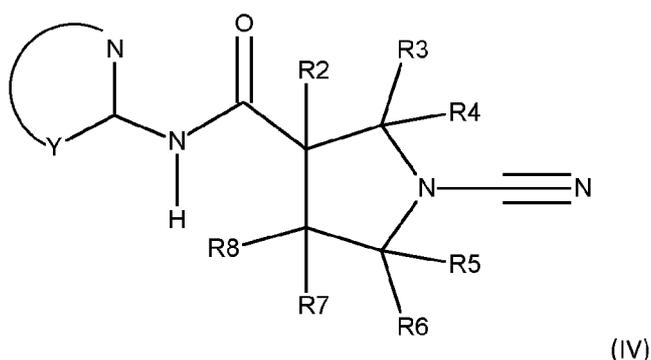
En una realización, n es 0 y R₁ representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes Q₁ seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, bromo o cloro), alquilo C₁-C₄ (p. ej., propilo, isobutilo o *terc*-butilo), alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi o metoximetilo), haloalcoxi C₁-C₂ (p. ej., trifluorometoxi), hidroxialquilo C₁-C₂ (p. ej., hidroximetilo o hidroxietilo), -COR₁₁ (p. ej., acetilo), -SO₂R₁₁ (p. ej., metilsulfonilo), -NR₁₁R₁₂ (p. ej., amino o N,N-dimetilamino), -NR₁₁COR₁₂ (p. ej., N-acetilo), -CONR₁₁R₁₂ (p. ej., amido), -CO₂R₁₁ (p. ej., metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂ (p. ej., dimetilaminosulfonilo) y -NR₁₁SO₂R₁₂;

En otra realización, n es 0 y R₁ representa un anillo heteroarilo de 9 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes de Q₁ seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, bromo o cloro), alquilo C₁-C₄ (p. ej., propilo, isobutilo o *terc*-butilo), alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi o metoximetilo), haloalcoxi C₁-C₂ (p. ej., trifluorometoxi), hidroxialquilo C₁-C₂ (p. ej., hidroximetilo o hidroxietilo), -COR₁₁ (p. ej., acetilo), -SO₂R₁₁ (p. ej., metilsulfonilo) -NR₁₁R₁₂ (p. ej., amino o N,N-dimetilamino), -NR₁₁COR₁₂ (p. ej., N-acetilo), -CONR₁₁R₁₂ (p. ej., amido) -CO₂R₁₁ (p. ej., metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂ (p. ej., dimetilaminosulfonilo) y -NR₁₁SO₂R₁₂;

En otra realización, n es 0 y R₁ representa un anillo heteroarilo de 9 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes Q₁ seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, bromo o cloro), ciano, alquilo C₁-C₄ (p. ej., propilo, isobutilo o *terc*-butilo), alquilo C₁-C₂ (p. ej., metilo o etilo), haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ (p. ej., metoxi o metoximetilo), haloalcoxi

C₁-C₂ (p. ej., trifluorometoxi), hidroxialquilo C₁-C₂ (p. ej., hidroximetilo o hidroxietilo), -COR₁₁ (p. ej., acetilo), -SO₂R₁₁ (p. ej., metilsulfonilo) -NR₁₁R₁₂ (p. ej., amino o N,N-dimetilamino), -NR₁₁COR₁₂ (p. ej., N-acetilo), -CONR₁₁R₁₂ (p. ej., amido), -CO₂R₁₁ (p. ej., metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), -NR₁₁CO₂R₁₂, -SO₂NR₁₁R₁₂ (p. ej., dimetilaminosulfonilo) y -NR₁₁SO₂R₁₂;

- 5 Los compuestos de la descripción pueden tener un átomo de nitrógeno en la posición orto con respecto al átomo de carbono unido al nitrógeno de la amida. En dichos casos, R₁ tiene un átomo de nitrógeno orto para formar compuestos que incluyen el resto N-C-NH-CO; según se representa por la Fórmula (IV):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 10 Y representa los átomos restantes de un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido o condensado con un anillo adicional que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, uno o más grupos espirocíclicos donde R₃ está unido a R₄, R₅ está unido a R₆ o R₈ está unido a R₇, o R₂ está unido a R₈ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido, o R₆ está unido a R₇ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido; y

- 15 R₇ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o está unido a R₈ para formar un grupo espirocíclico, o está unido a R₆ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido.

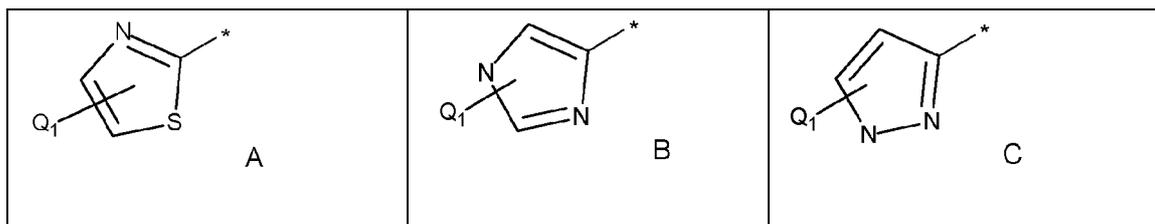
- 20 En una realización, Y representa los átomos restantes de un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido o condensado con un anillo adicional que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente;

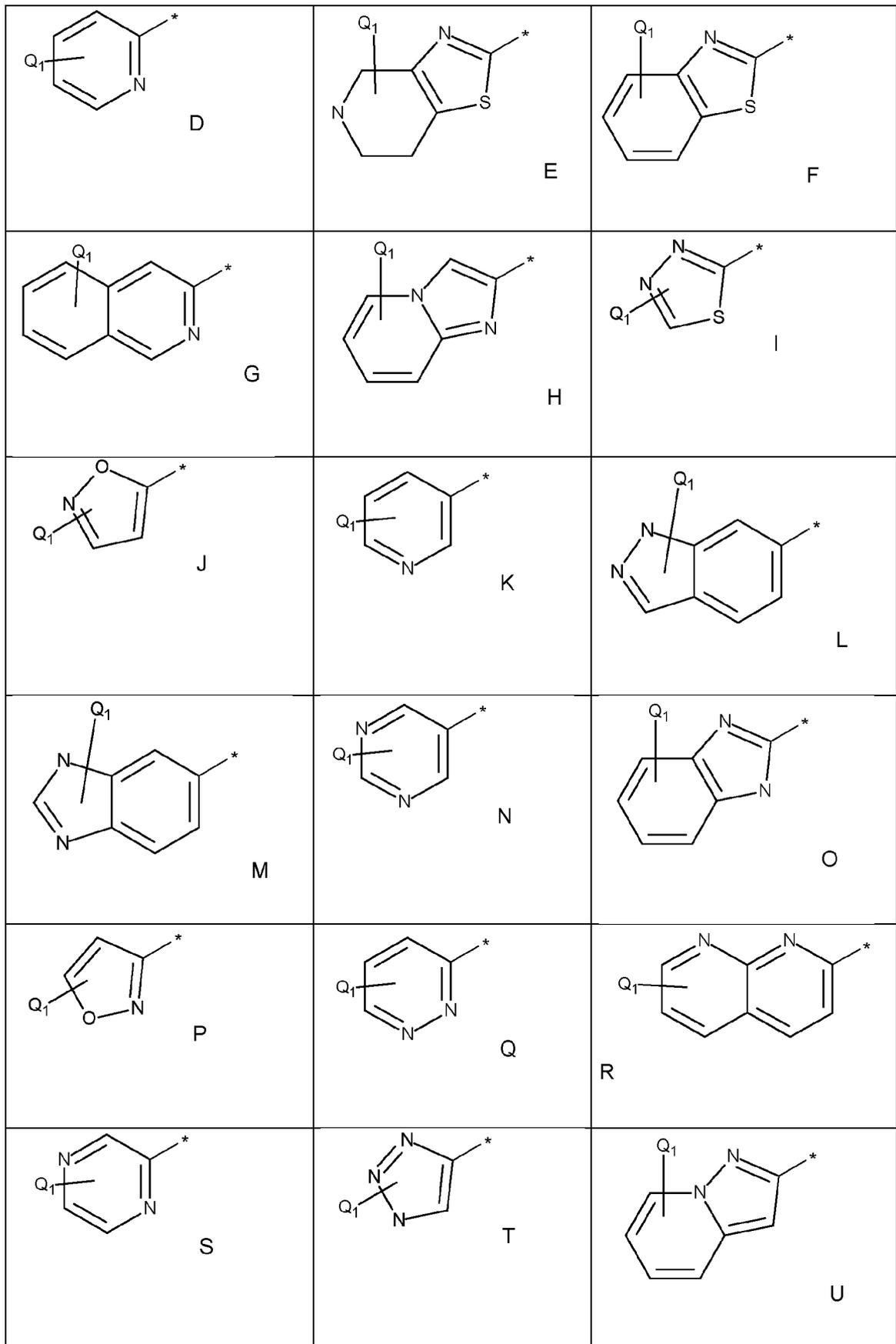
R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, uno o más grupos espirocíclicos donde R₃ está unido a R₄, R₅ está unido a R₆ o R₈ está unido a R₇ o R₂ está unido a R₈ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄; y

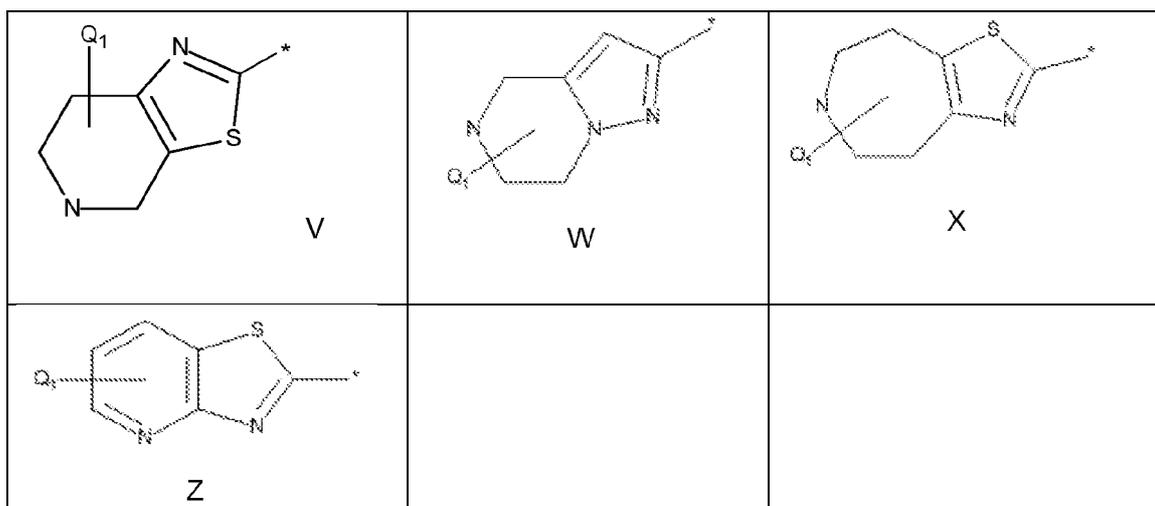
- 25 R₇ representa un átomo de hidrógeno, ciano, un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o está unido a R₈ para formar un grupo espirocíclico.

El resto simbolizado por Y puede estar sustituido de acuerdo con Q₁-(R₉)_n según se define en el presente documento.

Los ejemplos de R₁ incluyen los que se muestran a continuación:







Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

- (S)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 5 1-ciano-N-(5-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 10 N-(5-(*terc*-butil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(2-feniltiazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 15 1-ciano-N-(3-fenilisoxazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-fenilisoxazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 N-(3-(*terc*-butil)-1H-pirazol-5-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 20 N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 25 N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

- N-(5-cloropiridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-metilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 5 1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(4-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 10 N-([3,4'-bipiridin]-6-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(6-fenilpiridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(6-fenilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(2-fenilpirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-ciclohexilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 15 N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 20 (S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(4-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 25 (S)-1-ciano-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(4-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 30 (S)-1-ciano-N-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-benciltiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 35 (S)-1-ciano-N-(5-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

- (S)-N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(4-metil-5-(morfolinometil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 5 (S)-1-ciano-N-(5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(3,4-difluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 10 (R)-1-ciano-N-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (2S,3S)-1-ciano-N-(5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida
 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 15 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (2S,3S)-N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-3-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-3-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-3-(metoximetil)-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 20 1,3-diciano-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S,4S)-N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-carboxamida
 (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 25 (3S,4S)-1-ciano-4-etil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S,4S)-1-ciano-4-etil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-5-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-5-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-5-metil-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 30 (S)-1-ciano-N-(5-morfolinotiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(2-(acetamidometil)piperidin-1-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(metil(fenil)amino)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(indolin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 35 (S)-1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(isoindolin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

- (S)-1-ciano-N-(5-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (R)-1-ciano-N-(5-morfolinotiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 5 (R)-1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-5-metil-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(4-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 10 (S)-1-ciano-N-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(2-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(3-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(4-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 15 (E)-1-ciano-N-(5-(2-ciclopropilvinil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 N-(5-(2-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(3-(metilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-cianofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 20 (S)-1-ciano-N-(5-(4-cianofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(4-metoxifenil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-fenilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 25 (S)-1-ciano-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(5-metilisoazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(7-(3,5-dimetilisoazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 30 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(6-ciclopropilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 35 (2S,3S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(p-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(m-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

- 1-ciano-N-(5-(o-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 5 1-ciano-N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-N-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S)-1-ciano-N-(5-((2,6-dimetilmorfolino)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 10 (2S,3S)-1-ciano-N-(5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-fenetil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-isobutil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (2S,3S)-N-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida
- 15 (S)-1-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 20 (S)-1-ciano-N-(1-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(3-(metilcarbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(2-(metilcarbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 25 (S)-1-ciano-N-(1-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(ciclohexil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S)-1-ciano-N-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 30 (S)-1-ciano-N-(1-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-((S)-1-fenilettil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-((R)-1-fenilettil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 35 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(1-((S)-1-fenilettil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida

- (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(1-((S)-1-fenilettil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(4-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (R)-1-ciano-N-(1-(2-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 5 (S)-1-ciano-N-(1-(4-cianofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-N-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(3-cianofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 10 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (3S)-N-(1-(1-benzoilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- (3S)-N-(1-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- (3S)-N-(1-(1-bencilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 15 (3S)-1-ciano-N-(1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (3S)-1-ciano-N-(1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-isobutiril-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 20 (S)-1-ciano-N-(5-(2-metoxibenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-picolinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 25 (S)-1-ciano-N-(5-nicotinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-(dimetilglicil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de metilo
- (S)-2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de 2-metoxietilo
- (S)-1-ciano-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 30 (S)-N-(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-(isopropilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-(fenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-(4-etinilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 35 (S)-1-ciano-N-(5-(3-etinilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (3S)-1-ciano-N-(5-(N-(1-fenilettil)sulfamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (3S)-1-ciano-N-(5-(N-metil-N-(1-fenilettil)sulfamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

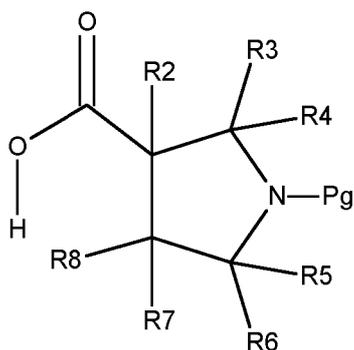
- (S)-1-ciano-N-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S,4S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(N,N-dimetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 5 (S)-1-ciano-N-(5-(piridazin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-(1H-indazol-7-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-(metilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 10 (S)-N-(5-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-metoxifenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-sulfamoilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-(1H-indazol-6-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 15 (S)-N-(5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-6-(2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)tiazol-5-il)-N-metilpicolinamida
 (S)-6-(2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)tiazol-5-il)-N-etilpicolinamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 20 (S)-1-ciano-N-(5-(2-oxoindolin-7-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-(1H-indazol-4-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-fluoro-3-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-(3-carbamoilfenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 25 (S)-1-ciano-N-(5-(3-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-(etilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-(3-carbamoil-4-fluorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-(3-carbamoil-4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 30 (S)-N-(5-(4-cloro-3-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-(4-cloro-3-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-(isopropilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(5-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 35 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(3-morfolinopropoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida

- (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(3-morfolinopropoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(((S)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(((S)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 5 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 10 (S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1,7-naftiridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-N-(6-(3-clorofenil)pirimidin-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- (S)-N-(2'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(2'-(metilamino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 15 (S)-3-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-N-metilisoquinolin-6-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-N-(4-(1H-indazol-4-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(6-etinilisoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (2S,3S)-1-ciano-N-(6-etinilisoquinolin-3-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida
- 20 (S)-3-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)isoquinolin-6-carboxamida
- (2S,3S)-N-(6-(1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(4-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 25 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-metil-5-(m-tolil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(quinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-N-(4-(*terc*-butil)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
- 30 (S)-1-ciano-N-(6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(5-fenilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(6-(isopropilsulfonil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(1-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
- 35 3-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-1-carboxamida
- 2-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida
- (3S,4S)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxamida

- (3S,4R)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (3S,4R)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamida
 1-ciano-3-metoxi-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 5 (S)-1-ciano-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-(5-metilisoxazol-4-il)fenil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 10 (S)-N-(4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 15 (S)-1-ciano-N-(2'-(5-metilisoxazol-4-il)-[4,4'-bipiridin]-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(1-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(1-(1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 20 (S)-1-ciano-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-N-(1-(1H-indazol-4-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(quinolin-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(4-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
 25 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida

30 Debe entenderse que cada uno de los compuestos químicos listados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

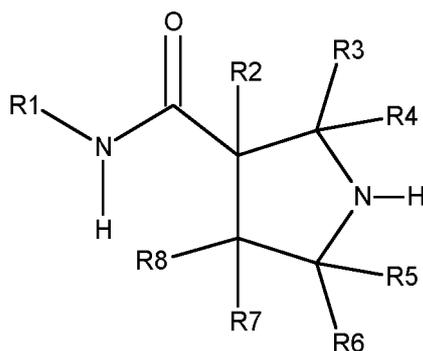
De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de hacer reaccionar un ácido de fórmula (V) con un compuesto R₁-NH₂ para formar una amida:



(V)

5 Cuando R₂-R₈ son como se definen en cualquier otra parte y Pg es un grupo protector de amina. El grupo protector puede ser, pero sin limitación, BOC. Es evidente para un experto en la técnica cómo se combina o ajusta un grupo químico protector. Después del acoplamiento de R₁-NH₂ para formar una amida, el grupo protector puede retirarse para dejar la amina libre de acuerdo con la fórmula (VI) que después puede tratarse con bromuro de cianógeno para formar compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de hacer reaccionar una amina de fórmula (VI) con bromuro de cianógeno para formar compuesto de N-CN:



(VI)

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de fórmula (I) de la invención combinados con cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables, son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen pero no se limitan a agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispersión, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación. Las composiciones pueden estar en forma de, p. ej., comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, elixires, pastillas para chupar, supositorios, jarabes y preparaciones líquidas incluyendo suspensiones y soluciones. La frase "composición farmacéutica" en el contexto de esta invención significa una composición que comprende un agente activo y que comprende adicionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición puede contener además ingredientes seleccionados de, p. ej., diluyentes, adyuvantes, excipientes, vehículos, agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispersión, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o composición farmacéutica del mismo para su uso en terapia. En particular, los compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula (I) tienen uso en el tratamiento del cáncer y más particularmente en el tratamiento de cánceres ligados a la actividad DUB. Los compuestos de la invención pueden ser útiles contra cualquier enzima DUB, incluyendo pero no limitado a UCHL1, USP6 o USP30.

Los compuestos de fórmula (I) como se describe en la presente memoria pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer ligado a la actividad DUB.

UCLH1 se sobreexpresa en muchos tipos de tumores. En otro aspecto de la divulgación se proporciona un método de tratamiento o prevención de un cáncer ligado a la actividad de UCLH1, comprendiendo el método administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de una composición farmacéutica del mismo a un individuo que padece un cáncer ligado a la actividad UCLH1.

- 5 Los compuestos o composiciones de acuerdo con la fórmula (I) pueden usarse para tratar cáncer. Las referencias a "cáncer" o "tumor" incluyen, pero no se limitan a, mama, ovario, próstata, pulmón, riñón, gástrico, colon, testicular, cabeza y cuello, páncreas, cerebro, melanoma, hueso u otros cánceres de órganos tisulares y cánceres de las células sanguíneas tales como linfomas y leucemias. Los cánceres particulares incluyen mama, linfoma, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, osteosarcoma, pancreático y carcinoma de pulmón de células no microcíticas.
- 10 Los compuestos o composiciones de acuerdo con la fórmula (I) pueden usarse para tratar enfermedades adicionales ligadas a la actividad de UCLH1. P. ej., una enfermedad ligada a la actividad de UCLH1 puede seleccionarse de trastornos neurodegenerativos (tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson), EPOC, inflamación, infecciones víricas, incluyendo MERS o SARS, infecciones bacterianas, incluyendo tuberculosis o trastornos metabólicos.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas de los mismos como se describen en la presente memoria pueden combinarse con uno o más agentes adicionales. Los compuestos pueden combinarse con un agente terapéutico antitumoral adicional, p. ej., fármacos quimioterapéuticos o inhibidores de otras proteínas reguladoras. En una realización, el agente terapéutico antitumoral adicional se selecciona de un inhibidor de PARP (poli ADP ribosa polimerasa), un inhibidor de BRCA2 y un inhibidor de ATM. En otras realizaciones, el inhibidor de PARP es una molécula de ARN inhibitorio (ARNi) (PARPi). En una realización adicional, los inhibidores de PARP pueden seleccionarse de uno o más de Iniparib (BSI 201), Olaparib (AZD-2281), Rucaparib (AG014699, PF-01367338) y Veliparib (ABT-888), MK-4827, CEP-9722, E716 (GPI-221016), LT-673, MP-124, NMS-P118. En una realización adicional, el agente antitumoral adicional es un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos pueden seleccionarse de olaparib, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, radiación ionizante (IR), camptotecina, irinotecán, topotecán, temozolomida, taxanos, 5-fluoropirimidinas, gemcitabina y doxorubicina.
- 20
- 25

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse de cualquier manera eficaz adecuada para dirigirse a células cancerosas, p. ej. oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas incluyendo suspensiones, pulverizadores, inhaladores, comprimidos, pastillas para chupar, emulsiones, soluciones, obleas, gránulos y cápsulas.

30 Dichas formas de dosificación se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica de formulación farmacéutica. Cuando están en forma de pulverizadores o inhalantes, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía nasal. Las formulaciones adecuadas para este fin son conocidas por los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por inyección y pueden estar en forma de una preparación líquida estéril para inyección, incluyendo preparaciones de liposomas.

- 35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal. Estos están formulados para que la composición farmacéutica sea sólida a temperatura ambiente y líquida a temperatura corporal para permitir la liberación del compuesto activo.

Las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro del ámbito de la persona experta en la habilidad de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. En lo sucesivo la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias.

40

La magnitud de una dosis eficaz de un compuesto, por supuesto, varía con la naturaleza de la gravedad de la afección a tratar y con el compuesto particular y su vía de administración. La selección de las dosis apropiadas está dentro de la capacidad de un experto en esta técnica, sin carga excesiva. El intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un humano y animal no humano y, en general, puede ser de alrededor de 10 µg a 30 mg por kg de peso corporal por dosis. La dosis anterior puede administrarse de una a tres veces al día.

45

Metodologías sintéticas

- 50 Los compuestos de la invención pueden prepararse por una diversidad de rutas sintéticas. Las rutas sintéticas para ciertos compuestos de la invención se muestran más adelante. Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos más adelante y se ilustran más particularmente en los esquemas siguientes. Puesto que los esquemas son una ilustración, no debe interpretarse que la invención está limitada por la reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas está dentro la habilidad de las personas versadas en la técnica. Los expertos en la técnica apreciarán que, cuando sea adecuado, las transformaciones individuales dentro de un esquema pueden completarse en un orden diferente. Los siguientes esquemas describen métodos sintéticos generales mediante los cuales pueden prepararse intermedios y compuestos diana de la presente invención. Los compuestos
- 55

representativos adicionales y estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pueden sintetizarse usando los intermedios preparados de acuerdo con los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos para los expertos en la técnica. Todos estos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos están destinados a quedar abarcados dentro del alcance de la presente invención.

5

Todos los compuestos se caracterizaron por cromatografía líquida-espectroscopía de masas (CLEM) y RMN ¹H.

Abreviaturas:

ac	Acuoso
Ar	Arilo
BOC	<i>Terc</i> -butoxicarbonilo
a	Ancho (señal de RMN)
d	Doblete (señal de RMN)
dba	dibencilidenoacetona
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EN	Electronebulización
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FA	Ácido fórmico
Fmoc	Fluorenilmetiloxicarbonilo
h	Hora (u horas)
HATU	(Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio)
HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
IPA	Alcohol isopropílico
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
m	Multiplete (señal de RMN)
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
n-BuLi	n-Butillitio
ta	Temperatura ambiente
s	Singlete (señal de RMN)
t	Triplete (señal de RMN)
T3P	2,4,6-Trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético

ES 2 798 473 T3

THF Tetrahidrofurano
 X-phos 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

Métodos analíticos:

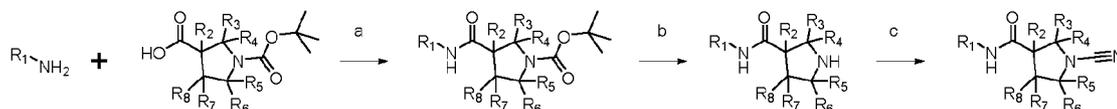
Método A		
Columna	BEHCl ₈ , 50 x 2,1 mm, 1,7 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0,1 % en agua (B) Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo	
Caudal	0,55 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	5
	0,40	5
	0,80	35
	1,20	55
	2,50	100
	3,30	100
	3,31	5
	4,00	5

Método B		
Columna	BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0,1 % en agua (B) Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo	
Caudal	0,45 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	2
	0,50	2
	5,00	90
	6,00	95
	7,00	95
	7,01	2
	8,00	2

Método C		
Columna	X-bridge C18, 50 x 4,6 mm, 3,5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Amoniaco al 0,1 % en agua (B) Amoniaco al 0,1 % en acetonitrilo	
Caudal	1,0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	5
	5,00	90
	5,80	95
	7,20	95
	7,21	5
	10,00	5

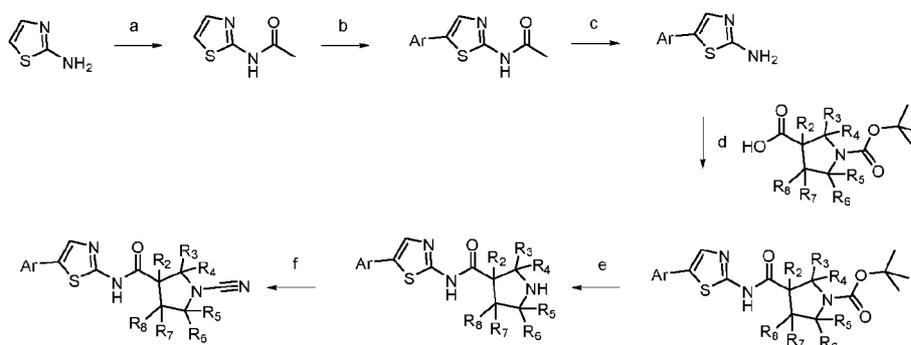
Esquemas sintéticos:

Esquema 1



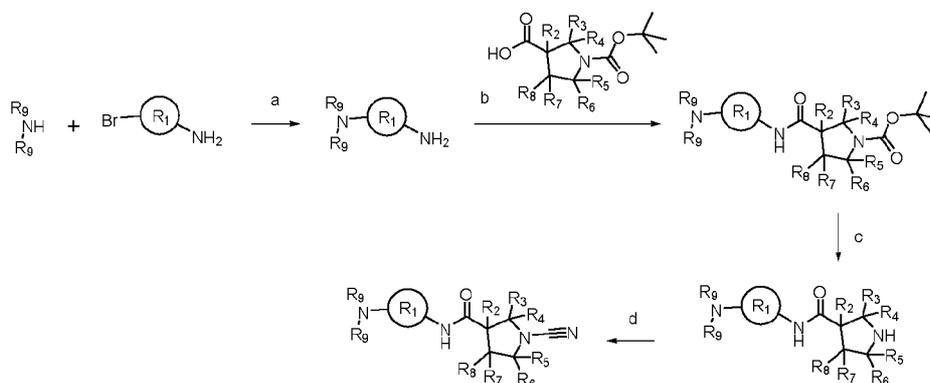
- 5 Reactivos y condiciones: a) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, 0 °C, ta 1 h o POCl₃, piridina, DCM, de 0 °C a ta 1 h; b) HCl 4 M en EtOAc, de 0 °C a ta 4 h o TFA, DCM, de 0 °C a ta 1 h; c) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, DCM, de 0 °C a ta 16 h

Esquema 2



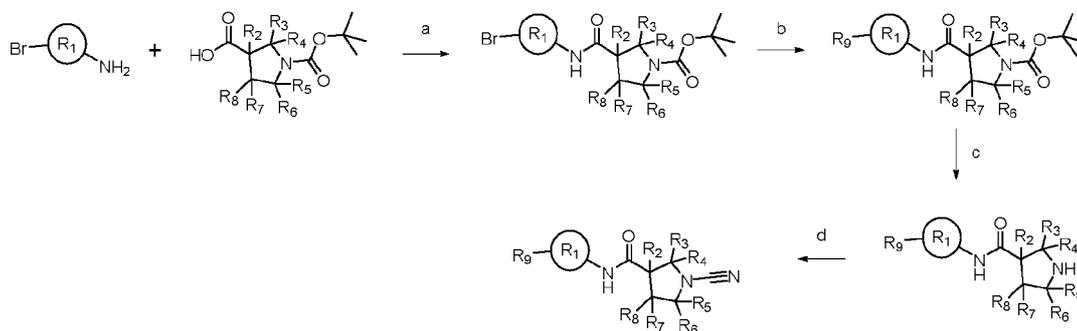
- 10 Reactivos y condiciones: a) AC₂O, TEA, THF, 0 °C, ta 2 h; b) ArBr, K₃PO₄, Pd(OAc)₂, triciclohexilfosfina, DMF, ta, 140 °C, microondas, 1,5 h; c) 1,4-dioxano, HCl conc., 100 °C, 4 h; d) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, 0 °C, ta 1 h; e) HCl 4 M en EtOAc, 0 °C, ta 4 h o TFA, DCM, 0 °C, ta 1 h; f) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, DCM, 0 °C, ta 16 h

Esquema 3



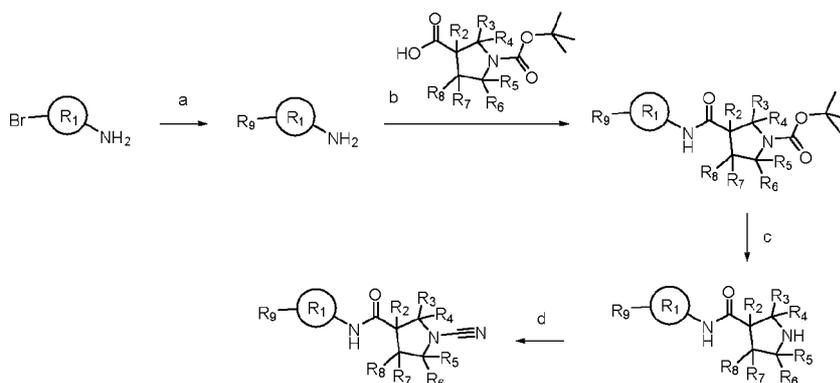
- 15 Reactivos y condiciones: a) CS₂CO₃, MeCN, ta 2 h; b) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, 0 °C, 1 h, después a ta 1 h; b) HCl 4 M en EtOAc, 0 °C, ta 4 h o TFA, DCM, 0 °C, ta, 1 h; c) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, DCM, 0 °C, ta 16 h

Esquema 4



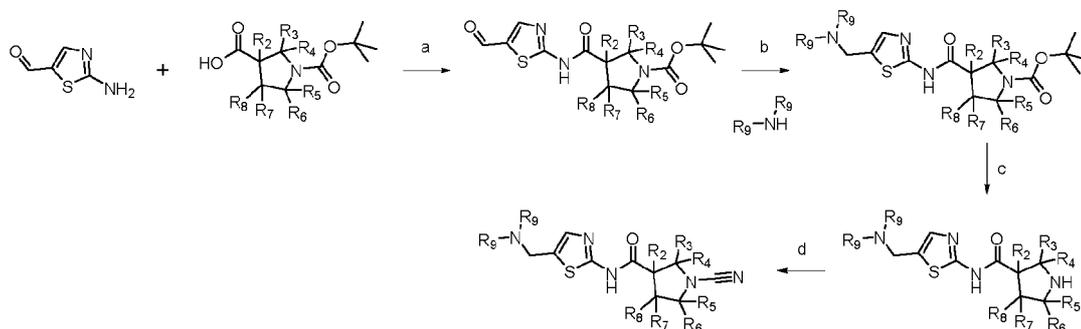
- 5 Reactivos y condiciones: a) T3P (50 % en EtOAc), TEA, THF, ta, 24 h; b) $R_9B(OH)_2$ o éster de boronato, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, agua, $110\text{ }^\circ C$, 24 h o sal trifluoroborato potásico, K_3PO_4 , $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, tolueno, agua, $100\text{ }^\circ C$, tubo cerrado herméticamente, 18 h; c) HCl 4 M en 1,4-dioxano, $0\text{ }^\circ C$, ta 24 h o TFA, DCM, $0\text{ }^\circ C$, ta 1 h; d) bromuro de cianógeno, TEA, DCM, $0\text{ }^\circ C$, ta 30 min

Esquema 5



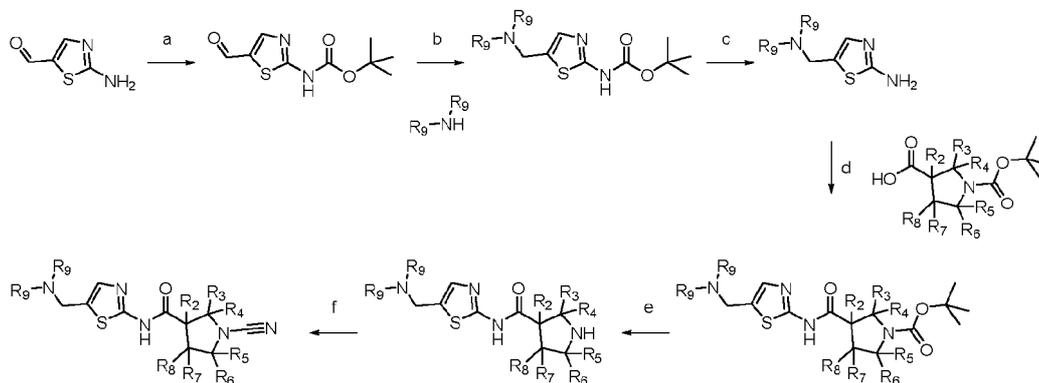
- 10 Reactivos y condiciones: a) $R_9B(OH)_2$ o éster de boronato, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, etanol, tolueno, agua, irradiación de microondas, $100\text{ }^\circ C$, 3 h; b) HBTU, DIPEA, DCM, ta, 2,5 h o $POCl_3$, piridina, DCM, de $0\text{ }^\circ C$ a ta 2 h; c) TFA, DCM, $0\text{ }^\circ C$, ta 1 h; d) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, $0\text{ }^\circ C$, 10 min

Esquema 6



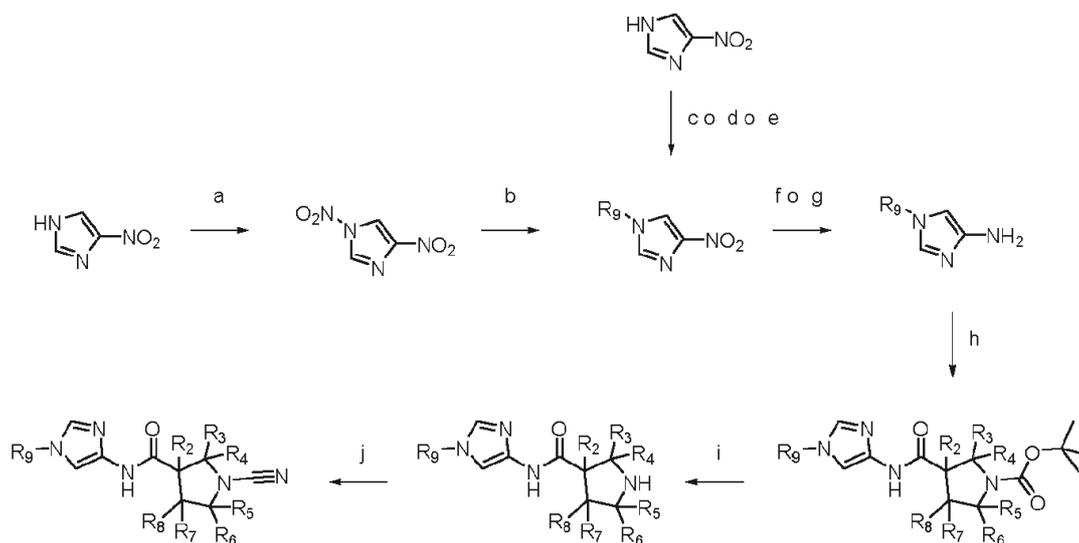
- 15 Reactivos y condiciones: a) HOAt, DIPEA, EDC.HCl, DMF, ta 3 h; b) $NaBH(OAc)_3$, DCE, ta 3 h; c) TFA, $0\text{ }^\circ C$, ta 40 min; d) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, $0\text{ }^\circ C$, ta 2 h

Esquema 7



Reactivos y condiciones: a) $(\text{BOC})_2\text{O}$, DMAP, THF, 0 °C, ta 1 h; b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, MeOH, ta, 80 °C, 2 h; c) TFA, DCM, ta 1 h; d) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, ta 1 h; e) TFA, DCM, ta 1 h; f) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, 0 °C, ta 1 h

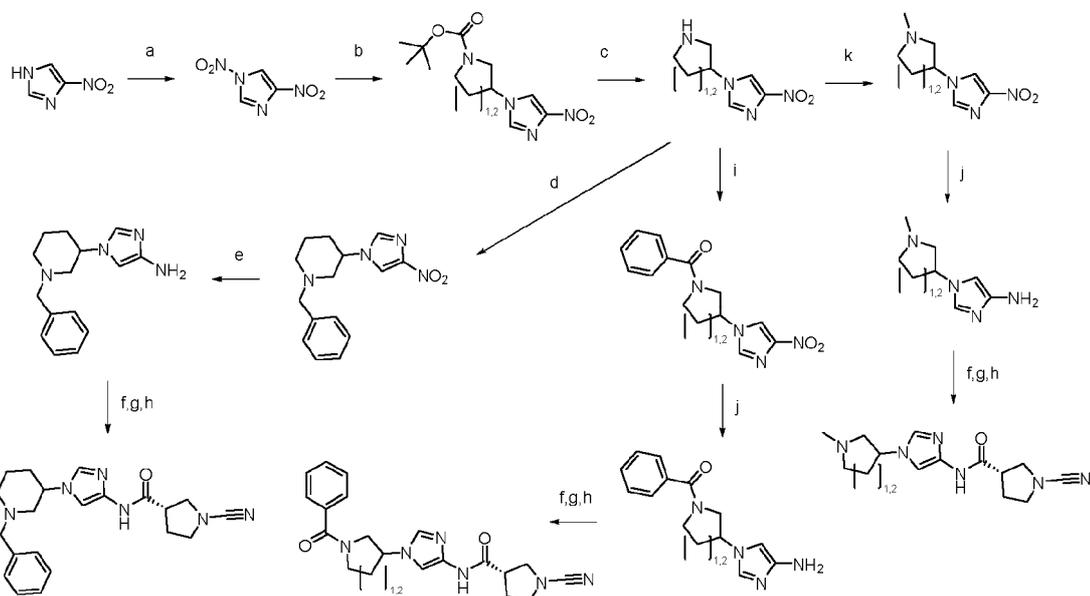
5 Esquema 8



Reactivos y condiciones: a) HNO_3 fumante, ácido acético, anhídrido acético, 0 °C, ta 2 h; b) R_9NH_2 , MeOH: agua (1:1), ta 2 h; c) ArX o R_9Br , KOH, DMSO, ta 3 h; d) ArX , KI, K_2CO_3 , DMF, 100 °C, 18 h; e) $\text{R}_9\text{B}(\text{OH})_2$, CuCl_2 , NaOH, MeOH, O_2 , 80 °C, 18 h; f) polvo de Fe (o Zn), NH_4Cl , MeOH: agua (1:1), 60-80 °C, 2 h; g) Pd al 10 %/C, H_2 , MeOH, ta, 2 h; h) T3P (50 % en EtOAc), TEA, THF, 0 °C, ta 2 h; i) HCl 4 M en 1,4-dioxano, DCM, 0 °C, 1 h; j) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , DMF, 0 °C, ta 30 min

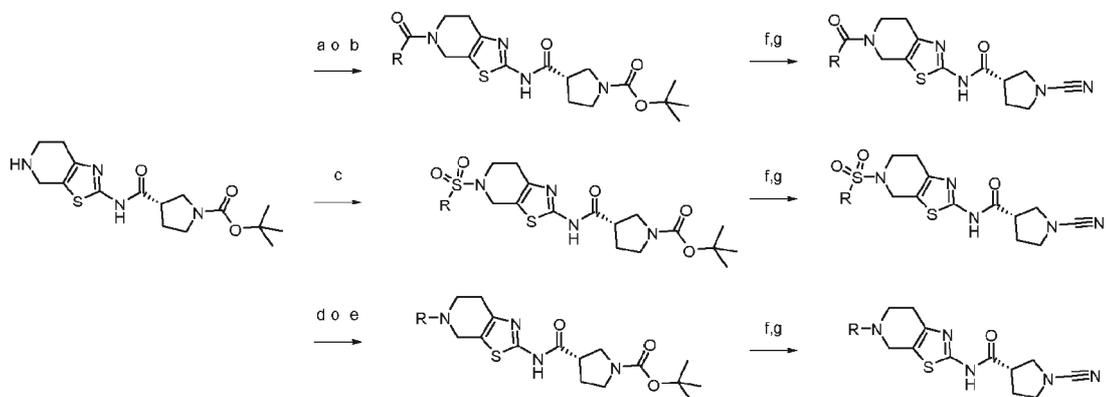
10

Esquema 9



Reactivos y condiciones: a) HNO₃ fumante, ácido acético, anhídrido acético, 0 °C, ta 2 h; b) 3-amino-1-BOC-pirrolidina o 3-amino-1-BOC-piperidina, MeOH, agua, ta 16 h; c) TFA, DCM, ta 10 min; d) bromuro de bencilo, K₂CO₃, THF, 80 °C, 16 h; e) Fe, NH₄Cl, THF: agua (1:1), 80 °C 0,5 h; f) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, 0 °C, ta, 1 h; g) HCl 4 M en EtOAc, 0 °C, ta, 4 h; h) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, DCM, 0 °C, ta, 16 h; i) ácido benzoico, T3P (50 % en EtOAc), TEA, THF, 0 °C, ta, 16 h; j) Pd al 10 %/C, H₂, MeOH, ta, 30 min; k) formaldehído ac. al 37 %, NaCNBH₃, MeOH, AcOH, ta 16 h

Esquema 10

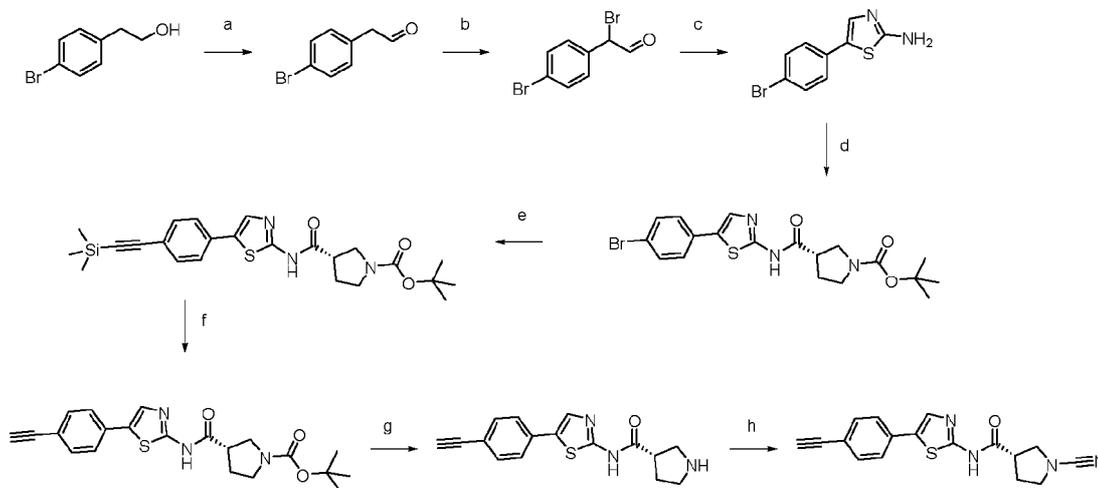


Reactivos y condiciones: a) RCOCl, TEA, DCM, 0 °C, ta, 1 h; b) RCO₂H, T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, 0 °C, ta; c) cloruro de sulfonilo, TEA, DCM, 0 °C, ta, 1 h; d) formaldehído ac al 37 %, ácido acético, NaCNBH₃, MeOH, 0 °C, 0,5 h, después a ta 3 h; e) benzaldehído, ácido acético, NaCNBH₃, MeOH, 0 °C, 0,5 h, después a ta 3 h; f) TFA, DCM, ta, 3 h; g) bromuro de cianógeno, TEA, DCM, 0 °C, 30 min

10

15

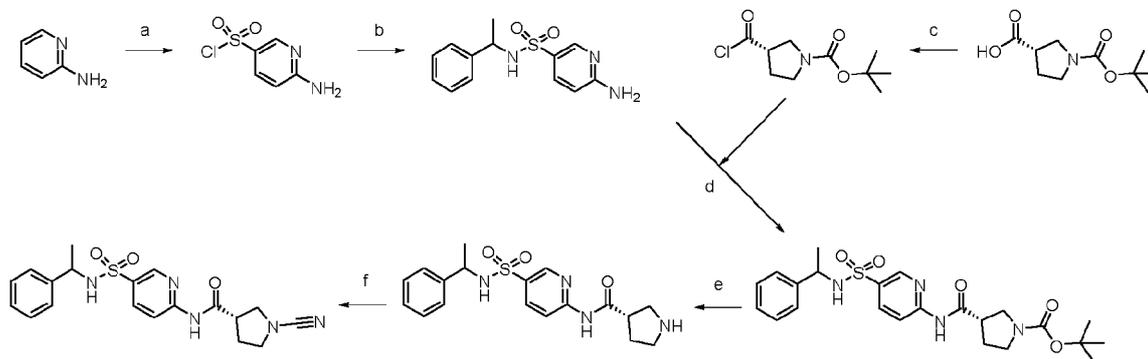
Esquema 11



Reactivos y condiciones: a) Peryodinano de Dess-Martin, DCM, ta, 16 h; b) bromo, DCM, 0 °C, ta, 2 h; c) tiourea, etanol, 90 °C, 6 h; d) T3P (50 % en EtOAc), TEA, THF, 0 °C, ta, 1 h; e) trimetilsililacetileno, Cul, Pd(PPh₃)₂Cl₂, DIPEA, 110 °C, 16 h, f) KOH acuoso 5 M, MeOH, 0 °C, ta, 30 min; g) TFA, DCM, 0 °C, ta, 2 h; h) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, DMF, 0 °C, ta 1 h

5

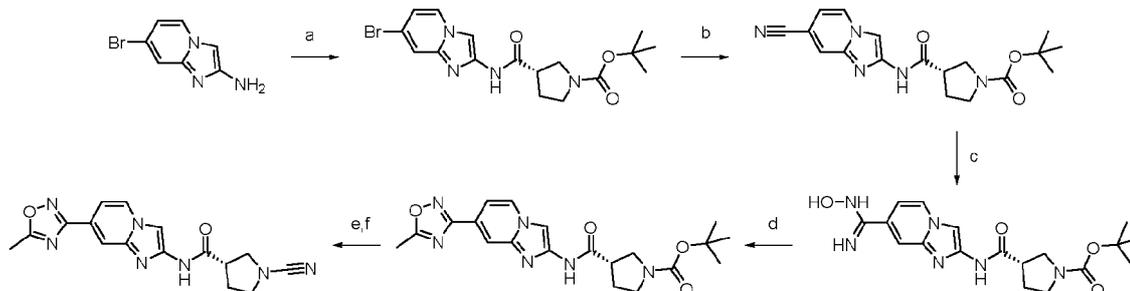
Esquema 12



Reactivos y condiciones: a) ácido clorosulfónico, 150 °C, 2 h; b) 1-feniletan-1-amina, TEA, THF, de 0 °C a ta, 30 min; c) DCM, (COCl)₂, DMF, piridina, de 0 °C a ta, 1 h; d) TEA, DMF, de 0 °C a ta, 16 h; e) DCM, TFA, ta, 15 min; f) bromuro de cianógeno, TEA, THF, 0 °C, ta 30 min

10

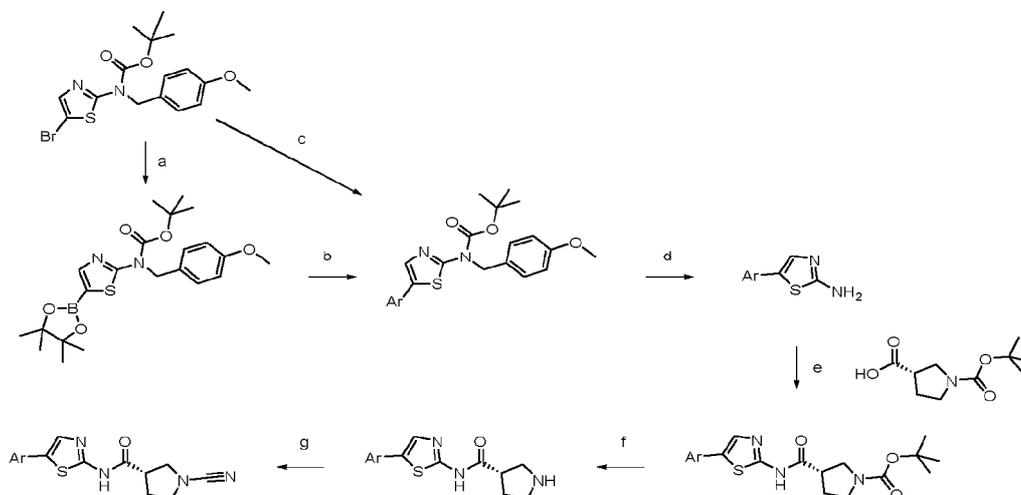
Esquema 13



Reactivos y condiciones: a) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, 0 °C, 1 h; b) Zn(CN)₂, Pd(dba)₂, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, TEA, DMF, 100 °C, 24 h; c) hidrocloreto de hidroxilamina, TEA, IPA, 70 °C, 3 h; d) *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal, 70 °C, 1 h; e) DCM, TFA, ta 1 h; f) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, THF, 0 °C, 30 min, después a ta 1 h

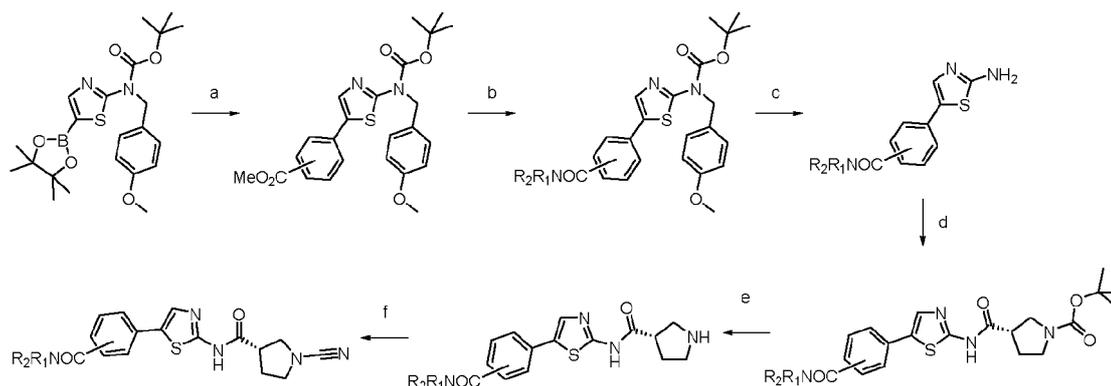
15

Esquema 14



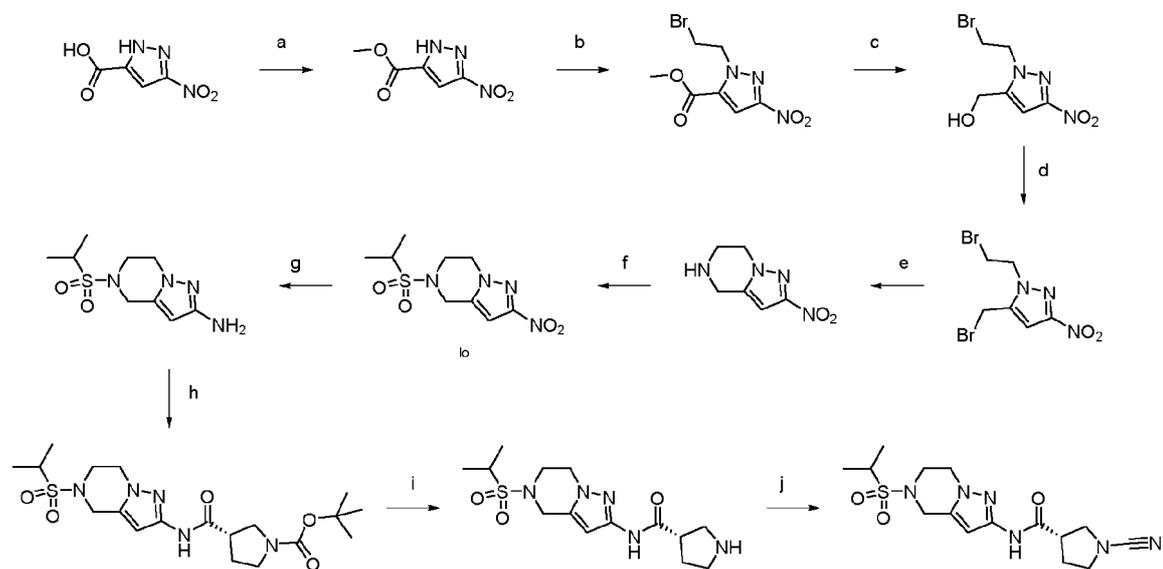
- 5 Reactivos y condiciones: a) *n*-BuLi, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, THF, de -78 °C a 0 °C, 30 min; b) Haluro de arilo, PdCl₂(dppf), Na₂CO₃, tolueno: agua (5:1), ta, después 100 °C, 1 h; c) Ácido arilborónico/boronato, PdCl₂(dppf), Cs₂CO₃, 1,4-dioxano: agua (9:1), ta después 80 °C, 2 h; d) TFA, 80 °C, 8 h; e) HATU, DIPEA, THF, ta, 2 h; f) TFA, DCM, 0 °C después ta, 4 h; g) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, THF: DMF (1:1), 0 °C después ta, 30 min

Esquema 15



- 10 Reactivos y condiciones: a) Haluro de arilo, PdCl₂(dppf), Na₂CO₃, tolueno: agua (5:1), ta después 100 °C, 1 h; b) R₁R₂NH, triazabicyclodeceno, THF, de 0 °C a ta, 4 h; c) TFA, 80 °C, 8 h; d) Ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico, HATU, DIPEA, THF, ta, 2 h; e) TFA, DCM, de 0 °C a ta, 4 h; f) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, THF: DMF (1:1), 0 °C después ta, 30 min

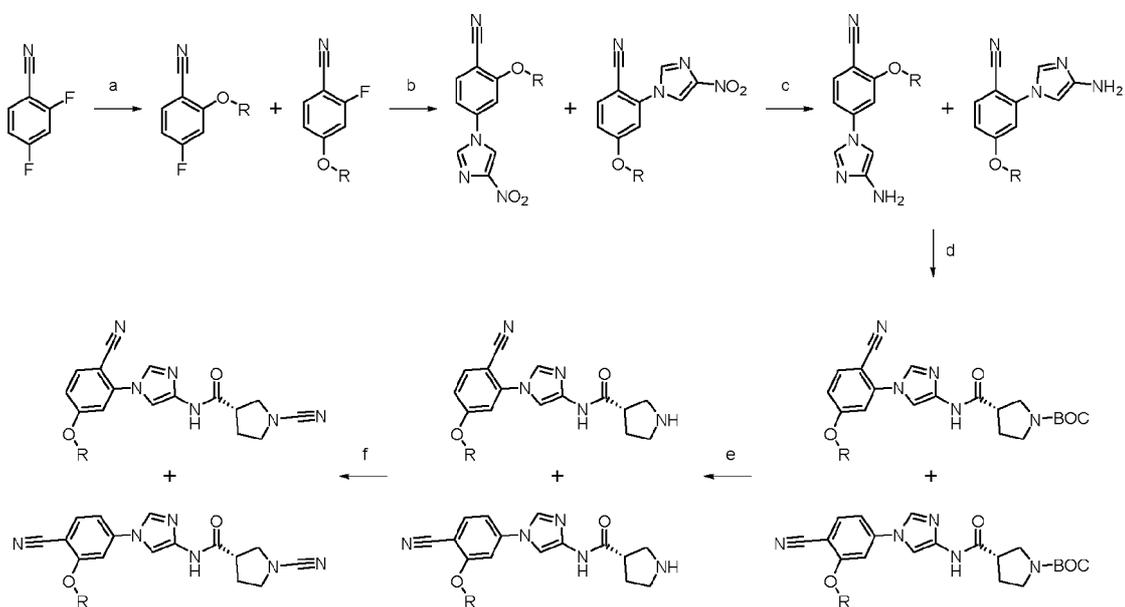
Esquema 16



Reactivos y condiciones: a) SOCl_2 , MeOH, DMF, 70 °C, 4 h; b) 1,2-dibromoetano, K_2CO_3 , acetona, 60 °C, 4 h; c) LiBH_4 (3 M en THF), THF, 0 °C después, 2 h; d) PBr_3 , cloroformo, 0 °C después ta, 2 h; e) amoníaco acuoso, THF, ta, 72 h; f) Cloruro de isopropil sulfonilo, TEA, DCM, ta, 4 h; g) H_2 , Pd/C (10 % seco), MeOH, ta, 3 h; h) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, ta 1 h; i) TFA, DCM, ta, 30 min; j) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, ta, 30 min

5

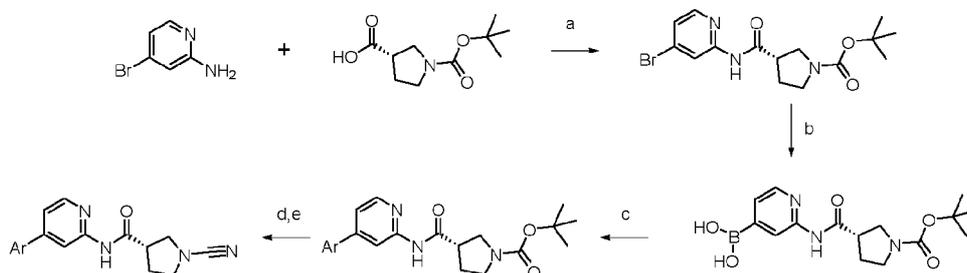
Esquema 17



Reactivos y condiciones: a) ROH, NaH, THF, 1,4-dioxano, de ta a 70 °C, 16 h; b) 4-nitro-1H-imidazol, K_2CO_3 , KI, DMF, 130 °C, 16 h; c) H_2 , Pd al 10 %/C (50 % humedad), THF, ta, 2 h; d) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, ta, 1 h; e) TFA, DCM, ta, 30 min; f) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, ta, 30 min

10

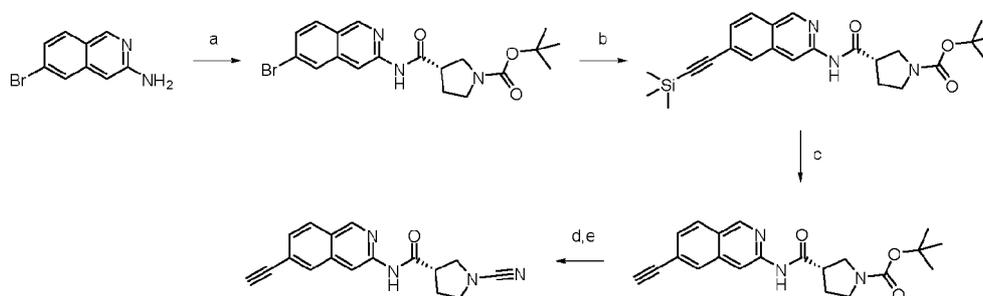
Esquema 18



Reactivos y condiciones: a) POCl_3 , piridina, de 0 °C a ta, 1 h; b) bispinacolato diborano, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-Phos, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$, 1,4-dioxano, 110 °C, 2 h; c) Ar-Hal, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , DMF, 80 °C, 2 h; d) DCM, TFA, ta, 1 h; e) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, ta 1 h

5

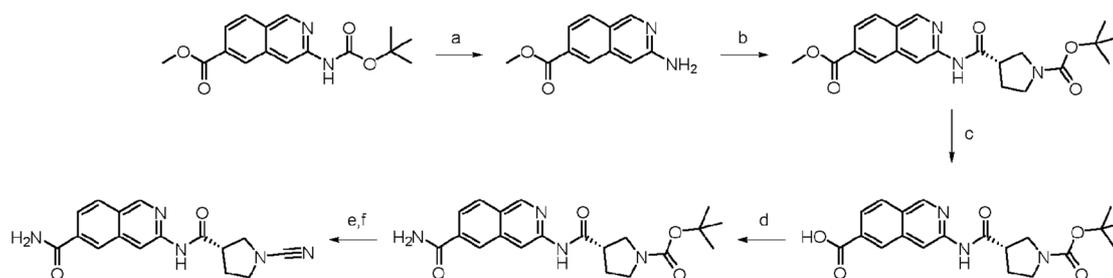
Esquema 19



Reactivos y condiciones: a) Ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico, POCl_3 , piridina, DCM, 0 °C, 30 min; b) trimetilsililacetileno, CuI, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$, diisopropilamina, 120 °C, 30 min; c) K_2CO_3 , MeOH, de 0 °C a ta, 1 h; d) TFA, DCM, de 0 °C a ta, 1 h; e) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, de 0 °C a ta, 1 h

10

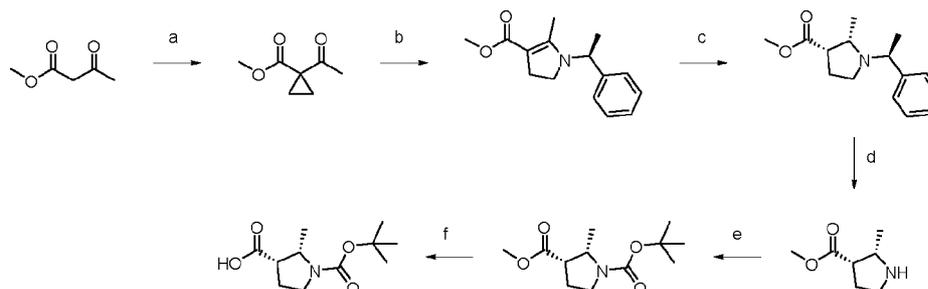
Esquema 20



Reactivos y condiciones: a) TFA, DCM, de 0 °C a ta, 3 h; b) ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico, POCl_3 , piridina, DCM, 0 °C, 30 min; c) LiOH, MeOH, agua, 60 °C, 3 h; d) NH_4HCO_3 , HATU, DIPEA, THF, ta, 42 h; e) TFA, DCM, de 0 °C a ta, 2 h; f) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, de 0 °C a ta, 30 min

15

Intermedio 1 (ácido (2S,3S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-metilpirrolidin-3-carboxílico)



Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , acetona, 1,2-dibromoetano, 70 °C 24 h; b) (S)-1-feniletan-1-amina, tolueno, 110 °C, 22 h; c) $NaBH(OAc)_3$, ácido acético, MeCN, 0 °C, 3 h; d) Pd al 10 %/C, H_2 2,93 MPa (425 psi), MeOH, autoclave, ta, 16 h; e) BOC anhídrido, DMAP, THF, 0 °C, ta, 16 h; f) LiOH, agua: MeOH (1:1), de 0 °C a 20 °C; 6 h

5 **Etapa a.** A una solución de acetoacetato de metilo (1,72 mol) y 1,2-dibromoetano (1,90 mol) en acetona (2000 ml) se añadió K_2CO_3 (2,59 mol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se filtró a través de Celite Hyflo. La torta de Celite se lavó con acetona (2 x 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 4 % en hexano), produciendo 1-acetilciclopropano-1-carboxilato de metilo (0,70 mol). EM: EN+ 143,14.

10 **Etapa b.** Una solución de 1-acetilciclopropano-1-carboxilato de metilo (0,70 mol) y (S)-1-feniletan-1-amina (0,84 mol) en tolueno (1000 ml) se cargó en un conjunto de vidrio Dean Stark. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura (130-140 °C) para retirar el agua mediante destilación azeotrópica. El proceso se continuó durante 22 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 2 % en hexano), produciendo (S)-2-metil-1-(1-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,37 mol). EM: EN+ 246,33; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,36 -7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,29 (m, 3H), 4,95 (c, J = 7,01 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,41 -3,49 (m, 1H), 3,03 -3,10 (m, 1H), 2,55 - 2,57 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,01 Hz, 3H).

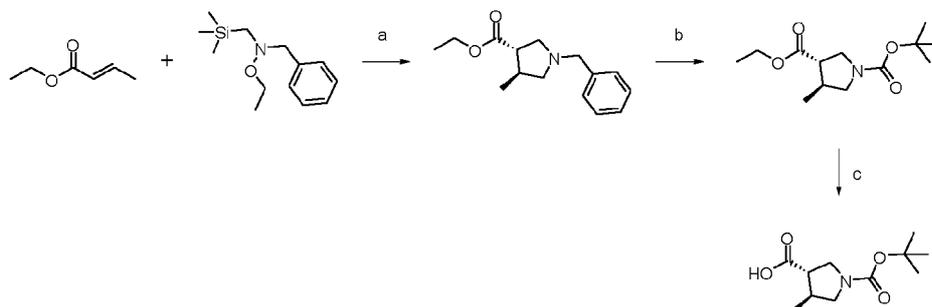
15 **Etapa c.** A una solución de (S)-1-(1-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de 2-metilo (375 mmol) en MeCN (1000 ml) se añadió ácido acético (300 ml) a 0 °C. Se añadió en porciones iguales triacetoxiborohidruro sódico (751 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y la mezcla de reacción resultante se destiló a presión reducida para retirar la mayoría del MeCN. La mezcla resultante se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml) y se neutralizó con Na_2CO_3 sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 2 al 10 % en hexano), produciendo (210 mmol) del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. La mezcla diastereomérica se cristalizó adicionalmente en hexano (350 ml) a -70 °C, produciendo (2S,3S)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (137 mmol). EM: EN+ 248,15; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,28 - 7,36 (m, 4H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,55 - 3,58 (m, 1H), 3,31 - 3,39 (m, 1H), 3,03 - 3,10 (m, 1H), 2,56 - 2,62 (m, 1H), 2,40 - 2,46 (m, 1H), 1,93 - 2,04 (m, 1H), 1,76 - 1,84 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,71 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 6,40 Hz, 3H).

20 **Etapa d.** Una solución de (2S,3S)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (137 mmol) en MeOH (700 ml) se cargó en un recipiente de autoclave a ta en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd al 10 %/C (0,3 % p/p) a la mezcla de reacción a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó en el autoclave a ta a una presión de 2,93 MPa (425 psi) de H_2 durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y se concentró a presión reducida para producir (2S,3S)-2-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (cuantitativo). El material se usó inmediatamente para la siguiente etapa. EM: EN+ 144,05; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,59 (s, 3H), 3,18 -3,25 (m, 1H), 2,96 - 3,02 (m, 1H), 2,82 - 2,88 (m, 1H), 2,61 - 2,66 (m, 1H), 1,80 - 1,97 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,714 Hz, 3H).

25 **Etapa e.** A una solución agitada de (2S,3S)-2-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (139 mmol) en THF (200 ml) se añadieron DMAP (8,1 mmol) y BOC anhídrido (751 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 % en hexano), produciendo (2S,3S)-2-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-(*terc*-butilo) (111 mmol). EM: EN+ 188 (M-56) 144 (M-100); RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,98 - 4,03 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 - 3,41 (m, 1H), 3,12 - 3,29 (m, 2H), 2,06 - 2,14 (m, 1H), 1,91 - 1,99 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,95 (d, J = 6,40 Hz, 3H).

30 **Etapa f.** Una solución de (2S,3S)-2-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-(*terc*-butilo) (111 mmol) en una mezcla de MeOH: agua (1:1, 400 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió en porciones LiOH sólido (166 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 h. La mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa acuosa se enfrió a 0 °C y se neutralizó mediante la adición lenta de HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título (87,33 mmol). EM: EN+ 228; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,43 (s a, 1H), 3,97 - 4,02 (m, 1H), 3,30 - 3,35 (m, 1H), 3,06 - 3,18 (m, 2H), 2,01 - 2,10 (m, 1H), 1,85 - 1,93 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,00 (d, J = 5,79 Hz, 3H).

Intermedio 2 (ácido 1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-(\pm)-*trans*-4-metilpirrolidin-3-carboxílico)



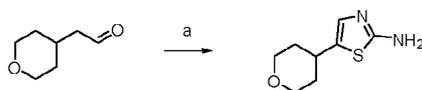
Reactivos y condiciones: a) TFA, tolueno, 50 °C, 16 h; b) Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono polimetil hidrosiloxano, BOC anhídrido, etanol, 0 °C, ta 1,5 h; c) NaOH acuoso, agua:THF (1:1), 0 °C, ta 16 h

5 **Etapa a.** Una solución de crotonato de etilo (17,5 mmol) y N-bencil-O-etil-N-((trimetilsilil)metil)hidroxilamina (19,2 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a ta durante 5 min. Se añadió gota a gota TFA (17,5 mmol) a la mezcla de reacción a ta. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se basificó con NaHCO₃ sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 180 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-9 % en hexano), produciendo (\pm)-*trans*-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (9,0 mmol). EM: EN⁺ 248,33; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,24 -7,36 (m, 5H), 4,13 (c, J = 8,0, 5,2 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,77 - 2,91 (m, 3H), 2,47 - 2,59 (m, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

15 **Etapa b.** A una solución de (\pm)-*trans*-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (10 mmol) en etanol (30 ml) se añadieron polimetil hidrosiloxano (1,0 p/p), Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono (0,5 p/p) y BOC anhídrido (20 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-10 % en hexano), produciendo (\pm)-4-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-*tert*-butilo (8,5 mmol). EM: EN⁺ 202,2 (M-56)

20 **Etapa c.** Una solución de (\pm)-4-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-*tert*-butilo (8,5 mmol) en THF (15 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min. Una solución de NaOH (34,0 mmol) en agua (15 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se acidificó a pH 4,0 con HCl diluido. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo ácido 1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-(\pm)-*trans*-4-metilpirrolidin-3-carboxílico (7,1 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁻ 228,28; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,51 (s a, 1H), 3,47 - 3,56 (m, 2H), 3,28 - 3,34 (m, 1H), 2,78 - 2,86 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,27 - 2,34 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,04 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

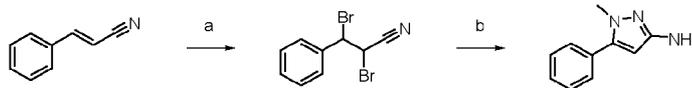
Intermedio 3 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-amina



30 Reactivos y condiciones: a) monohidrato del ácido p-toluenosulfónico, pirrolidina, ciclohexano 80 °C, 3 h, seguido de polvo de S, cianamida, MeOH, 0 °C, ta, 16 h.

35 **Etapa a.** A una solución agitada de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acetaldehído (4,7 mmol), pirrolidina (5,6 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,5 mmol) en ciclohexano (20 ml) se añadió sobre tamices moleculares secos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se redisolvió en MeOH (3 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadieron polvo de azufre (4,7 mmol) y una solución de cianamida (4,7 mmol) en MeOH (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2-3 % en DCM), produciendo 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-amina (1,6 mmol). EM: EN⁺ 185,14

Intermedio 4 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-amina

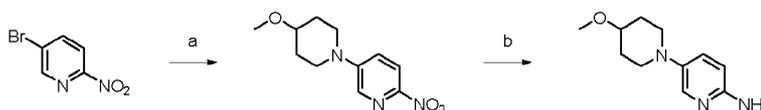


Reactivos y condiciones: a) Bromo, MeOH, 0 °C, ta, 16 h; b) metilhidrazina, MeOH, 75 °C, 16 h

5 **Etapa a.** Una solución de cinamonitrilo (7,7 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió bromo (15,5 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se basificó con NaHCO₃ sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-4 % en hexano), produciendo 2,3-dibromo-3-fenilpropanonitrilo (1,66 mmol). Este material se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **Etapa b.** A una solución de 2,3-dibromo-3-fenilpropanonitrilo (1,6 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió metilhidrazina (1,6 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-3 % en DCM), produciendo 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-amina (cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 174,24

15 Intermedio 5 5-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-amina

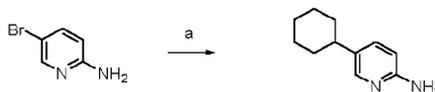


Reactivos y condiciones: a) HCl de 4-metoxipiperidina, K₂CO₃, TBAI, DMSO, 80 °C, 15 h; b) Pd al 10 %/C, H₂, MeOH, ta 1 h

20 **Etapa a.** Una solución de 5-bromo-2-nitro-piridina (2,0 mmol) y 4-metoxipiperidina HCl (4,0 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó a ta durante 5 min. Después, se añadieron K₂CO₃ (4,0 mmol) y TBAI (0,2 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15 % en hexano), produciendo 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitropiridina (1,6 mmol). EM: EN⁺ 238,35; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,27 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,16, 3,05 Hz, 1H), 3,75 -3,84 (m, 2H), 3,46 - 3,48 (m, 1H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,90 - 1,95 (m, 2H), 1,48 - 1,53 (m, 2H).

30 **Etapa b.** A una solución de 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitropiridina (1,6 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,25 % p/p) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H₂ a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y se concentró a presión reducida para producir 5-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-amina (1,55 mmol). EM: EN⁺ 208,08; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,61 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,85, 2,75 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 5,40 (s a, 2H), 3,22 - 3,31 (m, 4H), 3,15 - 3,22 (m, 2H), 2,61 - 2,71 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 2H).

Intermedio 6 5-ciclohexilpiridin-2-amina

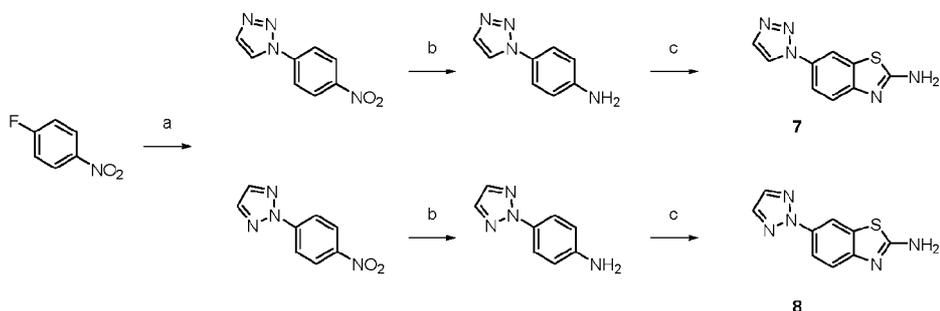


35 Reactivos y condiciones: a) ZnCl₂ (0,7 M en THF), bromuro de ciclohexilmagnesio (1 M en THF), 2-amino-5-bromopiridina, Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂, 1,4-dioxano, 0 °C, después a ta a reflujo durante 20 h

40 **Etapa a.** Se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,06 mmol) a una solución de 2-amino-5-bromopiridina (2,8 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 0 °C. Mientras tanto, se preparó una solución de Grignard fresca añadiendo bromuro de ciclohexilmagnesio (1 M en THF) (11,5 mmol) a ZnCl₂ (0,7 M en THF) (5,8 mmol) a 0 °C. La solución de Grignard se diluyó mediante la adición gota a gota de 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C. La solución de Grignard recién preparada se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura a 0 °C. Después, se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara ta y después se sometió a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió y después se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-50 % en hexano), produciendo 5-ciclohexilpiridin-2-amina (2,3 mmol). EM: EN⁺ 177,19.

45

Intermedios 7 y 8 6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]tiazol-2-amina y 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina



Reactivos y condiciones: a) 1,2,3-triazol, Cs_2CO_3 , DMF, 70 °C, 3 h; b) Fe, ácido acético, agua, etanol, 80 °C 1 h; c) tiocianato de amonio, bromo, ácido acético, 0 °C, ta, 3 h

5 **Etapa a.** Una solución de 1,2,3-triazol (14,17 mmol) y CS_2CO_3 (35,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a ta durante 30 min. Se añadió 1-fluoro-4-nitrobenceno (14,17 mmol) a la mezcla de reacción a ta y después se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución de salmuera enfriada (50 ml). Los precipitados de color blanco obtenidos se recogieron por filtración a presión reducida y se lavaron con agua enfriada (2 x 10 ml). El sólido obtenido era una mezcla de regioisómeros que se separaron adicionalmente por cromatografía en columna (EtOAc al 0-9 % en hexano), produciendo 1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (4,3 mmol). EM: EN^+ 191,34; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,08 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 2H), 8,24 - 8,30 (m, 2H), 8,09 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H) y 2-(4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (5,8 mmol). EM: EN^+ 191,3; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,43 - 8,46 (m, 2H), 8,27 - 8,30 (m, 4H).

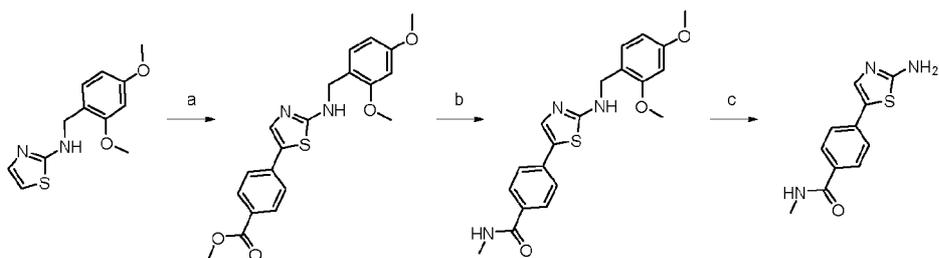
15 **Etapa b.** A una solución de 1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (5,78 mmol) en etanol (8 ml) y agua (4 ml) se añadió polvo de Fe (34,73 mmol) y ácido acético (34,74 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se vertió en una mezcla de DCM (20 ml) y agua (10 ml). La emulsión obtenida se filtró a través de Celite Hyflo. La capa orgánica se separó del filtrado obtenido y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (10 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (5,6 mmol). El material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN^+ 161,10

20 Se procesó 2-(4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol de una manera similar para proporcionar 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina. EM: EN^+ 161,10

25 **Etapa c.** A una solución de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (3,43 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió tiocianato de amonio (8,59 mmol) a ta y después la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C. Se añadió gota a gota bromo (3,43 mmol) en ácido acético (2 ml) a la mezcla de reacción anterior a 10 °C. Se observó una masa espesa durante la adición de bromo. Después, la mezcla de reacción se agitó bien a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua enfriada (30 ml) y se neutralizó usando hidróxido de amonio. Los precipitados de color amarillo obtenidos se recogieron por filtración a presión reducida, se lavaron con agua enfriada (2 x 10 ml), MeOH (2 x 5 ml) y se secaron para producir 6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]tiazol-2-amina (2,85 mmol). EM: EN^+ 218,13; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,73 (d, $J = 0,92$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 0,92$ Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,71 (dd, $J = 8,55, 2,44$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H).

30 Se procesó 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina de una manera similar para proporcionar 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina. EM: EN^+ 218,13; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 9,16$ Hz, 1H), 7,69 (s a, 2H), 7,45 (d, $J = 8,85$ Hz, 1H).

35 Intermedio 9 4-(2-aminotiazol-5-il)-N-metilbenzamida



Reactivos y condiciones: a) 4-bromobenzoato de metilo, KOAc, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMA, 130 °C, 16 h; b) trimetilaluminio (2 M en tolueno), metilamina, DIPEA, tolueno, 0 °C, 15 min, después a 100 °C, 16 h; c) TFA, DCM, ta, 48 h.

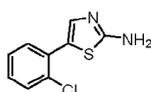
Etapa a. Una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)tiazol-2-amina (7,9 mmol), 4-bromobenzoato de metilo (11,9 mmol) y KOAc (23,97 mmol) en DMA (50 ml) se preparó en un tubo de vidrio. Una corriente de gas de nitrógeno se purgó a través de la mezcla de reacción a ta durante 30 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,79 mol) a la mezcla de reacción y el tubo de vidrio se cerró herméticamente.

5 El tubo cerrado herméticamente se calentó a 140 °C (temperatura externa) durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 % en hexano), produciendo 4-(2-((2,4-dimetoxibencil)-amino)tiazol-5-il)benzoato de metilo (3,9 mmol). EM: EN⁺ 385,68

10 **Etapa b.** A una solución de 4-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)tiazol-5-il)benzoato de metilo (1,8 mmol) y DIPEA (0,9 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno) (9,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió metilamina (2,18 mmol) a la mezcla de reacción y después se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 4-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)tiazol-5-il)-N-metilbenzamida (0,86 mmol). EM: EN⁺ 384,38

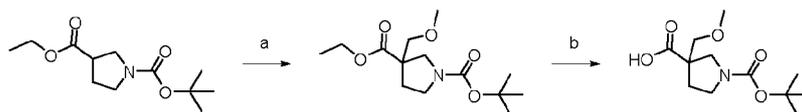
15 **Etapa c.** A una solución de 4-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)tiazol-5-il)-N-metilbenzamida (0,80 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo sal TFA de 4-(2-aminotiazol-5-il)-N-metilbenzamida (0,63 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 234,35

Intermedio 10 5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina



25 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Intermedio 9** usando 1-bromo-2-clorobenceno (Número CAS 694-80-4) en la etapa a. EM: EN⁺ 211,13; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,55 (dd, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 6,0 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 6,0 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,21 (s a, 2H).

Intermedio 11 ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)pirrolidin-3-carboxílico

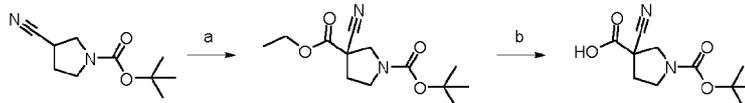


30 Reactivos y condiciones: a) bromometil metil éter, LDA recién preparado, THF, -78 °C, 45 min, ta, 16 h; b) LiOH, THF, agua, ta, 16 h.

35 **Etapa a.** Una solución de pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-(terc-butilo) (2,0 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota LDA recién preparado (2,2 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min. Se añadió gota a gota bromometil metil éter (2,2 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 3-(metoximetil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-(terc-butilo) (cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 288,70

40 **Etapa b.** A una solución de 3-(metoximetil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-(terc-butilo) (2,1 mmol) en THF: agua (3:1, 10 ml) se añadió LiOH (8,3 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH 3 usando una solución acuosa saturada de ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)-pirrolidin-3-carboxílico (0,96 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 257,40

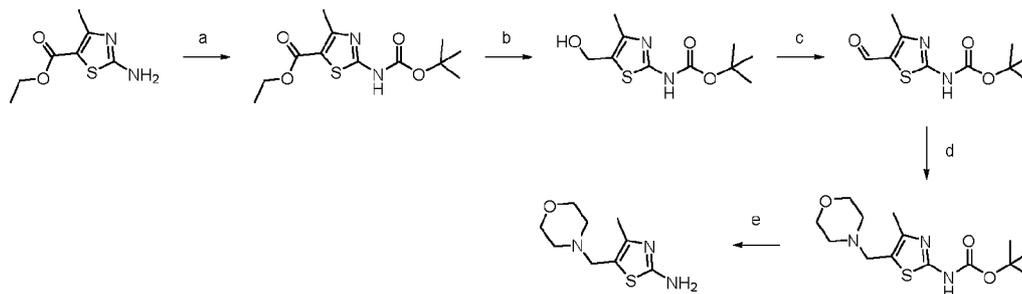
45

Intermedio 12 ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-cianopirrolidin-3-carboxílico

Reactivos y condiciones: a) Cloroformiato de etilo, LiHMDS, THF, -78 °C, 30 min, ta, 2 h; b) LiOH, THF, agua, ta 16 h

5 **Etapa a.** Una solución de 3-cianopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,8 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en Hexano) (7,0 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (8,4 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió de nuevo a -78 °C y se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 3-cianopirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-(*tert*-butilo) (cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 269,60

10 **Etapa b.** A una solución de 3-cianopirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-etil 1-(*tert*-butilo) (1,8 mmol) en THF: agua (3:1, 13 ml) se añadió LiOH (5,6 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH 3 usando una solución acuosa saturada de ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-cianopirrolidin-3-carboxílico (0,8 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN- 239,50

Intermedio 13 (4-metil-5-(morfolinometil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo

20 Reactivos y condiciones: a) (BOC)₂O, DMAP, THF, ta, 18 h; b) LiAlH₄ 2,0 M en THF, THF, 0 °C, ta, 2 h; c) peryodinato de Dess-Martin, DCM, ta, 24 h; d) morfolina, DCE, 35 °C, 3 h, NaBH(OAc)₃, 60 °C, 5 h; e) TFA, DCM, ta 3 h

25 **Etapa a.** A una solución de 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (10,75 mmol) en THF (15 ml) se añadieron (BOC)₂O (12,90 mmol), DMAP (1,07 mmol) y TEA (16,13 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc (180 ml) y se lavó con HCl 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (8,39 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 **Etapa b.** A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (8,39 mmol) en THF (15 ml) se añadió LiAlH₄ (2,0 M en THF) (10,06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml). La mezcla obtenida se filtró a través de Celite Hyflo y se lavó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó del filtrado y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (5-(hidroximetil)-4-metiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (7,17 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 245,33

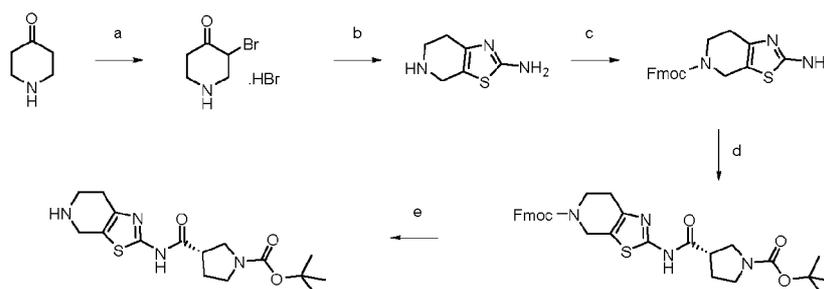
35 **Etapa c.** A una solución de (5-(hidroximetil)-4-metiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (7,17 mmol) en DCM (80 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (7,05 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml). La mezcla obtenida se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (5-formil-4-metiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,00 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 243,48

40 **Etapa d.** A una solución de (5-formil-4-metiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,00 mmol) en DCE (5 ml) se añadió morfolina (8,01 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 3 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (12,02 mmol) a la mezcla de reacción a 35 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h. La

mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta, se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 % en DCM), produciendo (4-metil-5-(morfolinometil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,55 mmol). EM: EN⁺ 314,43

- 5 **Etapa e.** A una solución de (4-metil-5-(morfolinometil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,55 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (25,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml), produciendo sal TFA de 4-metil-5-(morfolinometil)tiazol-2-amina (1,69 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 214,15

- 10 Intermedio 14 (*S*)-3-((4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Reactivos y condiciones: a) HBr al 30 % en AcOH, bromo 4,8 M en AcOH, AcOH, ta, 1 h; b) tiourea, etanol, 80 °C, 16 h; c) Fmoc-Cl, K₂CO₃, 1,4-dioxano, agua, 0 °C, ta 3 h; d) T3P (50 % en EtOAc), DIPEA, THF, ta, 3 h; e) piperidina, MeOH, ta 2 h

- 15 **Etapa a.** A una solución de clorhidrato de piperidin-4-ona (37,31 mmol) en ácido acético (30 ml) se añadió HBr al 30 % en ácido acético (0,47 ml) y bromo 4,8 M en ácido acético (3,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se suspendió en acetona (100 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. Los precipitados sólidos resultantes se recogieron por filtración a presión reducida, se lavaron con acetona (30 ml) y se secaron para producir hidrobromuro de 3-bromopiperidin-4-ona (31,28 mmol). El material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 178,0, 180,0

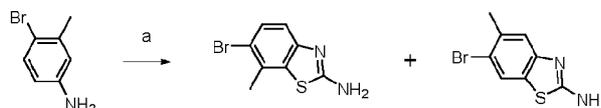
- 20 **Etapa b.** A una solución de hidrobromuro de 3-bromopiperidin-4-ona (31,39 mmol) en etanol (100 ml) se añadió tiourea (32,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta. Se observó precipitación en la mezcla de reacción. Los precipitados obtenidos se recogieron por filtración a presión reducida, se lavaron con etanol (50 ml) y se secaron para producir hidrobromuro de 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-amina (cuantitativo). El material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 156,19

- 25 **Etapa c.** A una solución de hidrobromuro de 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-amina (31,77 mmol) en 1,4-dioxano (47 ml) se añadieron agua (75 ml), K₂CO₃ (63,5 mmol) y Fmoc-Cl (47,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en DCM), produciendo 2-amino-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (11,93 mmol). EM: EN⁺ 378,54; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 - 7,90 (m, 2H), 7,63 - 7,65 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 6,83 (s, 2H), 4,31 - 4,42 (m, 5H), 3,47 - 3,60 (m, 2H), 2,29 - 2,43 (m, 2H).

- 30 **Etapa d.** A una solución de ácido (3*S*)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (8,37 mmol) en THF (20 ml) se añadió T3P (50 % en EtOAc) (25,11 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadieron 2-amino-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (10,04 mmol) y DIPEA (25,11 mmol) a la mezcla de reacción y se agitaron a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-3 % en DCM), produciendo (*S*)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxamido)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (3,74 mmol). EM: EN⁺ 575,74

- 35 **Etapa e.** A una solución de (*S*)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxamido)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (3,7 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió piperidina (14,9 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 4 % en DCM), produciendo el (*S*)-3-((4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,77 mmol). EM: EN⁺ 353,43

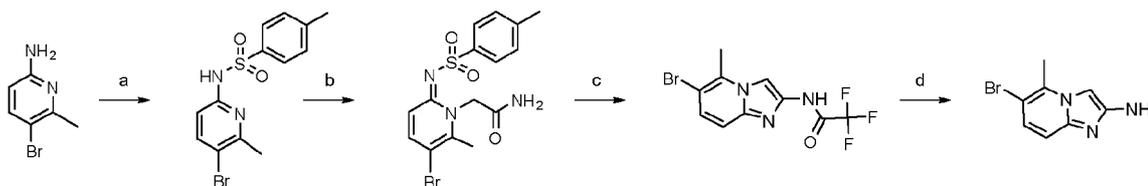
Intermedio 15 6-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina



Reactivos y condiciones: a) tiocianato de amonio, AcOH, 10 °C, ta, 1,5 h, seguido de bromo en AcOH, 10 °C, 1,5 h seguido de NaOH, agua, pH = 9

- 5 **Etapa a.** A una solución de 4-bromo-3-metil-anilina (26,88 mmol) en ácido acético glacial (77 ml) se añadió tiocianato de amonio (53,68 mmol) a ta. La mezcla de reacción se dejó en agitación hasta que fue casi transparente. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió gota a gota una solución de bromo (26,88 mmol) en ácido acético glacial (2,5 ml) a la mezcla de reacción a 10 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1,5 h. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con ácido acético frío. La torta de filtro de color blanquecino obtenida se recogió en agua y se ajustó a pH 9 con una solución 1 M de NaOH. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (100 ml) y se secaron a presión reducida, produciendo 14,46 mmol de una mezcla de 6-bromo-7-metil-benzotiazol-2-ilamina al 70 %. EM: EN⁺ 243,1 (M) 245,1 (M+2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,61 (s a, 2H), 7,40, (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H) y 6-bromo-5-metil-benzotiazol-2-ilamina al 30 %. EM: EN⁺ 243,10; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,57, (s a, 2H), 7,31 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Intermedio 16 (6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-amina)



Reactivos y condiciones: a) piridina, cloruro de 4-toluenosulfonilo, 110 °C, 3 h; b) DIPEA, DMF, 2-bromo acetamida, 80 °C, 48 h; c) TFAA, DCM, 80 °C, 30 min; d) LiOH.H₂O, THF, agua, ta 48 h

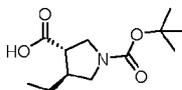
- 20 **Etapa a.** Una solución de 5-bromo-6-metilpiridin-2-amina (26,73 mmol) en piridina (60 ml) se añadió lentamente a cloruro de 4-toluenosulfonilo (32,08 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en agua (300 ml) y se agitó durante 1 h a ta. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para producir N-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (13,19 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 341,3, 343,28; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,14 (s, 1H), 7,82 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,81 (d, J = 8,0, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

- 30 **Etapa b.** A una solución de N-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (13,19 mmol) en DMF (36 ml) en un tubo de vidrio se añadió 2-bromoacetamida (15,81 mmol) y DIPEA (15,81 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en DCM), produciendo (Z)-2-(5-bromo-6-metil-2-(tosilimino)piridin-1(2H)-il)acetamida (2,26 mmol). EM: EN⁺ 398,0, 400,5.

- 35 **Etapa c.** A una solución de (Z)-2-(5-bromo-6-metil-2-(tosilimino)piridin-1(2H)-il) acetamida (2,26 mmol) en DCM (9 ml) se añadió TFAA (4,5 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se vertió en agua enfriada con hielo (150 ml). La mezcla obtenida se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 1 % en DCM), produciendo N-(6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,86 mmol). EM: EN⁺ 322,40, 324,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,57 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,6, 1H), 7,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H).

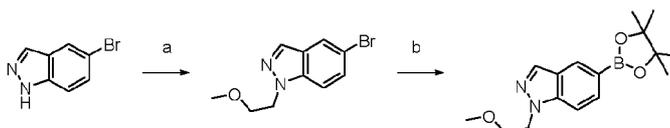
- 40 **Etapa d.** A una solución de N-(6-bromo-5-metilimidazo [1,2-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (3,11 mmol) en una mezcla de THF: agua (3:1, 13 ml) se añadió en porciones LiOH.H₂O sólido (12,44 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 7 % en DCM), produciendo 6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-amina (2,47 mmol). EM: EN⁺ 226,0, 227,90; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,20 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,22 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H).

Intermedio 17 (ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-(\pm)-*trans*-4-etilpirrolidin-3-carboxílico)



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Intermedio 2** usando (2*E*)-pent-2-enoato de etilo en la etapa a. EM: EN⁺ (M-56) 188,4, (M-100) 142,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (s, 3H), 3,47 - 3,55 (m, 2H), 2,85 - 2,93 (m, 1H), 2,64 - 2,70 (m, 1H), 2,27 - 2,23 (m, 1H), 1,49 - 1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,27 - 1,34 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 18 1-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol

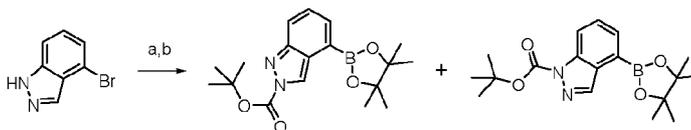


Reactivos y condiciones: a) 1-bromo-2-metoxietano, Cs₂CO₃, DMSO, ta., 30 min; b) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf)Cl₂.DCM, KOAc, DMF, 80 °C, 2 h

Etapa a. A una solución de 5-bromo-1*H*-indazol (2,00 g, 10,15 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (1,69 g, 12,19 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió Cs₂CO₃ (8,22 g, 25,25 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 % en hexano), produciendo 5-bromo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indazol (1,20 g, 4,72 mmol). CLEM: Método A, 2,28 min, EM: EN⁺ 255,16.

Etapa b. A una solución de 5-bromo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indazol (0,30 g, 1,181 mmol) en DMF se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,59 g, 2,36 mmol) y acetato potásico (0,57 g, 5,90 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,14 g, 0,17 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se agitó en hexano (30 ml) durante 10 min y la capa de hexano se decantó (este proceso se repitió dos veces más). La capa de hexano combinada se concentró a presión reducida, produciendo 1-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (0,41 g, cuantitativo). CLEM: Método A, 2,35 min, EM: EN⁺ 303,37.

Intermedio 19 Mezcla regioisomérica de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-indazol-2-carboxilato de *terc*-butilo



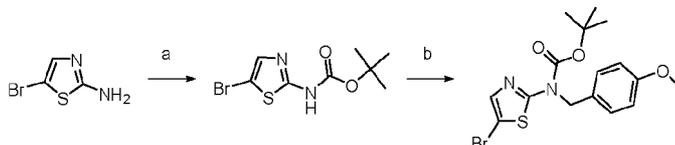
Reactivos y condiciones: a) BOC anhídrido, DMAP, TEA, DCM, ta, 3 h; b) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf)Cl₂, DMF, 110 °C, 1 h

Etapa a. A una solución agitada de 4-bromo-1*H*-indazol (3,00 g, 15,22 mmol) en DCM (30 ml) se añadieron DMAP (0,18 g, 1,52 mmol), TEA (1,84 g, 18,27 mmol) y BOC anhídrido (3,7 ml, 16,75 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % en hexano), produciendo una mezcla con una proporción de aproximadamente 60:40 de los regioisómeros 4-bromo-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-bromo-2*H*-indazol-2-carboxilato de *terc*-butilo (3,2 g, 10,77 mmol). CLEM: Método A, 2,50 min, 2,61 min, EM: EN⁺ 297,14.

Etapa b. La mezcla regioisomérica de 4-bromo-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-bromo-2*H*-indazol-2-carboxilato de *terc*-butilo preparada anteriormente (0,77 g, 2,59 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,31 g, 5,18 mmol) y acetato potásico (1,27 g, 12,96 mmol) en DMF (10 ml) se desgasificó durante 30 min a ta. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,09 g, 0,13 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % en hexano), produciendo una mezcla regioisomérica de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-indazol-2-

carboxilato de *tert*-butilo (0,45 g, 1,30 mmol). CLEM: Método A, 3,03 min, EM: EN+ 345,64.

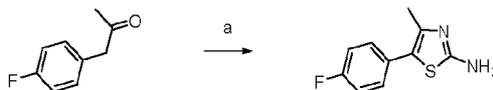
Intermedio 20 (5-bromotiazol-2-il)(4-metoxibencil)carbamato de *tert*-butilo



Reactivos y condiciones: a) (BOC)₂O, DMAP, THF, ta, 6 h; b) PPh₃, DIAD, p-metoxibencil alcohol, THF, de 0 °C a ta, 2 h

- 5 **Etapa a.** A una solución de 2-amino-5-bromotiazol (73,06 mmol) y DMAP (3,6 mmol) en THF (130 ml) se añadió (BOC)₂O (73,06 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. El exceso de THF se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-5 % en Hexano), produciendo (5-bromotiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (52,1 mmol). EM: EN+ 279,08; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,75 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).
- 10 **Etapa b.** Una mezcla de (5-bromotiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (3,6 mmol), PPh₃ (7,9 mmol) y p-metoxibencil alcohol (7,2 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIAD (7,9 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-5 % en Hexano), produciendo (5-bromotiazol-2-il)(4-metoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (2,76 mmol). EM: EN- 56 343,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

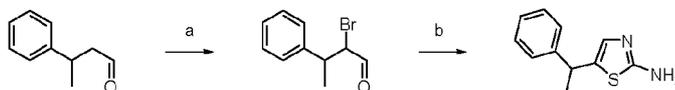
Intermedio 21 5-(4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-amina



Reactivos y condiciones: a) tiourea, Cu(OAc)₂, I₂, metanol, 70 °C, 8 h

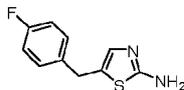
- 20 **Etapa a.** A una solución agitada de 4-fluorofenilo acetona (3,28 mmol) en metanol (5 ml) se añadieron tiourea (4,92 mmol) y Cu(OAc)₂ (0,33 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió yodo (3,28 mmol) a la mezcla de reacción a ta y se calentó a 70 °C durante 8 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para retirar el exceso de metanol, se añadió una solución saturada de Na₂S₂O₃ (30 ml) a la mezcla concentrada obtenida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml), produciendo 5-(4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-amina (2,45 mmol). EM: EN+ 209,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,21 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,01 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

Intermedio 22 5-(1-feniletil)tiazol-2-amina



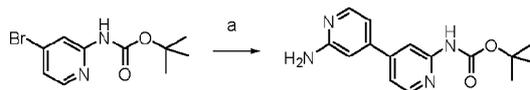
- 30 **Reactivos y condiciones:** a) Br₂, DCM, de 0 °C a ta, 16 h; b) tiourea, etanol, reflujo, 16 h
- Etapa a.** Se añadió gota a gota bromo (2,0 mmol) a una solución de 3-fenilbutanal (2,0 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, produciendo 2-bromo-3-fenilbutanal. El material obtenido se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin ningún procesado adicional.
- 35 **Etapa b.** Se añadió tiourea (3,5 mmol) a una solución de 2-bromo-3-fenilbutanal (1,76 mmol) en EtOH (7 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se concentró a presión reducida, se añadió agua (10 ml) a la mezcla concentrada obtenida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 5-(1-feniletil)tiazol-2-amina (1,71 mmol). Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 205,28
- 40

Intermedio 23 5-(4-fluorobencil)tiazol-2-amina



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Intermedio 22** usando 3-(4-fluorofenil)propionaldehído en la etapa a. EM: EN+ 209,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 6,72 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,92 (s, 2H).

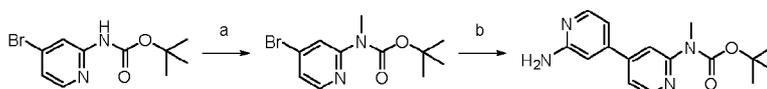
5

Intermedio 24 (2'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Reactivos y condiciones: a) pinacol éster del ácido 2-aminopiridin-4-borónico, PdCl₂(dppf), K₃PO₄, 1,4-dioxano, agua, 110 °C (tubo cerrado herméticamente), 2 h

- 10 **Etapa a.** Una mezcla de (4-bromopiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,19 g, 0,68 mmol) en 1,4-dioxano: agua (8:2) (10 ml) se preparó en un vial de vidrio. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min. Se añadieron pinacol éster del ácido 2-aminopiridin-4-borónico (0,15 g, 0,68 mmol) y K₃PO₄ (0,43 g, 2,04 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 15 min. Pd(dppf)Cl₂ (0,024 g, 0,034 mmol). El vial de vidrio se cerró herméticamente y se sometió a calentamiento a 110 °C (temperatura externa) durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote a la misma escala preparado por un método idéntico, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (2'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,50 g, cuantitativo). CLEM: Método A, 1,71 min, EM: EN+ 287,48.

15

Intermedio 25 (2'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

20

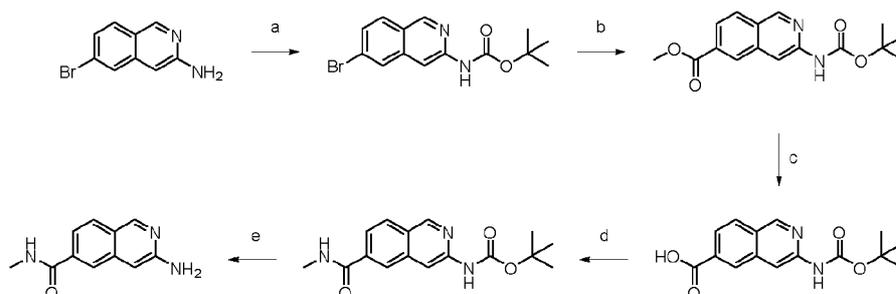
Reactivos y condiciones: a) NaH, MeI, DMF, de 0 °C a ta, 1 h; b) pinacol éster del ácido 2-aminopiridin-4-borónico, PdCl₂(dppf), K₃PO₄, 1,4-dioxano, agua, 110 °C (tubo cerrado herméticamente), 3 h

- 25 **Etapa a.** A una solución de (4-bromopiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,915 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (al 60 % en aceite) (0,073 g, 1,83 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0,26 g, 1,37 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (4-bromopiridin-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,87 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 2,50 min, EM: EN+ 230,9; 232,9 (M-56)

25

- 30 **Etapa b.** Se usó un procedimiento similar al descrito para el **Intermedio 24** para proporcionar el compuesto del título CLEM: Método A, 1,71 min, EM: EN+ 301,37

Intermedio 26 sal de ácido trifluoroacético de 3-amino-N-metilisoquinolin-6-carboxamida



- 35 Reactivos y condiciones: a) LiHMDS, THF, de -40 °C a 0 °C, 30 min, después BOC anhídrido, de 0 °C a ta, 1 h; b) Pd(dppf)Cl₂.DCM, NaOAc, MeOH, CO (25 kg/cm²), 85 °C, 2 d; c) NaOH, agua, MeOH, 70 °C, 4 h; d) metilamina (2 M en THF), HATU, DIPEA, THF, ta 18 h; e) TFA, DCM, ta, 2h

Etapa a. Se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en hexano) (18 ml, 18,02 mmol) a una solución agitada de 6-bromoisoquinolin-3-amina (2,00 g, 9,01 mmol) en THF (40 ml) a -40 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de 0 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de BOC anhídrido (1,96 g, 9,01 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se vertió en una solución de NH₄Cl (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (6-bromoisoquinolin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (2,87 g, 8,91 mmol). CLEM: Método A, 2,64 min, EM: EN+ 323,19.

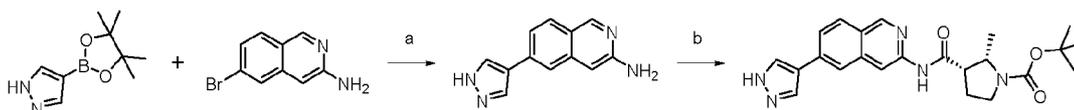
Etapa b. Una mezcla de (6-bromoisoquinolin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (2,80 g, 8,69 mmol), acetato sódico (3,56 g, 43,48 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂.DCM (3,55 g, 4,35 mmol) en MeOH (60 ml) se recogió en un recipiente a presión. La mezcla de reacción resultante se agitó a 85 °C a una presión de CO (25 kg/cm²) durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (MeOH al 1 % en DCM), produciendo 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino) isoquinolin-6-carboxilato de metilo (2,40 g, 7,95 mmol). CLEM: Método A, 2,43 min, EM: EN+ 303.

Etapa c. Una solución de NaOH (0,70 g, 17,38 mmol) en 50 ml de agua se añadió a una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-carboxilato de metilo (1,75 g, 5,79 mmol) en metanol (50 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se acidificó mediante la adición lenta de una solución de ácido cítrico con agitación continua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-carboxílico (1,80 g, cuantitativo). CLEM: Método A, 2,12 min, EM: EN+ 289,33.

Etapa d. Una mezcla de ácido 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-carboxílico (1,80 g, 6,25 mmol), HATU (3,56 g, 9,37 mmol) y DIPEA (2,15 ml, 12 50 mmol) en THF (50 ml) se preparó a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h. Se añadió metilamina (2 M en THF) (6,25 ml, 12,50 mmol) en a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3 % en DCM), produciendo (6-(metilcarbamoil)isoquinolin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,35 g, 4,48 mmol). CLEM: Método A, 2,01 min, EM: EN+ 302,38.

Etapa e. A una solución de (6-(metilcarbamoil)isoquinolin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,30 g, 4,318 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (13 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, produciendo sal TFA de 3-amino-N-metilisoquinolin-6-carboxamida (2,0 g, cuantitativo). CLEM: Método A, 0,89 min, EM: EN+ 202,13.

Intermedio 27 (2*S*,3*S*)-3-((6-(1*H*-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

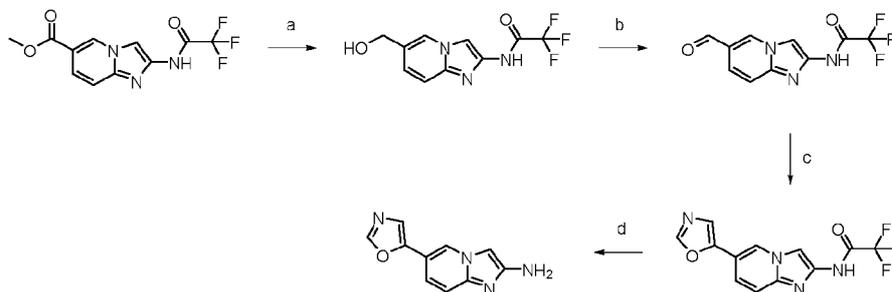


Reactivos y condiciones: a) Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃, DMF, agua, tubo cerrado herméticamente, microondas, 150 °C, 1 h; b) **Intermedio 1**, POCl₃, piridina, DCM, de 0 °C a ta, 30 min

Etapa a. Una solución de 6-bromoisoquinolin-3-amina (0,20 g, 0,89 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,19 g, 0,98 mmol) en DMF: agua (4:1, 5 ml) se preparó en un vial de vidrio para microondas. Se añadió Cs₂CO₃ (0,87 g, 2,68 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se desgasificó a ta durante 15 min antes de añadir Pd(dppf)Cl₂ (0,06 g, 0,09 mmol) y el vial de vidrio se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento de microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2,2 % en DCM), produciendo 6-(1*H*-pirazol-4-il) isoquinolin-3-amina (0,11 g, 0,52 mmol). CLEM: Método A, 1,47 min, EM: EN+ 211,18.

Etapa b. A una solución de 6-(1*H*-pirazol-4-il) isoquinolin-3-amina (0,09 g, 0,42 mmol) y el **Intermedio 1** (0,10 g, 0,42 mmol) en DCM (2 ml) se añadió piridina (0,9 ml g) a 0 °C. Se añadió gota a gota POCl₃ (0,08 g, 0,51 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a ta durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de ácido cítrico (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 1,2 % en DCM), produciendo (2*S*,3*S*)-3-((6-(1*H*-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,045 g, 0,10 mmol). CLEM: Método A, 1,96 min, EM: EN+ 422,52.

Intermedio 28 6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina



Reactivos y condiciones: a) LiAlH_4 , THF, 0 °C, 1 h; b) peryodinano de Dess-Martin, DCM, ta, 2 d; c) isocianuro de 4-toluenosulfonilmetilo, K_2CO_3 , MeOH, 70 °C, 3 h; d) NaOH, agua, ta, 2h

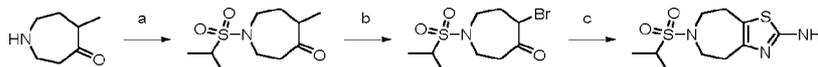
5 **Etapa a.** A una suspensión de polvo de LiAlH_4 (0,165 g, 4,35 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,74 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote a la misma escala preparado por un método idéntico y se inactivó en EtOAc (100 ml). La solución orgánica resultante se lavó con agua (50 ml). La emulsión se filtró a través de Celite Hyflo. La fase orgánica se separó del filtrado. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con n-pentano (2 x 10 ml) y se secó para producir 2,2,2-trifluoro-N-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,55 g, 2,12 mmol). CLEM: Método A, 1,57 min, EM: EN+ 260,21.

15 **Etapa b.** A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,55 g, 2,12 mmol) en DCM (20 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,6 g, 8,49 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote, que se realizó a una escala de 0,25 g siguiendo un método idéntico. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo. El filtrado resultante se vertió en agua (200 ml), se basificó con NaHCO_3 sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con n-hexano (3 x 7 ml) y se secó, produciendo 2,2,2-trifluoro-N-(6-formilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,75 g, 2,92 mmol). CLEM: Método A, 1,85 min, EM: EN+ 258,36.

25 **Etapa c.** Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-(6-formilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,75 g, 2,92 mmol), isocianuro de 4-toluenosulfonilmetilo (0,569 g, 2,92 mmol) y K_2CO_3 (0,805 g, 5,83 mmol) en MeOH (10 ml) se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 2,2,2-trifluoro-N-(6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,55 g, 1,86 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 1,88 min, EM: EN+ 297,38.

30 **Etapa d.** A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,25 g, 0,844 mmol) en agua se añadió NaOH (0,13 g, 3,375 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina (0,17 g, 0,84 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 29 6-(isopropilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina



35 Reactivos y condiciones: a) cloruro de isopropilsulfonilo, DIPEA, DCM, ta, 2 h; b) Br_2 , CHCl_3 , de 0 °C a ta, 1 h; c) tiourea, etanol, 90 °C, 2 h

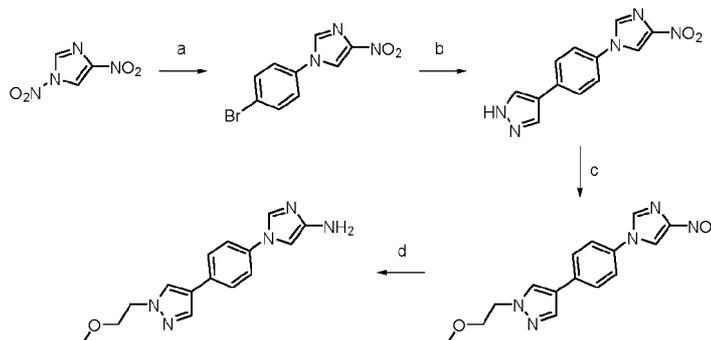
40 **Etapa a.** A una solución de clorhidrato de 4-perhidroazepinona (1 g, 6,68 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (3,45 g, 26,73 mmol) a ta durante 10 min. Se añadió cloruro de isopropilsulfonilo (1,14 g, 8,02 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-(isopropilsulfonil)azepan-4-ona (0,54 g, 2,46 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 1,54 min, EM: EN+ 220,23.

45 **Etapa b.** A una solución de 1-(isopropilsulfonil)azepan-4-ona (0,54 g, 2,46 mmol) en CHCl_3 (10,8 ml) se añadió bromo (0,29 g, 3,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución de metabisulfito sódico (60 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó

sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 5-bromo-1-(isopropilsulfonyl)azepan-4-ona (0,6 g, 2,02 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa c. A una solución de 5-bromo-1-(isopropilsulfonyl)azepan-4-ona (0,6 g, 2,02 mmol) en etanol (9 ml) se añadió tiourea (0,76 g, 10,10 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución 1 M de HCl (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa acuosa se neutralizó con Na₂CO₃ sólido para ajustar el pH hasta 8 y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en DCM), produciendo 6-(isopropilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (0,18 g, 0,67 mmol). CLEM: Método C, 3,03 min, EM: EN⁺ 276,05

10 Intermedio 30 1-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-4-amina



Reactivos y condiciones: a) 4-bromoanilina, MeOH, ta, 16 h; b) 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, Pd(dppf)Cl₂. DCM, DMF, agua, 150 °C, 1 h; c) 1-bromo-2-metoxietano, K₂CO₃, DMF, 100 °C, 16 h; d) H₂, Pd al 10 %/C, THF, ta, 4 h

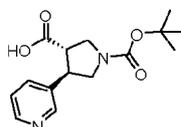
15 **Etapa a.** A una solución de 1,4-dinitro-1H-imidazol (2,5 g, 15,80 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió 4-bromoanilina (2,70 g, 15,80 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Los precipitados sólidos resultantes se recogieron por filtración a presión reducida y se secaron para producir 1-(4-bromofenil)-4-nitro-1H-imidazol (3,5 g, 13,11 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 2,11 min, EM: EN⁺ 268,20.

20 **Etapa b.** Una solución de 1-(4-bromofenil)-4-nitro-1H-imidazol (0,30 g, 1,12 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,26 g, 1,35 mmol) en DMF: agua (9:1, 10 ml) se preparó en un vial de vidrio para microondas. Na₂CO₃ (0,23 g, 2,24 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min a ta. Pd(dppf)Cl₂. Se añadió complejo de DCM (0,10 g, 0,11 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento de microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con n-pentano (30 ml), produciendo 4-(4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirazol (0,25 g, 0,98 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 1,78 min, EM: EN⁺ 256,41.

30 **Etapa c.** A una solución de 4-(4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirazol (0,23 g, 0,90 mmol) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (0,37 g, 2,70 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min y se trató con 1-bromo-2-metoxietano (0,19 g, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta, se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 1-(2-metoxietil)-4-(4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirazol (0,25 g, 0,79 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 1,91 min, EM: EN⁺ 314,59.

Etapa d. A una solución de 1-(2-metoxietil)-4-(4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirazol (0,25 g, 0,79 mmol) en THF (5 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,05 g) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H₂ a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo. El filtrado obtenido se usó directamente para la siguiente reacción de acoplamiento de ácido amina. CLEM: Método A, 1,41 min, EM: EN⁺ 284,39.

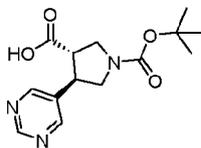
40 Intermedio 31 ácido (3S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxílico



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Intermedio 2** usando trans-3-(3-piridil)acrilato de etilo

en la etapa a. CLEM: Método A, 1,51 min, EM: EN⁺ 293,28; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,5 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,40 (m, 1H), 3,72 - 3,80 (m, 2H), 3,48 - 3,61 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 1H), 2,64 - 2,78 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

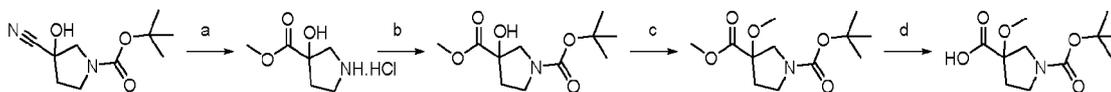
Intermedio 32 ácido (3S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxílico



5

Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Intermedio 2**, usando éster etílico del ácido 3-pirimidin-5-il-acrílico en la etapa a. CLEM: Método A, 1,65 min, EM: EN⁺ 294,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,47 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 3,78- 3,83 (m, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

10 Intermedio 33 ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metoxipirrolidin-3-carboxílico



Reactivos y condiciones: a) HCl 4 M en 1,4-dioxano, MeOH, de 0 °C a ta 1 h b) BOC anhídrido, NaHCO₃, EtOAc, ta, 8 h; c) MeI, Cs₂CO₃, MeCN, 80 °C, 20 h; d) LiOH.H₂O, MeOH, ta 2 h

15 **Etapa a.** A una solución de 3-ciano-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,60 g, 2,83 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, produciendo sal HCl de 3-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,55 g, cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 0,25 min, EM: EN⁺ 146,08.

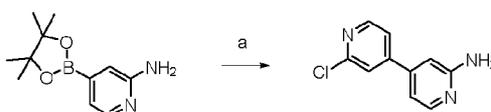
20 **Etapa b.** A la suspensión de HCl de 3-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,55 g, 3,03 mmol) en una solución sat. de NaHCO₃ (2 ml) y EtOAc (5 ml) BOC anhídrido (1,32 g, 6,07 mmol) y se agitó a ta durante 8 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-(*tert*-butilo) (0,29 g, 1,18 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 1,88 min, EM: EN⁺ 246,30.

25 **Etapa c.** A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-(*tert*-butilo) (0,27 g, 1,10 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,79 g, 5,51 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Se añadió CH₃I (0,78 g, 5,51 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua fría (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml).

30 La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 % en hexano), produciendo 3-metoxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-(*tert*-butilo) (0,23 g, 0,88 mmol). CLEM: Método A, 2,13 min, EM: EN⁺ 260,30.

35 **Etapa d.** A una solución de 3-metoxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-(*tert*-butilo) (0,23 g, 0,88 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió LiOH.H₂O (0,15 g, 3,55 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 6 usando una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con una mezcla de MeOH:EtOAc (1:9, 7 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metoxipirrolidin-3-carboxílico (0,20 g, 0,81 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 1,85 min, EM: EN⁻ 244,20.

Intermedio 34 2'-cloro-[4,4'-bipiridin]-2-amina



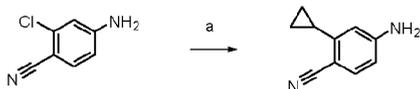
40

Reactivos y condiciones: a) 2-cloro-4-yodopiridina, PdCl₂(dppf), K₃PO₄, 1,4-dioxano, agua, 100 °C, 16 h

Etapa a. Una mezcla de 2-cloro-4-yodopiridina (0,75 g, 3,13 mmol), pinacol éster del ácido 2-aminopiridin-4-borónico (0,76 g, 3,45 mmol) y K₃PO₄ (1,3 g, 6,26 mmol) se preparó en 1,4-dioxano: agua (2:1, 3 ml) a ta. La mezcla de reacción

se desgasificó durante 15 min. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,11 g, 0,16 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta, se vertió en una solución de salmuera (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con DM agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 75 % en hexano), produciendo 2'-cloro-[4,4'-bipiridin]-2-amina (0,3 g, 1,46 mmol). CLEM: Método A, 1,49 min, EM: EN+ 206,13.

Intermedio 35 4-amino-2-ciclopropilbenzonitrilo



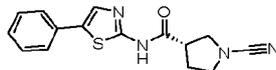
Reactivos y condiciones: a) ácido ciclopropilborónico, Pd(OAc)₂, Triciclohexilfosfeno, K₃PO₄, tolueno, agua, 80 °C, 15h

10 **Etapa a.** Una solución de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (0,46 g, 3,00 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,39 g, 4,50 mmol) en tolueno: agua (6:1, 7 ml) se preparó en un vial de vidrio a ta. Se añadieron K₃PO₄ (2,55 g, 12,01 mmol) y triciclohexilfosfina (0,34 g, 1,20 mmol) a la mezcla de reacción a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,13 g, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción a ta en una atmósfera de nitrógeno. El vial de vidrio se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C

15 durante 15 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 % en Hexano), produciendo 4-amino-2-ciclopropilbenzonitrilo (0,34 g, 2,15 mmol). CLEM: Método A, 1,90 min, EM: EN+ 159,3.

Ejemplo 1 (S)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

20 (Preparada de acuerdo con el Esquema 1)



25 **Etapa a.** Una solución de 5-feniltiazol-2-amina (2,6 mmol) y ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (2,9 mmol) en THF se agitó a 0 °C durante 5 min. A esta solución se le añadió T3P (50 % en EtOAc) (3,9 mmol) y DIPEA (5,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (40 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó con una solución 1 M de NaOH (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-3 % en DCM), produciendo (S)-3-((5-feniltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 mmol). EM: EN+ 374,13; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,37 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 3,51-3,53 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,37 - 1,43 (m, 9H).

30

35 **Etapa b.** A una solución de (S)-3-((5-feniltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl 4 M en EtOAc (40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituro con éter dietílico (10 ml), produciendo hidrocloreto de (S)-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (1,28 mmol). EM: EN+ 274,13; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,55 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 - 7,62 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 3H), 3,19-3,24 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 1H).

40 **Etapa c.** A una solución de hidrocloreto de (S)-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (1,2 mmol) en DCM (5 ml) se añadió K₂CO₃ (2,4 mmol) y bromuro de cianógeno (2,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1-1,5 % en DCM), produciendo el compuesto del título (0,77 mmol). EM: EN+ 299,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 - 7,63 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 3,63 - 3,66 (m, 1H), 3,53 - 3,61 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 2H), 3,33-3,40 (m, 1H), 2,16 - 2,23 (m, 1H), 2,06 - 2,12 (m, 1H).

45 Los compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido 1-BOC-pirrolidin-3-carboxílico.

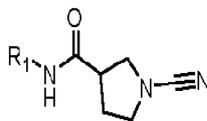
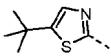
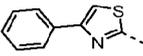
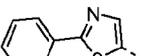
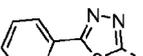
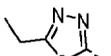
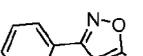
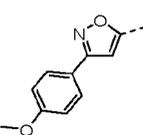
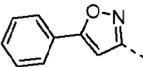
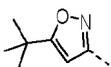
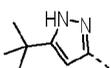
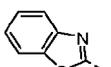
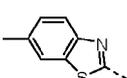
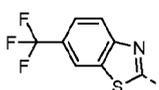
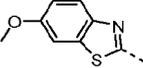
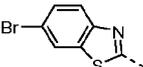
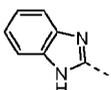
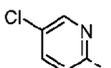
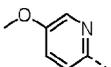


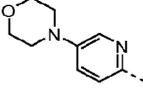
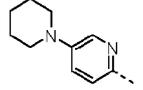
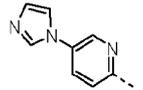
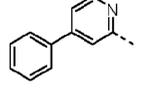
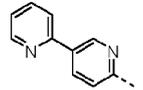
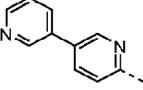
Tabla 1

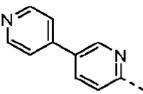
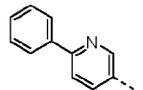
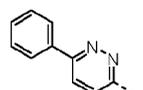
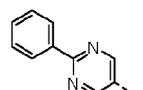
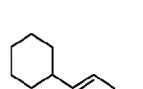
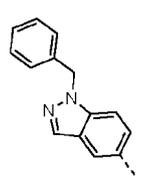
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
2		<i>1-ciano-N-(5-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	438585-95-6	12,49 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 2H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 2,05 - 2,14 (m, 1H)	EN ⁺ 317,18
3		<i>1-ciano-N-(5-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	1025927-65-4	12,49 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (t, J = 7,24 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,54 - 3,58 (m, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,36 - 3,41 (m, 1H), 2,17 - 2,23 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 1H)	EN ⁺ 317,18
4		<i>N-(5-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	73040-66-1	12,47 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 2,16 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 2,12 (m, 1H)	EN ⁺ 333,13
5		<i>N-(5-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	1249447-08-2	12,50 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 2,04 - 2,14 (m, 1H)	EN ⁺ 332,88
6		<i>N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	Intermedio 10	12,49 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 3,32 - 3,42 (m, 1H), 2,15 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 2,15 (m, 1H)	EN ⁺ 332,88
7		<i>1-ciano-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	7305-71-7	12,13 (s, 1H), 7,14 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,48 - 3,52 (m, 1H), 3,39 - 3,47 (m, 2H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 2,34 (d, J = 1,22 Hz, 3H), 2,13 - 2,22 (m, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H)	EN ⁺ 237,01

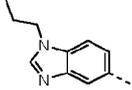
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
8		<i>N</i> -(5-(<i>tert</i> -butil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	299417-31-5	12,13 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,60 - 3,62 (m, 1H), 3,48 - 3,58 (m, 1H), 3,39 - 3,47 (m, 2H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 2,14 - 2,19 (m, 1H), 2,06 - 2,09 (m, 1H), 1,32 (s, 9H)	EN+ 279,93
9		1-ciano- <i>N</i> -(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	2010-06-2	12,50 (s, 1H), 7,89 - 7,91 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 3,60 - 3,71 (m, 1H), 3,52 - 3,60 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 2H), 3,32 - 3,42 (m, 1H), 2,18 - 2,23 (m, 1H), 2,06 - 2,13 (m, 1H)	EN+ 299,43
10		1-ciano- <i>N</i> -(2-feniltiazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida	87657-91-8	11,69 (s, 1H), 7,85 - 7,88 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,52 - 3,58 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 1H), 2,16 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 2,11 (m, 1H)	EN+ 298,90
11		1-ciano- <i>N</i> -(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	01/03/2002	12,90 (s, 1H), 7,94 - 7,95 (m, 2H), 7,54 - 7,55 (m, 3H), 3,56 - 3,68 (m, 2H), 3,33 - 3,47 (m, 3H), 2,19 - 2,25 (m, 1H), 2,08 - 2,14 (m, 1H)	EN+ 299,96
12		1-ciano- <i>N</i> -(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	14068-53-2	13,84 (s a, 1H), 3,84 - 3,89 (m, 1H), 3,64 - 3,79 (m, 3H), 3,55 - 3,61 (m, 1H), 3,07 - 3,12 (m, 2H), 2,39 - 2,47 (m, 1H), 2,27 - 2,36 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,48 Hz, 3H)	EN+ 252,10
13		1-ciano- <i>N</i> -(3-fenilisoxazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida	4369-55-5	11,96 (s, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 2H), 7,48 - 7,55 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 3,54 - 3,64 (m, 2H), 3,42 - 3,46 (m, 2H), 3,24 - 3,33 (m, 1H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 2,12 (m, 1H)	EN+ 282,93
14		1-ciano- <i>N</i> -(3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida	86685-98-5	11,90 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,52 - 3,60 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,14 - 2,25 (m, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H)	EN+ 312,97

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
15		<i>1-ciano-N-(5-fenilisoxazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	6455-31-8	11,31 (s, 1H), 7,88 - 7,90 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 3,59 - 3,65 (m, 1H), 3,51 - 3,57 (m, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 2,15 - 2,24 (m, 1H), 2,02 - 2,12 (m, 1H)	EN+ 282,93
16		<i>N-(5-(terc-butil)isoxazol-3-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	55809-36-4	11,18 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,55 - 3,61 (m, 1H), 3,46 - 3,51 (m, 1H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 3,21 - 3,24 (m, 1H), 2,12 - 2,17 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 1,29 (s, 9H)	EN+ 263,0
17		<i>N-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-5-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	82560-12-1	12,07 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,55 - 3,58 (m, 1H), 3,33 - 3,49 (m, 3H), 3,14 - 3,19 (m, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 1H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 1,25 (s, 9H)	EN+ 262,04
18		<i>N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-ciano-pirrolidin-3-carboxamida</i>	136-95-8	12,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,94Hz, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 3,56 - 3,68 (m, 2H), 3,35 - 3,50 (m, 3H), 2,19 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 1H)	EN+ 273,10
19		<i>1-ciano-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	2536-91-6	10,32 (s a, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,31 (dd, 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,81 (m, 1H), 3,63 - 3,71 (m, 2H), 3,44 - 3,50 (m, 1H), 3,17 - 3,20 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,19 - 2,36 (m, 2H)	EN+ 287,18
20		<i>1-ciano-N-(6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	7H-12-8	12,84 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,57 - 3,69 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 3H), 2,19 - 2,29 (m, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 1H)	EN+ 340,84

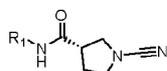
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
21		<i>1-ciano-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	1747-60-0	12,44 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,44Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,69, 2,59 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 2H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 2,15 (m, 1H)	EN+ 303,10
22		<i>N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	15864-32-1	12,67 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,62, 2,06 Hz, 1H), 3,53 - 3,69 (m, 2H), 3,36 - 3,50 (m, 3H), 2,16 - 2,30 (m, 1H), 2,01 - 2,13 (m, 1H)	EN+ 350,92
23		<i>N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	934-32-7	12,12 (s a, 1H), 11,76 (s a, 1H), 7,35 - 7,51 (m, 2H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 3,56 - 3,67 (m, 2H), 3,41 - 3,52 (m, 2H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 2,17 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 1H)	EN+ 255,95
24		<i>1-ciano-N-(piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	504-29-0	10,71 (s, 1H), 8,31 - 8,36 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,79 (td, J = 7,86, 1,98 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,33, 4,88, 0,92 Hz, 1H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 3,38 - 3,53 (m, 3H), 3,29 - 3,34 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 1,99 - 2,10 (m, 1H)	EN+ 216,98
25		<i>N-(5-cloropiridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	1072-98-6	10,89 (s, 1H), 8,38 - 8,41 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,85, 2,78 Hz, 1H), 3,58 - 3,64 (m, 1H), 3,33 - 3,54 (m, 4H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 1H)	EN+ 251,23
26		<i>1-ciano-N-(5-metilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	1603-41-4	10,61 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 1,52, 0,92 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 3,26 - 3,33 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 1,97 - 2,09 (m, 1H)	EN+ 231,03
27		<i>1-ciano-N-(5-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	10167-97-2	10,57 (s, 1H), 8,00 - 8,06 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 9,16, 3,05 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 2,11 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H)	EN+ 247,23

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
28		<i>1-ciano-N-(5-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	571189-78-1	10,50 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,16Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,16, 3,05 Hz, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 4H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 3,07 - 3,14 (m, 4H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 2,07 (m, 1H)	EN ⁺ 301,93
29		<i>1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	94924-94-4	10,45 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,16Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,16, 3,05 Hz, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,36 - 3,51 (m, 3H), 3,23 - 2,30 (m, 1H), 3,06 - 3,16 (m, 4H), 2,10 - 2,18 (m, 1H), 1,97 - 2,06 (m, 1H), 1,57 - 1,67 (m, 4H), 1,48 - 1,56 (m, 2H)	EN ⁺ 299,96
30		<i>N-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	935547-73-2	10,94 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,75, 0,61 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 1H), 8,11 - 8,16 (m, 1H), 7,80 (t, J = 1,22 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,38 - 3,55 (m, 4H), 2,14 - 2,24 (m, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H)	EN ⁺ 282,93
31		<i>1-ciano-N-(4-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	60781-83-1	10,82 (s, 1H), 8,36 - 8,47 (m, 2H), 7,71 - 7,75 (m, 2H), 7,40 - 7,58 (m, 4H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,46 - 3,57 (m, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 2H), 2,15 - 2,19 (m, 1H), 2,02 - 2,13 (m, 1H)	EN ⁺ 292,92
32		<i>N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	31860-60-3	10,92 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 2,44, 0,61 Hz, 1H), 8,66 - 8,71 (m, 1H), 8,49 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,01 - 8,05 (m, 1H), 7,91 (td, J = 7,78, 1,83 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 7,48, 4,88, 1,07 Hz, 1H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,50 - 3,56 (m, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 1H), 3,34 - 3,44 (m, 2H), 2,15 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H)	EN ⁺ 293,97
33		<i>N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida</i>	31970-30-6	10,88 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 8,74 (t, J = 1,68 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,88, 1,53 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,53 Hz, 2H), 8,13 - 8,18 (m, 1H), 7,51 (ddd, J = 7,94, 4,73, 0,76 Hz, 1H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,38 - 3,56 (m, 4H), 2,15 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 2,12 (m, 1H)	EN ⁺ 294,04

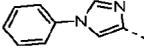
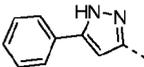
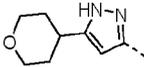
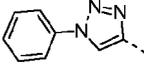
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
34		<i>N-([3,4'-bipiridin]-6-yl)-1-cyanopirrolidin-3-carboxamida</i>	79739-33-6	10,94 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 2,59, 0,76 Hz, 1H), 8,64 - 8,68 (m, 2H), 8,26 - 8,31 (m, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,50 - 3,56 (m, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 2,17 - 2,23 (m, 1H), 2,03 - 2,12 (m, 1H)	EN+ 294,04
35		<i>1-ciano-N-(6-fenilpiridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	126370-67-0	10,44 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,94 - 8,17 (m, 4H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 3,41 - 3,69 (m, 4H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 2,15 - 2,27 (m, 1H), 2,04 - 2,15 (m, 1H)	EN+ 292,99
36		<i>1-ciano-N-(6-fenilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	14966-91-7	11,44 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0 Hz, 1,2 Hz, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 3H), 3,61 - 3,69 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 3H), 2,17 - 2,27 (m, 1H), 2,05 - 2,16 (m, 1H)	EN+ 293,99
37		<i>1-ciano-N-(2-fenilpirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	59808-52-5	10,63 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,31 - 8,39 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 3H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 2H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 2,17 - 2,27 (m, 1H), 2,05 - 2,16 (m, 1H)	EN+ 293,91
38		<i>1-ciano-N-(5-ciclohexilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	Intermedio 6	10,62 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 3,26 - 3,42 (m, 3H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 1,97 - 2,08 (m, 1H), 1,73 - 1,82 (m, 4H), 1,68 - 1,72 (m, 1H), 1,29 - 1,47 (m, 4H), 1,17 - 1,29 (m, 1H)	EN+ 299,04
39		<i>N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-1-cyanopirrolidin-3-carboxamida</i>	23856-21-5	10,14 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,92 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,16, 1,83 Hz, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 3H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,47 - 3,55 (m, 2H), 3,41 - 3,47 (m, 1H), 3,18 - 3,21 (m, 1H), 2,13 - 2,22 (m, 1H), 2,03 - 2,11 (m, 1H)	EN+ 346,18

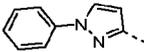
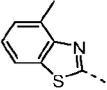
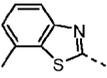
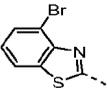
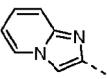
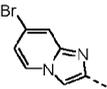
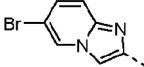
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
40		1-ciano-N-(1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida	177843-27-5	10,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,85, 1,83 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 2,02 - 2,13 (m, 1H), 1,75 - 1,82 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,48 Hz, 3H)	EN+ 298,23

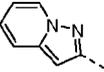
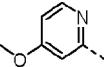
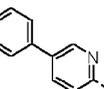
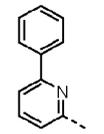
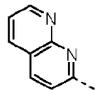
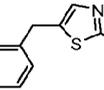
Los compuestos de la Tabla 2 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico.

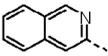
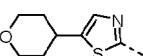
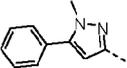
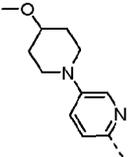
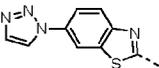
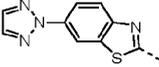


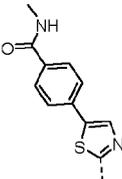
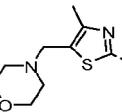
5 Tabla 2

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
41		(S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	158688-63-2	10,75 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,62 - 7,64 (m, 2H), 7,50 - 7,53 (m, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 3,55 - 3,65 (m, 1H), 3,25 - 3,37 (m, 4H), 2,08 - 2,19 (m, 1H), 1,95 - 2,08 (m, 1H)	EN+ 282,33
42		(S)-1-ciano-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	07/10/1572	12,90 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,71 - 7,72 (m, 2H), 7,43 - 7,45 (m, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 1H), 6,93 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,37 - 3,54 (m, 3H), 3,21 - 3,25 (m, 1H), 2,13 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 1H)	EN+ 282,28
43		(S)-1-ciano-N-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	1000896-69-4	12,13 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,87 - 3,90 (m, 2H), 3,56 - 3,59 (m, 1H), 3,37 - 3,48 (m, 5H), 3,16 - 3,20 (m, 1H), 2,81 - 2,87 (m, 1H), 2,02 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 2,00 (m, 1H), 1,78 - 1,81 (m, 2H), 1,53 - 1,64 (m, 2H)	EN+ 290,1
44		(S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	2076-64-4	11,33 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,89 - 8,00 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 2H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 3,59 - 3,70 (m, 1H), 3,38 - 3,57 (m, 3H), 3,25 - 3,34 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H), 1,98 - 2,10 (m, 1H)	EN+ 283,28

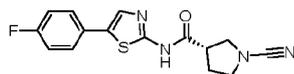
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
45		<i>(S)</i> -1-ciano-N-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	1128-56-9	10,96 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 7,76 - 7,78 (m, 2H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 3,59 - 3,64 (m, 1H), 3,49 - 3,53 (m, 1H), 3,37 - 3,47 (m, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 1H)	EN+ 282,08
46		<i>(S)</i> -1-ciano-N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	1477-42-5	12,67 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 3,62 - 3,68 (m, 1H), 3,55 - 3,61 (m, 1H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,18 - 2,28 (m, 1H), 2,05 - 2,16 (m, 1H)	EN+ 286,94
47		<i>(S)</i> -1-ciano-N-(7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	14779-18-1	12,58 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 6,40Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,01 Hz, 1H), 3,63 - 3,67 (m, 1H), 3,57 - 3,60 (m, 1H), 3,43 - 3,47 (m, 2H), 3,38 - 3,42 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,21 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 2,13 (m, 1H)	EN+ 287,33
48		<i>(S)</i> -N-(4-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-1-ciano-pirrolidin-3-carboxamida	20358-02-5	12,96 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 3,57 - 3,67 (m, 2H), 3,42 - 3,49 (m, 2H), 3,37 - 3,41 (m, 1H), 2,18 - 2,27 (m, 1H), 2,08 - 2,17 (m, 1H)	EN+ 352,87
49		<i>(S)</i> -1-ciano-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-pirrolidin-3-carboxamida	39588-26-6	10,92 (s a, 1H), 8,54 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,16Hz, 1H), 7,22 (t, J = 6,87Hz, 1H), 6,87 (t, J = 6,87 Hz, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,22 - 3,32 (m, 1H), 2,12 - 2,23 (m, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H)	EN+ 256,00
50		<i>(S)</i> -N-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	865604-33-7, preparación descrita en el documento WO2005089763	11,01 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,83Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,17, 1,98 Hz, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 3,37 - 3,52 (m, 3H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 2,13 - 2,19 (m, 1H), 2,01 - 2,08 (m, 1H)	EN+ 334,0, 336,0
51		<i>(S)</i> -N-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	947248-52-4, preparación descrita en el documento WO2012174312	11,01 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 3,59 - 3,64 (m, 1H), 3,36 - 3,53 (m, 3H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 2,01 - 2,09 (m, 1H)	EN+ 333,9, 335,9

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
52		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	51119-05-2, preparación descrita en el documento WO2012102 297	11,00 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 6,80, 0,80 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 6,80 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 - 6,83 (m, 1H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,49 - 3,53 (m, 1H), 3,45 - 3,47 (m, 1H), 3,42 - 3,46 (m, 1H), 3,26 - 3,33 (m, 1H), 2,13 - 2,22 (m, 1H), 2,01 - 2,07 (m, 1H)	EN+ 256,63
53		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(4-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	10201-73-7	10,68 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,79 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 5,79, 2,44 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,47 - 3,52 (m, 1H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 3,30 - 3,37 (m, 1H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 1H)	EN+ 247,06
54		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	33421-40-8	10,84 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,09 - 8,22 (m, 2H), 7,72 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,65 (m, 1H), 3,34 - 3,54 (m, 4H), 2,14 - 2,26 (m, 1H), 2,02 - 2,13 (m, 1H)	EN+ 293,23
55		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(6-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	39774-25-9	10,74 (s, 1H), 8,03 - 8,12 (m, 3H), 7,89 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 3H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,46 - 3,56 (m, 3H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 2,15 - 2,25 (m, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H)	EN+ 292,99
56		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	15992-83-3	11,36 (s, 1H), 9,01 (dd, J = 4,42, 1,98 Hz, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,39 - 8,44 (m, 2H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 3,62 - 3,68 (m, 1H), 3,54 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,53 (m, 3H), 2,18 - 2,27 (m, 1H), 2,04 - 2,18 (m, 1H)	EN+ 268,28
57		<i>(S)</i> - <i>N</i> -(5-benciltiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	121952-97-4	12,18 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,55 - 3,62 (m, 1H), 3,46 - 3,50 (m, 1H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,29 (m, 1H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 1,98 - 2,06 (m, 1H)	EN+ 313,28

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
58		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	25475-67-6	10,85 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 8,24, 6,86, 1,06 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,16, 6,94, 1,06 Hz, 1H), 3,62 - 3,67 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 2H), 3,38 - 3,46 (m, 2H), 2,16 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 2,13 (m, 1H)	EN+ 267,10
59		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 3	12,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,88 - 3,91 (m, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,48 - 3,53 (m, 1H), 3,39 - 3,45 (m, 3H), 3,28 - 3,33 (m, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 2H), 2,15 - 2,19 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 1H), 1,83 - 1,87 (m, 2H), 1,56 - 1,66 (m, 2H)	EN+ 307,47
60		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 4	10,70 (s, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,35 - 3,40 (m, 2H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 3,17 - 3,24 (m, 1H), 2,10 - 2,18 (m, 1H), 1,97 - 2,06 (m, 1H)	EN+ 296,33
61		<i>(S)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(5-(4-metoxi-piperidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 5	10,45 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,16, 3,05 Hz, 1H), 3,56 - 3,62 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 6H), 3,25 - 3,30 (m, 4H), 2,84 - 2,93 (m, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 1,91 - 1,94 (m, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 2H)	EN+ 330,06
62		<i>(S)</i> - <i>N</i> -(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 7	12,76 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 3H), 3,58 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 3H), 2,22 - 2,27 (m, 1H), 2,10 - 2,16 (m, 1H)	EN+ 340,23
63		<i>(S)</i> - <i>N</i> -(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 8	12,71 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,13 - 8,15 (m, 2H), 8,12 (dd, J = 8,80, 2,00 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 3,57 - 3,69 (m, 2H), 3,39 - 3,51 (m, 3H), 2,21 - 2,28 (m, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 1H)	EN+ 340,28

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
64		(S)-1-ciano-N-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 9	12,49 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,54 - 3,58 (m, 1H), 3,43 - 3,48 (m, 2H), 3,37 - 3,40 (m, 1H), 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,19 - 2,23 (m, 1H), 2,06 - 2,11 (m, 1H)	EN ⁺ 354,38
65		(S)-1-ciano-N-(4-metil-5-(morfolinometil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 13	12,14 (s a, 1H), 3,46 - 3,54 (m, 7H), 3,44 - 3,48 (m, 1H), 3,37 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,29 (m, 1H), 2,37 - 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,14 - 2,18 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 1H)	EN ⁺ 336,04

Ejemplo 66 (S)-1-ciano-N-(5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 2)



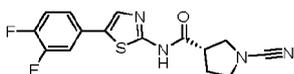
5 **Etapa a.** A una solución de 2-aminotiazol (35 mmol) en THF (35 ml) se añadió TEA (52 mmol) a ta. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió anhídrido acético (52 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se observó precipitación de los sólidos en la mezcla de reacción. Los precipitados obtenidos se retiraron por filtración a presión reducida, se lavaron con agua enfriada con hielo (2 x 20 ml), se secaron al vacío, produciendo N-(tiazol-2-il)acetamida (16,9 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 143,19; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,09 (s a, 1H), 7,45 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

15 **Etapa b.** Una solución de N-(tiazol-2-il)acetamida (7,9 mmol) y 1-bromo-4-fluorobenceno (11,8 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno en un tubo de vidrio para microondas durante 5 min. Se añadió K₃PO₄ (9,4 mmol) a la mezcla de reacción a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se añadieron Pd(OAc)₂ (0,5 mmol) y triciclohexilfosfina (0,4 mmol) a la mezcla de reacción a ta en una atmósfera de nitrógeno y el tubo de vidrio se cerró herméticamente. El tubo cerrado herméticamente se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 70-80 % en hexano), produciendo N-(5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)acetamida (1,3 mmol). EM: EN⁺ 237,28; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 - 7,67 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

25 **Etapa c.** A una solución de N-(5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)acetamida (1,3 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió HCl concentrado (24 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se basificó con una solución acuosa 1 M de NaOH. Los precipitados obtenidos se retiraron por filtración a presión reducida, se lavaron con agua enfriada con hielo (3 x 10 ml) y se secaron al vacío, produciendo 5-(4-fluorofenil)tiazol-2-amina (0,7 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 195,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 7,15 (s a, 2H).

30 **Etapas d-f.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, usando ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 316,91; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,43 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 3H), 2,16 - 2,33 (m, 1H), 2,03 - 2,12 (m, 1H).

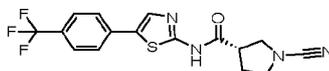
Ejemplo 67 (S)-1-ciano-N-(5-(3,4-difluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 66** usando 1-bromo-3,4-difluorobenceno. EM: EN⁺ 334,99; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 2H), 3,25 - 3,29 (m, 1H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 2,12 (m, 1H).

Ejemplo 68 (S)-1-ciano-N-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

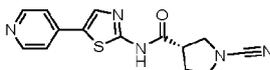
5



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 66** usando 1-bromo-4-(trifluorometil)benzoceno. EM: EN⁺ 366,87; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,55 (s, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 2H), 7,74 - 7,80 (m, 2H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,57 - 3,58 (m, 1H), 3,33 - 3,47 (m, 3H), 2,16 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 2,15 (m, 1H).

Ejemplo 69 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

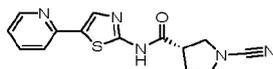
10



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 66** usando hidrocloreuro de 4-bromopiridina. EM: EN⁺ 300,07; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,68 (s, 1H), 8,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,55 - 3,57 (m, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 2,19 - 2,24 (m, 1H), 2,07 - 2,12 (m, 1H).

Ejemplo 70 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

15

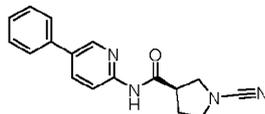


Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 66** usando 2-bromopiridina. EM: EN⁺ 300,05; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,42 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,54 - 3,58 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 3H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 2,13 (m, 1H).

20

Ejemplo 71 (R)-1-ciano-N-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

25

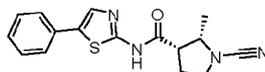


Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y 2-amino-5-fenilpiridina. EM: EN⁺ 292,99; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,83 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,67 Hz, 1H), 8,10 - 8,20 (m, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,67 (m, 1H), 3,32 - 3,55 (m, 4H), 2,14 - 2,24 (m, 1H), 2,02 - 2,12 (m, 1H).

25

Ejemplo 72 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

30

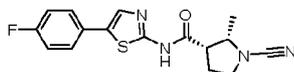


Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 1** y 2-amino-5-feniltiazol. Purificación por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 100 % de n-hexano, (B) 100 % de IPA, columna: YMC PACKSIL, 250 x 20 mm, 5 μm, caudal: 18 ml/min. EM: EN⁺ 312,90; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 - 7,63 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 3,96 - 4,04 (m, 1H), 3,60 - 3,68 (m, 1H), 3,40 - 3,46 (m, 1H), 3,28 - 3,34 (m, 1H), 2,17 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 2,10 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,41 Hz, 3H).

30

Ejemplo 73 (2S,3S)-1-ciano-N-(5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida

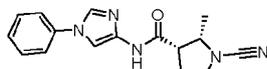
35



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 66** usando el **Intermedio 1**. EM: EN⁺ 331,05; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,42 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 2H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 3,98 - 4,02

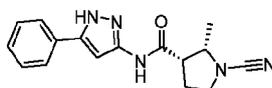
(m, 1H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,40 - 3,46 (m, 1H), 3,28 - 3,32 (m, 1H), 2,16 - 2,23 (m, 1H), 2,06 - 2,09 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

Ejemplo 74 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



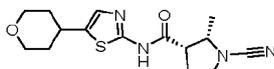
5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 1** y 4-amino-1-fenilimidazol. Purificación por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 100 % de n-hexano, (B) 100 % de IPA, columna: YMC PACKSIL, 250 x 20 mm, 5 µm, caudal: 20 ml/min. EM: EN⁺ 296,09; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,69 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 2H), 7,50 - 7,54 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 3,59 - 3,68 (m, 1H), 3,34 - 3,43 (m, 1H), 3,18 - 3,23 (m, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 1H), 1,95 - 2,05 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

Ejemplo 75 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida



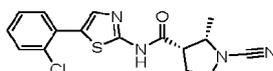
15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 1** y 5-amino-3-fenilpirazol. Purificación por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 100 % de n-hexano, (B) 100 % de IPA, columna: YMC PACKSIL, 250 x 20 mm, 5 µm, caudal: 20 ml/min. EM: EN⁺ 296,47; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s a, 1H), 10,64 (s a, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 6,94 (s a, 1H), 3,93 - 3,98 (m, 1H), 3,59 - 3,67 (m, 1H), 3,38 - 3,44 (m, 1H), 3,16 - 3,21 (m, 1H), 2,12 - 2,20 (m, 1H), 1,97 - 2,04 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,40 Hz, 3H).

Ejemplo 76 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



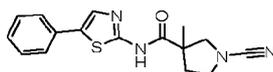
20 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 3**. EM: EN⁺ 321,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,19 (s a, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,93 - 3,98 (m, 1H), 3,86 - 3,92 (m, 2H), 3,58 - 3,64 (m, 1H), 3,34 - 3,44 (m, 3H), 3,17 - 3,27 (m, 1H), 2,99 - 3,05 (m, 1H), 2,12 - 2,19 (m, 1H), 1,99 - 2,06 (m, 1H), 1,83 - 1,86 (m, 2H), 1,56 - 1,86 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

25 Ejemplo 77 (2S,3S)-N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida



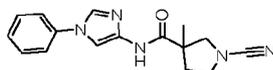
30 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 1** y 5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina. EM: EN⁺ 347,63; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,43 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 3,97 - 4,03 (m, 1H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,40 - 3,46 (m, 1H), 3,29 - 3,32 (m, 1H), 2,16 - 2,24 (m, 1H), 2,02 - 2,09 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 78 1-ciano-3-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



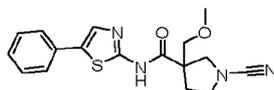
35 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 1** usando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico y 2-amino-5-feniltiazol. EM: EN⁺ 312,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 3,86 - 3,89 (m, 1H), 3,48 - 3,52 (m, 1H), 3,37 - 3,41 (m, 1H), 3,29 - 3,33 (m, 1H), 2,38 - 2,45 (m, 1H), 1,92 - 1,99 (m, 1H), 1,42 (s, 3H).

Ejemplo 79 1-ciano-3-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico y 4-amino-1-fenilimidazol. EM: EN⁺ 296,53; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,52 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,65 (m, 2H), 7,50 - 7,54 (m, 2H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 3,85 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 3,36 - 3,60 (m, 2H), 3,25 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 2,37 - 2,42 (m, 1H), 1,89 - 1,94 (m, 1H), 1,38 (s, 3H).

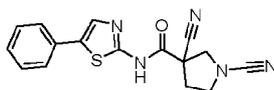
- 5 **Ejemplo 80** 1-ciano-3-(metoximetil)-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 1)



- 10 **Etapas a.** A una solución del **Intermedio 11** (1,0 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (1,5 mmol) y 5-feniltiazol-2-amina (1,0 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota TEA (2,9 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 3-(metoximetil)-3-((5-feniltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 418,48

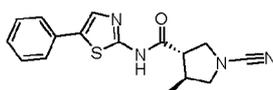
- 15 **Etapas b-c.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** de acuerdo con las etapas b y c del Esquema 1. EM: EN⁺ 343,33; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,54 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 - 7,61 (m, 2H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,27 - 7,30 (m, 1H), 3,92 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 3,32 - 3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,30 - 2,36 (m, 1H), 1,98 - 2,06 (m, 1H).

- 20 **Ejemplo 81** 1,3-diciano-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



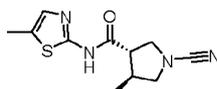
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando 2-amino-5-metiltiazol y el **Intermedio 12**. EM: EN⁺ 324,48; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,49 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 - 7,63 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 3,93 - 4,00 (m, 2H), 3,59 - 3,63 (m, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 2H).

- 25 **Ejemplo 82** (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



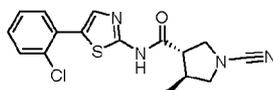
- 30 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 2** y 2-amino-5-feniltiazol. Purificación por HPLC preparativa quiral; fase móvil: (A) 70-50 % de n-hexano (B) 30-50 % de IPA, columna: Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 μm, caudal: 8 ml/min. EM: EN⁺ 313,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 - 7,63 (m, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 3,73 - 3,77 (m, 1H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,52 - 3,56 (m, 1H), 3,05 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 2,99 (m, 1H), 2,46 - 2,47 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

- Ejemplo 83** (3S, 4S)-1-ciano-4-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



- 35 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 2** y 2-amino-5-metiltiazol. Purificación por HPLC preparativa quiral; fase móvil: (A) 70-50 % de n-hexano (B) 30-50 % de IPA, columna: Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 μm, caudal: 8 ml/min. EM: EN⁺ 251,17; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,20 (s, 1H), 7,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,74 (m, 1H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,47 - 3,52 (m, 1H), 3,03 - 3,07 (m, 1H), 2,87 - 2,95 (m, 1H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

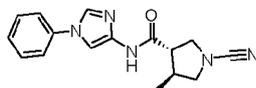
- Ejemplo 84** (±)-*trans*-N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-carboxamida



- 40

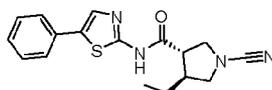
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 2** y el **Intermedio 10**. EM: EN⁺ 347,07; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,57 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 3,73 - 3,77 (m, 1H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,06 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 3,01 (m, 1H), 2,46 - 2,49 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 85 (±)-1-ciano-4-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida**



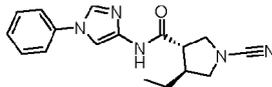
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 2** y 4-amino-1-fenilimidazol. EM: EN⁺ 296,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 3,67 - 3,72 (m, 1H), 3,60 - 3,64 (m, 1H), 3,45 - 3,50 (m, 1H), 3,01 - 3,06 (m, 1H), 2,85 - 2,91 (m, 1H), 2,40 - 2,45 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

Ejemplo 86 (±)-1-ciano-4-etil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



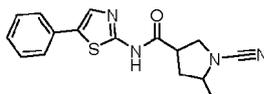
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 17** y 2-amino-5-feniltiazol. EM: EN⁺ 327,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,51 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 3,72 - 3,76 (m, 1H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,49 - 3,53 (m, 1H), 3,13 - 3,17 (m, 1H), 3,01 - 3,05 (m, 1H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 1,46 - 1,51 (m, 1H), 1,36 - 1,42 (m, 1H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 87 (±)-1-ciano-4-etil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



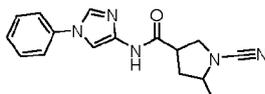
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 17** y 1-fenil-1H-imidazol-4-amina. EM: EN⁺ 310,13; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,74 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 3,63 - 3,70 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,07 - 3,12 (m, 1H), 2,91 - 2,97 (m, 1H), 2,30 - 2,35 (m, 1H), 1,44 - 1,49 (m, 1H), 1,29 - 1,38 (m, 1H), 0,86 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 88 1-ciano-5-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



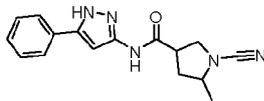
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método descrito en el documento WO2010059658) y 2-amino-5-feniltiazol. El compuesto era una mezcla de diastereómeros 86:14, los picos mencionados en la RMN posterior son únicamente para el diastereómero principal. EM: EN⁺ 313,13; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 - 7,63 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 3,61 - 3,72 (m, 3H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 2,34 - 2,43 (m, 1H), 1,63 - 1,72 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,10 Hz, 3H).

Ejemplo 89 1-ciano-5-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



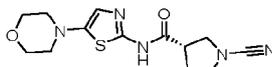
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 1** usando ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método descrito en el documento WO2010059658) y 4-amino-1-fenilimidazol. El compuesto era una mezcla de diastereómeros 89:11, los picos mencionados en la RMN posterior son únicamente para el diastereómero principal. EM: EN⁺ 296,10; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,73 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 3,54 - 3,71 (m, 3H), 3,23 - 3,33 (m, 1H), 2,28 - 2,32 (m, 1H), 1,59 - 1,67 (m, 1H), 1,20 - 1,27 (m, 3H).

Ejemplo 90 1-ciano-5-metil-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida



5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método descrito en el documento WO2010059658) y 5-amino-3-fenilpirazol. El compuesto era una mezcla de diastereómeros 88:12, los picos mencionados en la RMN posterior son únicamente para el diastereómero principal. EM: EN⁺ 296,08; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s a, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,70 - 7,72 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 6,88 (s a, 1H), 3,54 - 3,73 (m, 3H), 3,20 - 3,32 (m, 1H), 2,29 - 2,37 (m, 1H), 1,60 - 1,68 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,40 Hz, 3H).

Ejemplo 91 (S)-1-ciano-N-(5-morfolinotiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 3)



10 **Etapas a.** A una solución de morfolina (11,17 mmol) en MeCN (15 ml) se añadió Cs₂CO₃ (16,75 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió 5-bromotiazol-2-amina (5,58 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en DCM), produciendo 5-morfolinotiazol-2-amina (1,83 mmol). EM: EN⁺ 186,05; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,49 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,64 - 3,67 (m, 4H), 2,79 - 2,80 (m, 4H). **Etapas b-d.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 308,33; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,97 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,70 - 3,73 (m, 4H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 3H), 3,24 - 3,33 (m, 1H), 2,97 - 3,00 (m, 4H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 1,97 - 2,10 (m, 1H).

15

20

Los compuestos de la Tabla 3 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando ácido 1-BOC-pirrolidin-3-carboxílico.

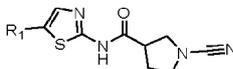
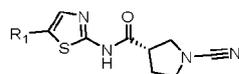


Tabla 3

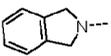
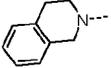
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
92		1-ciano-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	109-01-3	11,93 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 3H), 3,24 - 3,27 (m, 1H), 2,95 - 3,00 (m, 4H), 2,41 - 2,46 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,13 - 2,18 (m, 1H), 2,01 - 2,04 (m, 1H)	EN ⁻ 319,15
93		N-(5-(2-(acetamidometil)piperidin-1-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	98998-26-6	11,93 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 3H), 3,13 - 3,28 (m, 4H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,13 - 2,17 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,46 - 1,62 (m, 6H)	EN ⁺ 377,49

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
94		<i>1-ciano-N-(5-(metil(fenil)amino)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	100-61-8	12,23 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 3H), 6,82 - 6,93 (m, 3H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 3,38 - 3,47 (m, 2H), 3,28 - 3,31 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 2,01 - 2,05 (m, 1H)	EN ⁺ 328,28
95		<i>1-ciano-N-(5-(indolin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	496-15-1	12,18 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,47 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 8,54 Hz, 2H), 3,59 - 3,65 (m, 1H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,27 - 3,33 (m, 1H), 3,16 (t, J = 8,54 Hz, 2H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H)	EN ⁺ 340,18

Los compuestos de la Tabla 4 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico.

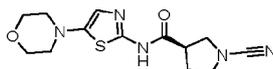


5 Tabla 4

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
96		<i>(S)-1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	110-89-4	11,90 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,47 - 3,51 (m, 1H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 1H), 2,95 - 3,00 (m, 4H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 1,97 - 2,07 (m, 1H), 1,59 - 1,65 (m, 4H), 1,46 - 1,54 (m, 2H)	EN ⁺ 306,27
97		<i>(S)-1-ciano-N-(5-(isoindolin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	496-12-8	11,93 (s, 1H), 7,37 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,53 (s, 4H), 3,58 - 3,64 (m, 1H), 3,38 - 3,53 (m, 3H), 3,24 - 3,30 (m, 1H), 2,14 - 2,19 (m, 1H), 2,01 - 2,09 (m, 1H)	EN ⁺ 340,10
98		<i>(S)-1-ciano-N-(5-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida</i>	91-21-4	11,97 (s, 1H), 7,17 - 7,30 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,37 - 3,52 (m, 5H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 2,90 - 2,95 (m, 2H), 2,13 - 2,20 (m, 1H), 2,00 - 2,05 (m, 1H)	EN ⁺ 354,15

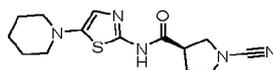
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
99		(S)-1-ciano-N-(5-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	84025-81-0	11,85 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,57 - 3,62 (m, 1H), 3,45 - 3,53 (m, 3H), 3,36 - 3,45 (m, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 6H), 2,97 - 2,99 (m, 1H), 2,13 - 2,16 (m, 1H), 1,84 - 2,05 (m, 5H)	EN+ 336,15
100		(S)-1-ciano-N-(5-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	63126-47-6	11,71 (s a, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,69 - 3,80 (m, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,43 - 3,57 (m, 3H), 3,33 - 3,40 (m, 4H), 3,20 - 3,23 (m, 1H), 3,05 - 3,17 (m, 1H), 2,24 - 2,33 (m, 2H), 1,98 - 2,10 (m, 4H)	EN+ 336,78
101		(S)-1-ciano-N-(5-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	34376-54-0	11,99 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,57 - 3,62 (m, 1H), 3,39 - 3,52 (m, 3H), 3,21 - 3,33 (m, 7H), 2,51 - 2,56 (m, 2H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 1H)	EN+ 335,33

Ejemplo 102 (R)-1-ciano-N-(5-morfolinotiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



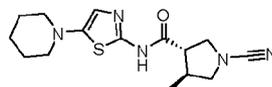
- 5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando morfolina y ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN+ 308,33; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,97 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,70 - 3,73 (m, 4H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 3H), 3,24 - 3,33 (m, 1H), 2,97 - 3,00 (m, 4H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 1,97 - 2,10 (m, 1H).

Ejemplo 103 (R)-1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



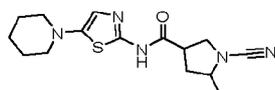
- 10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando piperidina y ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN+ 305,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,89 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 3H), 3,23 - 3,34 (m, 1H), 2,95 - 3,00 (m, 4H), 2,09 - 2,21 (m, 1H), 1,97 - 2,08 (m, 1H), 1,57 - 1,69 (m, 4H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 104 (±)-trans-1-ciano-4-metil-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



- 15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando piperidina y el **Intermedio 2**. EM: EN+ 320,21; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,99 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,67 - 3,72 (m, 1H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,45 - 3,49 (m, 1H), 3,02 - 3,06 (m, 1H), 2,96 - 3,00 (m, 4H), 2,84 - 2,90 (m, 1H), 2,40 - 2,46 (m, 1H), 1,59 - 1,64 (m, 4H), 1,49 - 1,52 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

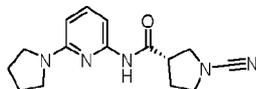
- 20 Ejemplo 105 1-ciano-5-metil-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando piperidina y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método descrito en el documento WO2010059658). EM: EN+ 320,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,89 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,67 - 3,71 (m,

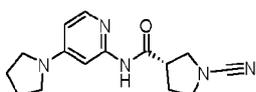
1H), 3,54 - 3,63 (m, 2H), 3,23 - 3,32 (m, 1H), 2,95 - 3,00 (m, 4H), 2,29 - 2,35 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 5H), 1,49 - 1,52 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,10 Hz, 3H).

Ejemplo 106 (S)-1-ciano-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



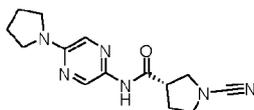
- 5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando 2-amino-6-bromopiridina, pirrolidina y ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 286,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,07 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 3,56 - 3,62 (m, 1H), 3,42 - 3,48 (m, 2H), 3,31 - 3,41 (m, 6H), 2,10 - 2,19 (m, 1H), 1,98 - 2,06 (m, 1H), 1,90 - 1,97 (m, 4H).

Ejemplo 107 (S)-1-ciano-N-(4-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



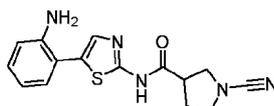
- 10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando 2-amino-4-bromopiridina, pirrolidina y ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 286,33; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,27 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 3,59 - 3,77 (m, 3H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 4H), 3,23 - 3,26 (m, 1H), 2,24 - 2,33 (m, 2H), 2,06 - 2,11 (m, 4H).

- 15 Ejemplo 108 (S)-1-ciano-N-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



- 20 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 91** usando 2-amino-5-bromopirazina, pirrolidina y ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 287,48; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,42 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 3,56 - 3,65 (m, 1H), 3,45 - 3,52 (m, 2H), 3,40 - 3,43 (m, 5H), 3,25 - 3,29 (m, 1H), 2,13 - 2,16 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,96 (m, 4H).

Ejemplo 109 N-(5-(2-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida (Preparado de acuerdo con el Esquema 4)



- 25 **Etapa a.** Una solución de 5-bromotiazol-2-amina (39,3 mmol) y ácido BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (32,5 mmol) en THF (50 ml) se agitó a ta durante 5 min. Se añadieron T3P (50 % en EtOAc) (65,1 mmol) y TEA (97,6 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 45-50 % en hexano), produciendo 3-((5-bromotiazol-2-il)carbamoil)-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,88 mmol). EM: EN⁺ 376,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,54 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,50 - 3,54 (m, 1H), 3,36 - 3,40 (m, 2H), 3,24 - 3,34 (m, 2H), 2,12 - 2,15 (m, 1H), 2,00 - 2,05 (m, 1H), 1,4 (s, 9H).

- 30 **Etapa b.** Una solución de 3-((5-bromotiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,26 mmol) y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,26 mmol) en 1,4-dioxano: agua (1:1, 1 ml) se agitó a ta en un tubo de vidrio durante 5 min. Se añadió Na₂CO₃ (1,06 mmol) a la mezcla de reacción y se desgasificó durante 30 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,026 mol) y el tubo de vidrio se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C (temperatura externa) durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 45-50 % en hexano), produciendo 3-((5-(2-aminofenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (cuantitativo). EM: EN⁺ 389,30

- 40 **Etapa c.** A una solución de 3-((5-(2-aminofenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,38 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,54 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico

(10 ml), produciendo hidrocloreto de N-(5-(2-aminofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,34 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 289,23

5 **Etapa d.** A una solución de hidrocloreto de N-(5-(2-aminofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,34 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TEA (1,38 mmol) y bromuro de cianógeno (0,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3-4 % en DCM), produciendo el compuesto del título (0,05 mmol). EM: EN⁺ 314,16; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 7,63, 1,52 Hz, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 1H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,59 - 6,64 (m, 1H), 5,09 (s a, 2H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,52 - 3,56 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 3,33 - 3,38 (m, 1H), 2,18 - 2,22 (m, 1H), 2,04 - 2,09 (m, 1H).

10

Los compuestos de la Tabla 5 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido 1-BOC-pirrolidin-3-carboxílico.

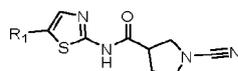
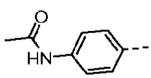
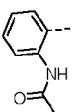
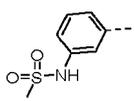
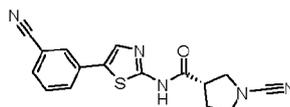


Tabla 5

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de ácido borónico o éster boronato	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
110		<i>N</i> -(5-(3-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	30418-59-8	12,36 (s a, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,05 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 6,73 - 6,80 (m, 2H), 6,47 - 6,54 (m, 1H), 5,24 (s a, 2H), 3,59 - 3,67 (m, 1H), 3,52 - 3,59 (m, 1H), 3,37 - 3,52 (m, 3H), 2,14 - 2,26 (m, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H)	EN ⁺ 313,89
111		<i>N</i> -(5-(4-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	214360-73-3	12,23 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 5,33 (s a, 2H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,57 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,28 - 3,37 (m, 1H), 2,18 - 2,21 (m, 1H), 2,05 - 2,10 (m, 1H)	EN ⁺ 313,95
112		1-ciano-N-(5-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	1692-25-7	12,53 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,73, 1,68 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 2,44, 1,53 Hz, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 3,60 - 3,68 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,34 - 3,31 (m, 1H), 2,16 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 2,13 (m, 1H)	EN ⁺ 299,96

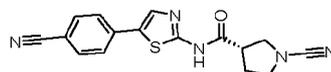
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de ácido borónico o éster boronato	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	EM
113		<i>(E)</i> -1-ciano- <i>N</i> -(5-(2-ciclopropilvinil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	903510-64-5	12,26 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 15,57 Hz, 1H), 5,50 (dd, <i>J</i> = 15,41, 9,00 Hz, 1H), 3,38 - 3,68 (m, 5H), 2,15 - 2,20 (m, 1H), 2,01 - 2,08 (m, 1H), 1,44 - 1,61 (m, 1H), 0,71 - 0,82 (m, 2H), 0,48 - 0,49 (m, 2H)	EN ⁺ 289,18
114		<i>N</i> -(5-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	101251-09-6	12,38 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 2H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,52 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 2,16 - 2,24 (m, 1H), 1,97 - 2,12 (m, 4H)	EN ⁺ 355,89
115		<i>N</i> -(5-(2-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	169760-16-1	12,38 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 3H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,53 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,47 (m, 2H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 2,17 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 2,12 (m, 1H), 2,02 (s, 3H)	EN ⁺ 356,23
116		1-ciano- <i>N</i> -(5-(3-(metilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	148355-75-3	12,46 (s a, 1H), 9,88 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 3H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,53 - 3,58 (m, 1H), 3,37 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,38 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 2,03 - 2,14 (m, 1H)	EN ⁺ 391,79

Ejemplo 117 (*S*)-1-ciano-*N*-(5-(3-cianofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



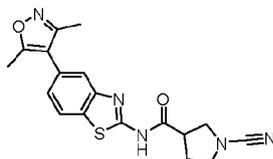
5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y ácido 3-cianofenilborónico en la etapa b. EM: EN⁺ 324,33; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 8,12 - 8,22 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 3,50 - 3,57 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 3H), 2,16 - 2,30 (m, 1H), 2,00 - 2,15 (m, 1H).

Ejemplo 118 (*S*)-1-ciano-*N*-(5-(4-cianofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y ácido 4-cianofenilborónico. EM: EN⁺ 324,48; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 2H), 7,81 - 7,84 (m, 2H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,54 - 3,59 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,36 - 3,40 (m, 1H), 2,17 - 2,23 (m, 1H), 2,06 - 2,13 (m, 1H).

5 Ejemplo 119 1-ciano-N-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando 2-amino-5-bromobenzotiazol en la etapa a y ácido 3,5-dimetilisoaxazol-4-borónico en la etapa b. EM: EN⁺ 367,92; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,61 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H), 3,53 - 3,72 (m, 2H), 3,39 - 3,49 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,21 - 2,27 (m, 4H), 2,05 - 2,19 (m, 1H).

Los compuestos de la Tabla 6 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y 2-amino-6-bromobenzotiazol.

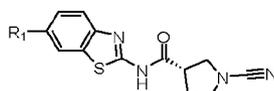
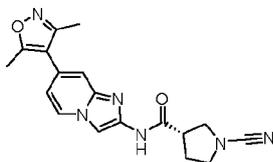


Tabla 6

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de ácido borónico o éster boronato	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm	EM
120		(S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	16114-47-9	12,65 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 1,53 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,00, 2,00 Hz, 1H), 3,55 - 3,70 (m, 2H), 3,39 - 3,51 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,20 - 2,26 (m, 4H), 2,02 - 2,16 (m, 1H)	EN ⁺ 368,23
121		(S)-1-ciano-N-(6-(4-metoxifenil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	5720-07-0	12,60 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 1H), 7,67 - 7,71 (m, 3H), 7,05 - 7,06 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,60 - 3,68 (m, 2H), 3,34 - 3,48 (m, 3H), 2,20 - 2,27 (m, 1H), 2,09 - 2,14 (m, 1H)	EN ⁺ 379,58
122		(S)-1-ciano-N-(6-fenilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	98-80-6	12,62 (s a, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 1,22 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,76 (m, 3H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,37 - 7,39 (m, 1H), 3,64 - 3,68 (m, 1H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,34 - 3,50 (m, 3H), 2,22 - 2,27 (m, 1H), 2,09 - 2,15 (m, 1H)	EN ⁺ 349,38
123		(S)-1-ciano-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	847818-74-0	12,68 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 1,83 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,24, 1,83 Hz, 1H), 7,49 (d,	EN ⁺ 353,07

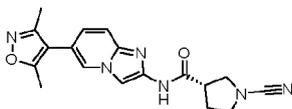
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de ácido borónico o éster boronato	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm	EM
				J = 1,83 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,64 -3,69 (m, 1H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,34 - 3,52 (m, 3H), 2,21 - 2,29 (m, 1H), 2,10 - 2,16 (m, 1H)	
124		(S)-1-ciano-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	761446-44-0	12,55 (s, 1H), 8,17 - 8,19 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,51 - 3,60 (m, 1H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 3,38 - 3,41 (m, 1H), 2,19 - 2,26 (m, 1H), 2,08 - 2,15 (m, 1H)	EN ⁺ 353,00
125		(S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	1162262-39-6	12,55 (s, 1H), 12,31 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 2H), 3,35 - 3,47 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,15 - 2,21 (m, 1H), 2,07 - 2,13 (m, 1H)	EN ⁺ 366,94
126		(S)-1-ciano-N-(6-(5-metilisoxazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	1346808-41-0	12,63 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,2 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,57 - 3,68 (m, 2H), 3,36 - 3,50 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 2,09 - 2,14 (m, 1H)	EN ⁺ 354,53

Ejemplo 127 (S)-1-ciano-N-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



- 5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico, 2-amino-7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (preparada de acuerdo con el método descrito en el documento WO2005089763) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico. EM: EN⁺ 351,08; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,94 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 7,02, 1,83 Hz, 1H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,44 - 3,54 (m, 2H), 3,40 - 3,43 (m, 1H), 3,30 - 3,33 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,05 - 2,10 (m, 1H).

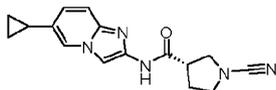
- 10 Ejemplo 128 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico, 2-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (preparada de acuerdo con el método

descrito en el documento WO2012174312) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico. EM: EN⁺ 351,09; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,00 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,16, 1,53 Hz, 1H), 3,49 - 3,52 (m, 1H), 3,44 - 3,48 (m, 1H), 3,38 - 3,42 (m, 2H), 3,28 - 3,31 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 - 2,22 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H).

- 5 Ejemplo 129 (S)-1-ciano-N-(6-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 4)



- 10 **Etapas b.** Una solución de (S)-3-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,98 mmol) [preparado usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y 2-amino-7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (preparada de acuerdo con el método descrito en el documento WO2005089763) en la etapa a] y ciclopropil trifluoroborato potásico (1,96 mmol) en tolueno: agua (8:1, 9 ml) se mezcló en un tubo de vidrio. Se añadió K₃PO₄ (1,96 mmol) a la mezcla de reacción a ta y se desgasificó durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,098 mmol) a la mezcla de reacción a ta y el tubo de vidrio se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 4 % en DCM), produciendo (S)-3-((6-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,45 mmol). EM: EN⁺ 371,5

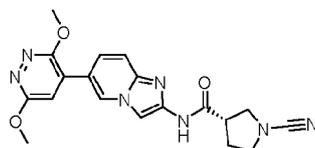
- 20 **Etapas c-d.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109**, etapas c y d. EM: EN⁺ 296,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,87 (s, 1H), 8,37 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,61 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,26 - 3,34 (m, 2H), 2,13 - 2,19 (m, 1H), 2,01 - 2,08 (m, 1H), 1,90 - 1,94 (m, 1H), 0,88 - 0,95 (m, 2H), 0,66 - 0,70 (m, 2H).

Ejemplo 130 1-ciano-N-(6-ciclopropilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 129** usando 2-amino-6-bromobenzotiazol y ciclopropiltrifluoroborato potásico. EM: EN⁺ 312,90; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,40, 1,60 Hz, 1H), 3,70 - 3,74 (m, 2H), 3,50 - 3,64 (m, 3H), 2,18 - 2,39 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 1H), 0,97 - 1,06 (m, 2H), 0,71 - 0,78 (m, 2H).

- 30 Ejemplo 131 (S)-1-ciano-N-(5-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 4)

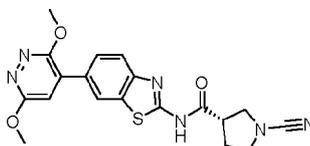


- 35 **Etapas b.** Una solución de (3S)-3-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,61 mmol) [preparada usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y 2-amino-7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (preparada de acuerdo con el método descrito en el documento WO2005089763) en la etapa a] y ácido 3,6-dimetoxipiridazin-4-borónico (1,22 mmol) en 1,4-dioxano: agua (4:1, 5 ml) se agitó a ta en un tubo de vidrio durante 5 min. Se añadió CsF (1,83 mmol) a la mezcla de reacción a ta y se desgasificó durante 30 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,06 mol) a la mezcla de reacción a ta y el tubo de vidrio se cerró herméticamente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM al 100 %), produciendo (S)-3-((6-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,44 mmol). EM: EN⁺ 469,91. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,94 (s a, 1H) 9,01 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,51 - 3,53 (m, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 2,09 - 2,11 (m, 1H), 2,03 - 2,04 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapas c-d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109**, etapas c y d. EM: EN⁺ 394,11; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,01 (s, 1H), 9,02

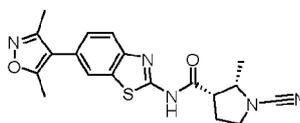
(s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,46 - 3,54 (m, 2H), 3,40 - 3,44 (m, 2H), 2,14 - 2,21 (m, 1H), 1,99 - 2,10 (m, 1H).

Ejemplo 132 (S)-1-ciano-N-(6-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



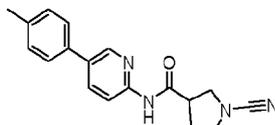
- 5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 131** usando 2-amino-5-bromobenzotiazol y ácido 3,6-dimetoxipiridazin-4-borónico. EM: EN⁺ 411,06; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,69 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,57 - 3,68 (m, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 3H), 2,19 - 2,33 (m, 1H), 2,07 - 2,16 (m, 1H).

Ejemplo 133 (2S,3S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-3-carboxamida



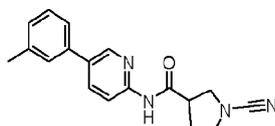
- 10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando el **Intermedio 1**, 2-amino-6-bromobenzotiazol y ácido 3,5-dimetilisoazol-4-borónico. Purificación por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 100 % de n-hexano (B) IPA al 50%/MeOH, columna: YMC PACKSIL, 250 x 20 mm, 5 μm, caudal: 15 ml/min. EM: EN⁺ 382,10; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,01 - 4,06 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 2,14 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,71 Hz, 3H).
- 15

Ejemplo 134 1-ciano-N-(5-(p-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



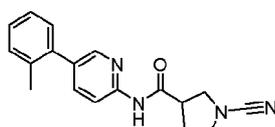
- 20 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando 2-amino-5-bromo-piridina y ácido 4-metilfenilborónico. EM: EN⁺ 307,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 - 8,20 (m, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,38 - 3,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H).

Ejemplo 135 1-ciano-N-(5-(m-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



- 25 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando 2-amino-5-bromo-piridina y ácido 3-metilfenilborónico. EM: EN⁺ 307,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,84 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 2,44, 0,61 Hz, 1H), 8,14 - 8,20 (m, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,38 - 3,55 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,16 - 2,21 (m, 1H), 2,02 - 2,12 (m, 1H).

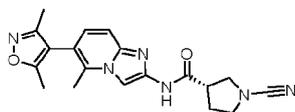
Ejemplo 136 1-ciano-N-(5-(o-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



- 30 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando 2-amino-5-bromo-piridina y ácido 2-metilfenilborónico. EM: EN⁺ 307,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 3,59 - 3,67 (m, 1H),

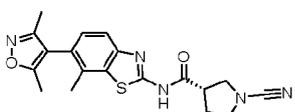
3,36 - 3,56 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H).

Ejemplo 137 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico, el **Intermedio 16** y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico. EM: EN+ 365,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (d, J = 9,2, 1H), 7,15 (d, J = 9,2, 1H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,42 - 3,54 (m, 3H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 - 2,23 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 138 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 5)



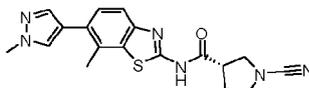
10 **Etap a.** Una solución el **Intermedio 15** (1,23 mmol) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (2,46 mmol) en etanol: tolueno: agua (1:2:1, 10 ml) se agitó a ta en un tubo de vidrio durante 5 min. Se añadió Na₂CO₃ (2,46 mmol) a la mezcla de reacción y se purgó usando nitrógeno durante 20 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,12 mmol) a la mezcla de reacción y el tubo de vidrio se cerró herméticamente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C (temperatura externa) durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40 % en hexano), produciendo una mezcla 75:25 de 6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-metil-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-metil-1,3-benzotiazol-2-amina (0,54 mmol). EM: EN+ 260,33.

15 **Etap b.** A una solución de ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (0,97 mmol) y DIPEA (1,62 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HBTU (1,2 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Una solución de mezcla 75:25 de 6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-metil-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-metil-1,3-benzotiazol-2-amina (0,81 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se basificó usando NaHCO₃ sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 38 % en hexano), produciendo una mezcla 80:20 de (S)-3-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y (S)-3-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,24 mmol). EM: EN+ 456,91.

20 **Etap c.** A una solución de una mezcla 80:20 de (S)-3-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y (S)-3-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,43 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente usando DCM para producir una mezcla 80:20 de (S)-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida y sal TFA de (S)-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 357,48.

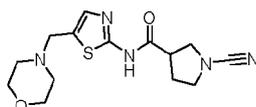
25 **Etap d.** A una solución de una mezcla 80:20 de (S)-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida y sal TFA de (S)-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,71 mmol) en THF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (7,1 mmol) a ta. Se añadió bromuro de cianógeno (0,56 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 72 % en hexano), produciendo una mezcla 70:30 de (3S)-1-ciano-N-[6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-metil-1,3-benzotiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida y (3S)-1-ciano-N-[6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-metil-1,3-benzotiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida (0,17 mmol). Los regioisómeros se separaron por HPLC preparativa quiral; fase móvil: (A) 75-70 % de NH₄OAc ac. 10 mM (B) 25-30 % de MeCN, columna: Sunfire C18, 250 x 19 mm, 5 μm, caudal: 19 ml/min, produciendo el compuesto del título (0,057 mmol). EM: EN+ 382,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 (s a, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,57 - 3,66 (m, 2H), 3,42 - 3,47 (m, 2H), 3,32 - 3,36 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 2,13 (m, 1H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 139 (S)-1-ciano-N-(7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 138** usando pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico. EM: EN⁺ 366,3; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,56 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63- 3,68 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,37 - 3,42 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21 - 2,28 (m, 1H), 2,07 - 2,19 (m, 1H).

Ejemplo 140 1-ciano-N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 6)



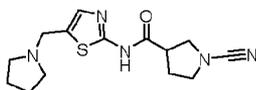
Etap a. Una solución de 2-amino-5-formiltiazol (15,6 mmol), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (19,5 mmol) y HOAt (18,7 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a ta durante 5 min. Se añadieron DIPEA (21,8 mmol) y EDC.HCl (18,7 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h más a ta. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60 % en hexano), produciendo 3-((5-formiltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,6 mmol). EM: EN⁺ 326,20; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,91 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 3,63 - 4,02 (m, 1H), 3,27 - 3,36 (m, 4H), 2,11 - 2,22 (m, 1H), 1,99 - 2,10 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etap b. A una solución de 3-((5-formiltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (1,5 mmol) y morfolina (0,8 mmol) en DCE (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (E5 mmol) a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25 % en hexano), produciendo 3-((5-(morfolinometil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 mmol). EM: EN⁺ 397,33; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,49 - 3,62 (m, 6H), 3,35 - 3,39 (s, 3H), 3,19 - 3,31 (m, 2H), 2,31 - 2,37 (m, 4H), 2,05 - 2,15 (m, 1H), 1,92- 2,01 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Etap c. A una solución de 3-((5-(morfolinometil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 min. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente usando DCM, produciendo sal TFA de N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (1,0 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

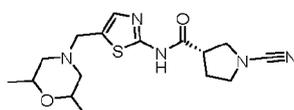
Etap d. A una solución de sal TFA de N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (1,0 mmol) en THF (4 ml) se añadió K₂CO₃ (3,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió bromuro de cianógeno (1,1 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 7-8 % en DCM), produciendo el compuesto del título (0,08 mmol). EM: EN⁺ 322,23, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,20 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 3H), 3,46 - 3,60 (m, 4H), 3,40 - 3,44 (m, 2H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 2,30 - 2,48 (m, 4H), 2,15 - 2,18 (m, 1H), 2,02- 2,07 (m, 1H).

Ejemplo 141 1-ciano-N-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



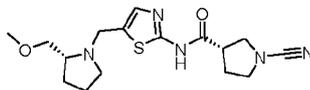
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 140** usando pirrolidina. EM: EN⁺ 306,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,29 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,49 - 3,53 (m, 1H), 3,40 - 3,46 (m, 2H), 3,29 - 3,34 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,12 - 2,23 (m, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,69 (m, 4H).

Ejemplo 142 (3S)-1-ciano-N-(5-((2,6-dimetilmorfolino)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



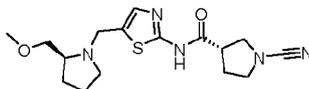
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 140**, usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y 2,6-dimetil-morfolina. EM: EN⁺ 350,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,22 (s a, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,28 - 3,55 (m, 5H), 2,67 - 2,70 (m, 2H), 2,11 - 2,27 (m, 1H), 2,05 - 2,07 (m, 1H), 1,64 (t, *J* = 10,84 Hz, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,41 Hz, 6H).

5 Ejemplo 143 (S)-1-ciano-N-(5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



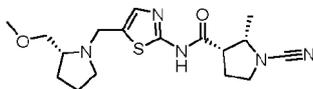
10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 140** usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y (R)-2-(metoximetil)pirrolidina. EM: EN⁺ 349,98; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,19 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,04 Hz, 1H), 3,50 - 3,67 (m, 2H), 3,42 - 3,46 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 3,31 (m, 6H), 2,73 - 2,89 (m, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,09 - 2,27 (m, 2H), 1,97-2,10 (m, 1H), 1,77 - 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,68 (m, 2H), 1,48 (m, 1H).

Ejemplo 144 (S)-1-ciano-N-(5-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 140** usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico y (S)-2-(metoximetil)pirrolidina. EM: EN⁺ 349,98; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,19 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,04 Hz, 1H), 3,59 - 3,68 (m, 2H), 3,49 - 3,53 (m, 1H), 3,37 - 3,47 (m, 3H), 3,20 - 3,31 (m, 5H), 2,73 - 2,89 (m, 1H), 2,60 - 2,75 (m, 1H), 2,08 - 2,27 (m, 2H), 1,99 - 2,08 (m, 1H), 1,75 - 1,87 (m, 1H), 1,54 - 1,71 (m, 2H), 1,45 - 1,48 (m, 1H).

20 Ejemplo 145 (2S,3S)-1-ciano-N-(5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 7)



25 **Etap a.** A una solución de 2-aminotiazol-5-carbaldehído (3,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió DMAP (5,85 mmol) y (BOC)₂O (5,85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40 % en hexano), produciendo (5-formiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,63 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 229,05.

30 **Etap a b.** A una solución de (5-formiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,19 mmol) y (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (4,83 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,28 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en HCl acuoso 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se descartó. La capa acuosa se basificó con Na₂CO₃ sólido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (R)-5-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,56 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 328,48; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,29 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,06 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,34 - 3,38 (m, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 3H), 3,19 - 3,22 (m, 1H), 2,82 - 2,86 (m, 1H), 2,67 - 2,70 (m, 1H), 2,18 - 2,24 (m, 1H), 1,77 - 1,85 (m, 1H), 1,57 - 1,63 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

40 **Etap a c.** A una solución de (R)-5-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,56 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (2,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (R)-5-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-amina (cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 228,04.

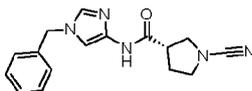
45 **Etap a d.** A una solución de ácido (2S,3S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-3-carboxílico (1,74 mmol) en THF (6 ml) se añadió T3P (50 % en EtOAc) (5,24 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron (R)-5-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-amina (1,57 mmol) y DIPEA (5,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en NaHCO₃ saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y

se concentró a presión reducida, produciendo (2S,3S)-3-((5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,52 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 439,25; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,09 (s a, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,18 - 4,22 (m, 1H), 4,08 - 4,11 (m, 1H), 3,63 - 3,66 (m, 1H), 3,34 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,16 - 3,22 (m, 3H), 2,81 - 2,93 (m, 1H), 2,67 - 2,69 (m, 1H), 2,19 - 2,25 (m, 2H), 1,90 - 1,93 (m, 1H), 1,80 - 1,85 (m, 1H), 1,58 - 1,63 (m, 2H), 1,47 - 1,50 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,90 (d, J = 5,2Hz, 3H).

Etapa e. A una solución de (2S,3S)-3-((5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,52 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (10 ml), produciendo sal TFA de (2S,3S)-N-(5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida (0,409 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 339,10.

Etapa f. A una solución de sal TFA de (2S,3S)-N-(5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida (0,409 mmol) en THF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (1,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,60 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml). Los precipitados sólidos resultantes se recogieron por filtración a presión reducida y se secaron, produciendo el compuesto del título (0,09 mmol). EM: EN⁺ 364,15; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,16 (s a, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,08 - 4,12 (m, 1H), 3,97 - 4,01 (m, 1H), 3,63 - 3,67 (m, 2H), 3,35 - 3,42 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,83 - 2,87 (m, 1H), 2,62 - 2,69 (m, 1H), 2,15 - 2,28 (m, 2H), 2,03 - 2,11 (m, 1H), 1,75 - 1,83 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,49 - 1,51 (m, 1H), 0,87 (d, J = 5,2Hz, 3H).

Ejemplo 146 (*S*)-N-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 8, etapas c, f, h, i, j)



Etapa c. A una solución de 4-nitro-1H-imidazol (4,42 mmol) en DMSO (5 ml) se añadieron microgránulos de KOH (6,6 mmol) a ta. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con bromuro de bencilo (5,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 1,5-2,5 % en DCM), produciendo 1-bencil-4-nitro-1H-imidazol (3,2 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 5H), 5,31 (s, 2H).

Etapa f. Una solución de 1-bencil-4-nitro-1H-imidazol (2,46 mmol) en MeOH: agua (1:1, 12 ml) se agitó a ta durante 5 min. Se añadieron polvo de Fe (12,3 mmol) y NH₄Cl (4,9 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (30 ml). La mezcla obtenida se filtró a través de Celite Hyflo y se lavó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 1-bencil-1H-imidazol-4-amina (1,4 mmol). Este material se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 174,24.

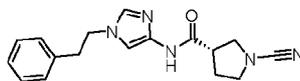
Etapa h. Una solución de 1-bencil-1H-imidazol-4-amina (1,4 mmol) y ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (1,4 mmol) en THF (3 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió T3P (50 % en EtOAc) (2,1 mmol) y TEA (4,3 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-3 % en DCM), produciendo (S)-3-((1-bencil-1H-imidazol-4-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,80 mmol). EM: EN⁺ 371,33

Etapa i. A una solución de (S)-3-((1-bencil-1H-imidazol-4-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,80 mmol) en DCM (6 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (10 ml), produciendo hidrocloreto de (S)-N-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,65 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 271,33.

Etapa j. A una solución de hidrocloreto de (S)-N-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,65 mmol) en DMF (4 ml) se añadió K₂CO₃ (1,95 mmol) y bromuro de cianógeno (0,78 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2,5-3,5 % en DCM), produciendo el compuesto del título (0,14 mmol). EM: EN⁺ 296,01; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,53 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 3H), 7,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,52 - 3,56 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 3H), 3,15 - 3,21

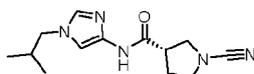
(m, 1H), 2,04 - 2,10 (m, 1H), 1,93 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 147 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-fenetil-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



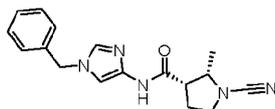
5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** usando (2-bromoetil)benceno en la etapa c. EM: EN⁺ 310,01; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,47 (s, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 4H), 7,19 - 7,23 (m, 3H), 4,16 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,36 - 3,48 (m, 3H), 3,15 - 3,23 (m, 1H), 3,01 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 1H), 1,97 - 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 148 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-isobutil-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** usando 1-bromo-2-metilpropano en la etapa c. EM: EN⁺ 262,04; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 3,54 - 3,58 (m, 1H), 3,36 - 3,49 (m, 3H), 3,17 - 3,21 (m, 1H), 2,05 - 2,15 (m, 1H), 1,92 - 2,04 (m, 2H), 0,82 (d, J = 6,71 Hz, 6H).

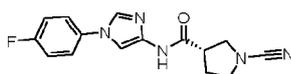
Ejemplo 149 (*2S, 3S*)-*N*-(1-bencil-1*H*-imidazol-4-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida



15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** usando bromuro de bencilo y el **Intermedio 1**. Purificación por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 100 % de n-hexano (B) IPA al 50 %/MeOH, columna: YMC PACKSIL, 250 x 20 mm, 5 μm, caudal: 20 ml/min. EM: EN⁺ 310,15; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,48 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,33 (m, 3H), 7,22 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,87 - 3,90 (m, 1H), 3,55 - 3,59 (m, 1H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 3,12 - 3,14 (m, 1H), 2,06 - 2,09 (m, 1H), 1,92 - 1,96 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,40 Hz, 3H).

20

Ejemplo 150 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 8, etapas a, b, g, h, i, j)



25 **Etap a.** Una solución de 4-nitro-1*H*-imidazol (8,84 mmol) en ácido acético (18 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota HNO₃ fumante (4,3 ml) a la mezcla de reacción. Después de que se completara la adición, se añadió gota a gota anhídrido acético (12 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó lentamente con una solución saturada de K₂CO₃ (50 ml) (**Proceso exotérmico**), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 1,4-dinitro-1*H*-imidazol (8,8 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

30

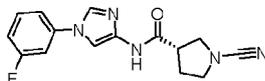
35 **Etap b.** A una solución de 1,4-dinitro-1*H*-imidazol (1,25 mmol) en MeOH: agua (1:1, 8 ml) se añadió 4-fluoroanilina (1,32 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Los precipitados sólidos resultantes se recogieron por filtración a presión reducida y se secaron, produciendo 1-(4-fluorofenil)-4-nitro-1*H*-imidazol (0,96 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 208,23.

40 **Etap g.** A una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-nitro-1*H*-imidazol (0,97 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,5 % p/p) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H₂ durante 2 h a ta. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y se concentró a presión reducida para producir 1-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-amina (0,90 mmol). Este material se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺: 177,96

Etap h-j. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** de acuerdo con las etapas h, i y j del Esquema 8. EM: EN⁺ 300,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,73 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 3H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 1H),

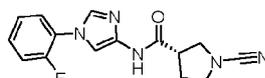
3,44 - 3,50 (m, 2H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 2,10 - 2,18 (m, 1H), 1,98 - 2,07 (m, 1H).

Ejemplo 151 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



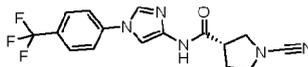
5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 3-fluoroanilina en la etapa b. EM: EN⁺ 300,28; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,37 - 3,51 (m, 3H), 3,23 - 3,34 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 152 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



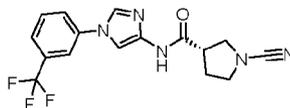
10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 2-fluoroanilina en la etapa b. EM: EN⁺ 300,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 - 7,65 (m, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,19 - 7,20 (m, 1H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,29 - 3,58 (m, 3H), 3,22 - 3,29 (m, 1H), 2,10 - 2,19 (m, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 153 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



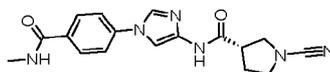
15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 4-(trifluorometil)anilina. EM: EN⁺ 350,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,77 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,92 (m, 5H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,50 (m, 3H), 3,22 - 3,50 (m, 1H), 2,11 - 2,19 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 154 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



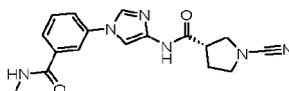
20 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 3-(trifluorometil)anilina. EM: EN⁺ 350,13; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 - 8,47 (m, 1H), 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,50 (m, 3H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 2,11 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 2,07 (m, 1H).

25 Ejemplo 155 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



30 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 4-amino-*N*-metilbenzamida. EM: EN⁺ 339,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,77 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 3,37 - 3,41 (m, 1H), 3,24 - 3,27 (m, 1H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,12 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 2,05 (m, 1H).

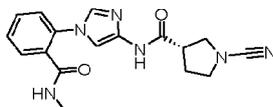
Ejemplo 156 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(3-(metilcarbamoil)fenil)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



35 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 3-amino-*N*-metilbenzamida. EM: EN⁺ 339,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 3H),

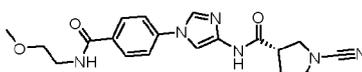
3,16 - 3,28 (m, 1H), 2,81 (d, 4,4 Hz, 3H), 2,13-2,18 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 1H).

Ejemplo 157 (S)-1-ciano-N-(1-(2-(metilcarbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



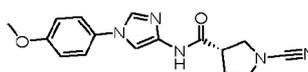
5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 2-amino-N-metilbenzamida. EM: EN⁺ 339,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (s, 1H), 8,36 - 8,39 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,55 - 7,59 (m, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 3H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,36 - 3,49 (m, 3H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 2,64 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,09 - 2,18 (m, 1H), 1,97 - 2,06 (m, 1H).

Ejemplo 158 (S)-1-ciano-N-(1-(4-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



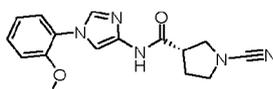
10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 4-amino-N-(2-metoxietil)benzamida. EM: EN⁺ 383,28; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,77 (s, 1H), 8,63 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 5H), 3,37 - 3,39 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 2,11 - 2,17 (m, 1H), 1,98 - 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 159 (S)-1-ciano-N-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



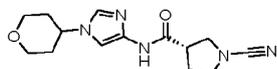
15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 4-metoxianilina. EM: EN⁺ 312,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57 - 3,62 (m, 1H), 3,44 - 3,48 (m, 2H), 3,37 - 3,42 (m, 1H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 2,11 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 2,04 (m, 1H).

20 Ejemplo 160 (S)-1-ciano-N-(1-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



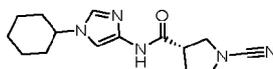
25 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 2-metoxianilina. EM: EN⁺ 312,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,68 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,07 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 2,09 - 2,17 (m, 1H), 1,99 - 2,06 (m, 1H).

Ejemplo 161 (S)-1-ciano-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



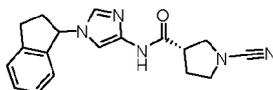
30 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 4-amino-tetrahidropirano. EM: EN⁺ 290,53; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,51 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 4,21 - 4,27 (m, 1H), 3,93 - 3,97 (m, 2H), 3,54 - 3,58 (m, 1H), 3,37 - 3,48 (m, 5H), 3,17 - 3,21 (m, 1H), 2,06 - 2,12 (m, 1H), 1,82 - 2,03 (m, 5H).

Ejemplo 162 (S)-1-ciano-N-(1-(ciclohexil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



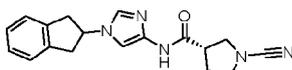
35 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando ciclohexilamina. EM: EN⁺ 288,15; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,51 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 1H), 3,54 - 3,58 (m, 1H), 3,36 - 3,48 (m, 3H), 3,17 - 3,21 (m, 1H), 2,08 - 2,12 (m, 1H), 1,93 - 2,01 (m, 3H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 1,56 - 1,66 (m, 4H), 1,31 - 1,41 (m, 2H).

Ejemplo 163 (S)-1-ciano-N-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



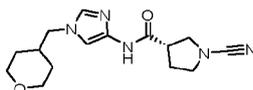
- 5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando (±)-1-aminoindano. EM: EN⁺ 322,58; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,54 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,51 - 3,56 (m, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 3H), 3,15 - 3,18 (m, 1H), 3,07 - 3,13 (m, 1H), 2,89 - 2,97 (m, 1H), 2,60 - 2,67 (m, 1H), 2,13 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 2,10 (m, 1H), 1,92 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo 164 (S)-1-ciano-N-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



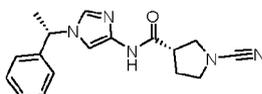
- 10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina. EM: EN⁺ 322,58; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,51 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 5,20, 3,20 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 5,20, 2,00 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 5,01 - 5,10 (m, 1H), 3,51 - 3,57 (m, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 5H), 3,08 - 3,18 (m, 3H), 2,05 - 2,10 (m, 1H), 1,93 - 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 165 (S)-1-ciano-N-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



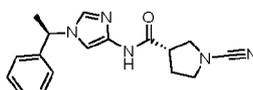
- 15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando 4-(aminometil)tetrahidropirano. EM: EN⁺ 304,25; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,81 - 3,83 (m, 4H), 3,54 - 3,58 (m, 1H), 3,43 - 3,46 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 4H), 2,08 - 2,11 (m, 1H), 1,96-2,01 (m, 1H), 1,89- 1,90 (m, 1H), 1,36 - 1,39 (m, 2H), 1,13 - 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 166 (S)-1-ciano-N-(1-((S)-1-feniletíl)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



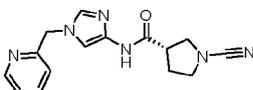
- 25 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando (S)-(-)-1-metilbencilamina en la etapa b. La etapa de reducción se realizó como se describe en el **Ejemplo 146** (Fe, NH₄Cl, MeOH, H₂O, 80 °C). EM: EN⁺ 310,10; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,54 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 5,47 (c, J = 6,91 Hz, 1H), 3,51 - 3,57 (m, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 3H), 3,13 - 3,21 (m, 1H), 2,04 - 2,13 (m, 1H), 1,92 - 2,02 (m, 1H), 1,77 (d, J = 7,01 Hz, 3H).

Ejemplo 167 (S)-1-ciano-N-(1-((R)-1-feniletíl)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



- 30 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando (R)-(-)-1-metil-bencilamina. EM: EN⁺ 310,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,54 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 5,47 (c, J = 6,91 Hz, 1H), 3,51 - 3,57 (m, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 3H), 3,13 - 3,21 (m, 1H), 2,04 - 2,13 (m, 1H), 1,92 - 2,02 (m, 1H), 1,77 (d, J = 7,01 Hz, 3H).

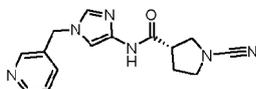
Ejemplo 168 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



- 35 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando hidrocloreto de 2-clorometilpiridina. La etapa de reducción se realizó como se describe en el **Ejemplo 146** (Pd al 10 %/C, MeOH, H₂, ta). EM: EN⁺

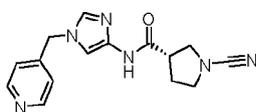
297,53; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,54 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 4,52, 1,12 Hz, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,59 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 3H), 3,15 - 3,22 (m, 1H), 2,05 - 2,13 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 1H).

Ejemplo 169 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



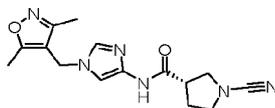
5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** usando hidrocloreuro de 3-clorometil)piridina. La etapa de reducción se realizó como se describe en el **Ejemplo 150** (Pd al 10 %/C, MeOH, H₂, ta). EM: EN⁺ 297,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,56 (s, 1H), 8,53 - 8,57 (m, 2H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,52 - 3,56 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 3H), 3,15 - 3,19 (m, 1H), 2,04 - 2,10 (m, 1H), 1,93 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 170 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



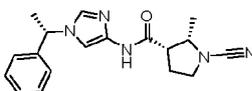
15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** usando hidrocloreuro de 4-clorometil)piridina. La etapa de reducción se realizó como se describe en el **Ejemplo 150** (Pd al 10 %/C, MeOH, H₂, ta). EM: EN⁺ 297,48; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,59 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 4,40, 1,60 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 4,36, 1,32 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,53 - 3,58 (m, 1H), 3,37 - 3,47 (m, 3H), 3,17 - 3,20 (m, 1H), 2,05 - 2,12 (m, 1H), 1,95 - 2,01 (m, 1H).

Ejemplo 171 (S)-1-ciano-N-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



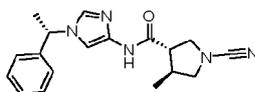
20 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** usando 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol. La etapa de reducción se realizó como se describe en el **Ejemplo 150** (Pd al 10 %/C, MeOH, H₂, ta). EM: EN⁺ 315,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,55 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 3H), 3,16 - 3,21 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,06 - 2,16 (m, 1H), 1,92 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 172 (2S, 3S)-1-ciano-2-metil-N-(1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



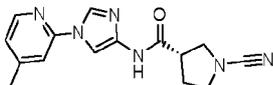
25 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando (S)-(-)-1-metil-bencilamina y el **Intermedio 1**. La etapa de reducción se realizó como se describe en el **Ejemplo 146** (Fe, NH₄Cl, MeOH, H₂O, 80 °C). EM: EN⁺ 324,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,47 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 - 7,63 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 5,47 - 5,48 (m, 1H), 3,86 - 3,90 (m, 1H), 3,55 - 3,62 (m, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,13 - 3,16 (m, 1H), 2,07 - 2,09 (m, 1H), 1,91 - 1,99 (m, 1H), 1,78 (d, J = 7,01 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,71 Hz, 3H).

Ejemplo 173 (3S, 4S)-1-ciano-4-metil-N-(1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



35 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150** usando (S)-(-)-1-metil-bencilamina y el **Intermedio 2**. La etapa de reducción se realizó como se describe en el **Ejemplo 146** (Fe, NH₄Cl, MeOH, H₂O, 80 °C). EM: EN⁺ 324,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,59 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,24 - 7,25 (m, 1H), 5,46 - 5,48 (m, 1H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 3,36 - 3,40 (m, 1H), 2,97 - 3,01 (m, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,33 - 2,38 (m, 1H), 1,78 (d, J = 7,02 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,10 Hz, 3H).

Ejemplo 174 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 8, etapas d, g, h, i, j)

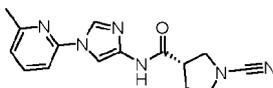


5 **Etapas d.** Una solución de 2-fluoro-4-metilpiridina (9,0 mmol), K₂CO₃ (27,0 mmol) y KI (9,0 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a ta durante 5 min. Se añadió 4-nitroimidazol (9,0 mmol) a la mezcla de reacción y después se calentó a 100 °C durante 72 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 90-100 % en hexano), produciendo 4-metil-2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)piridina (1,34 mmol). EM: EN⁺ 205,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

10 **Etapas g.** A una solución de 4-metil-2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)piridina (2,4 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,10 % p/p) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H₂ durante 2 h a ta. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y se concentró a presión reducida para producir 1-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-amina (2,4 mmol). EM: EN⁺ 175,1

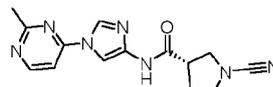
15 **Etapas h-j.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** de acuerdo con las etapas h, i y j del Esquema 8. EM: EN⁺ +297,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 3H), 3,24 - 3,27 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H).

20 Ejemplo 175 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



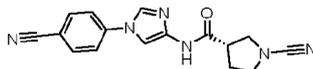
25 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 174** usando 2-fluoro-6-metilpiridina en la etapa d. EM: EN⁺ 297,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₅) δ ppm 10,76 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,94 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,23 - 3,27 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 176 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



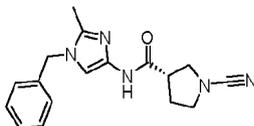
30 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 174** usando 4-cloro-2-metilpirimidina en la etapa d. EM: EN⁺ 297,98; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,87 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,80 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,49 Hz, 1H), 3,57 - 3,63 (m, 1H), 3,37 - 3,51 (m, 3H), 3,22 - 3,31 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,11 - 2,20 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 177 (*S*)-1-ciano-*N*-(1-(4-cianofenil)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



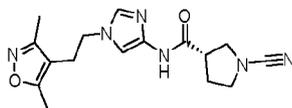
35 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 174** usando 4-fluorobenzonitrilo en la etapa d. EM: EN⁺ 307,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 2H), 7,88 - 7,93 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,37 - 3,54 (m, 3H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H).

Ejemplo 178 (*S*)-*N*-(1-bencil-2-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida



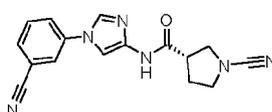
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 174** usando 2-metil-4(S)-nitroimidazol y cloruro de bencilo. EM: EN⁺ 310,47; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,43 (s, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,17 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,53 - 3,55 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 3H), 3,12 - 3,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,06 - 2,13 (m, 1H), 1,91 - 1,99 (m, 1H).

5 **Ejemplo 179** (S)-1-ciano-N-(1-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 174** usando 4-(2-cloro-etil)-3,5-dimetilisoxazol. EM: EN⁺ 329,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,47 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,0 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,55 - 3,59 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 3H), 3,15 - 3,22 (m, 1H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97 - 2,02 (m, 1H).

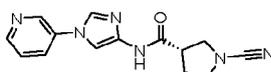
Ejemplo 180 (S)-1-ciano-N-(1-(3-cianofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 8, etapas d, f, h, i, j)



15 **Etapas f.** A una solución de 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il) benzonitrilo [preparado usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 174** usando 3-fluorobenzonitrilo en la etapa d] (0,65 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió polvo de Zn (1,96 mmol) y una solución saturada de NH₄Cl (0,5 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 3-(4-amino-1H-imidazol-1-il) benzonitrilo (0,46 mmol). Este material se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 185,29

20 **Etapas h-j.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** de acuerdo con las etapas h, i y j del Esquema 8. EM: EN⁺ 307,28; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 8,00 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1H), 3,58 - 3,61 (m, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 2H), 3,38 - 3,40 (m, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 1H), 1,97 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 181 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 8, etapas e, g, h, i, j)

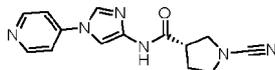


30 **Etapas e.** A una solución de 4-nitroimidazol (17,6 mmol), ácido piridin-3-borónico (35,3 mmol) y CuCl₂ en MeOH (40 ml) se añadió NaOH (35,3 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se purgó con una corriente lenta de gas de O₂ en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h mientras se continuaba el purgado lento de gas de O₂ a lo largo del tiempo de reacción. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y el purgado con gas de O₂ se retiró. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto obtenido se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piridina (3,89 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 191,1

35 **Etapas g.** A una solución de 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piridina (3,68 mmol) en MeOH: THF (1:1, 10 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,25 % p/p) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H₂ durante 2 h a ta. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y se concentró a presión reducida para producir 1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-amina (3,12 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

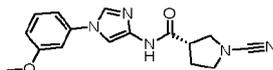
40 **Etapas h-j.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 146** de acuerdo con las etapas h, i y j del Esquema 8. EM: EN⁺ 283,48; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,58, 1,22 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 8,09 - 8,12 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 1H), 3,56 - 3,65 (m, 1H), 3,36 - 3,52 (m, 3H), 3,22 - 3,31 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H).

Ejemplo 182 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



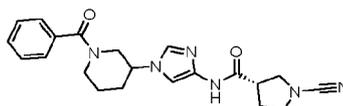
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 181** usando ácido piridin-4-borónico. EM: EN⁺ 283,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,83 (s, 1H), 8,63 - 8,65 (m, 2H), 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,77 (m, 2H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,42 - 3,51 (m, 2H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 3,21 - 3,31 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 1,99 -2,07 (m, 1H).

Ejemplo 183 (S)-1-ciano-N-(1-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 181** usando ácido 3-metoxi-fenilborónico. EM: EN⁺ 312,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,73 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,17 - 7,19 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 6,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 - 3,61 (m, 1H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 2,07 - 2,16 (m, 1H), 1,98 - 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 184 (3S)-N-(1-(1-benzoilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 9)



Etapa b. A una solución de 1,4-dinitro-1H-imidazol (15,82 mmol) [preparada usando un procedimiento descrito para el **Ejemplo 150** en la etapa a] en MeOH: agua (1:1, 40 ml) se añadió 1-BOC-3-aminopiperidina (15,82 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se sometió a evaporación a presión reducida para retirar la mayoría del MeOH. La mezcla obtenida se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60 % en hexano), produciendo 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,12 mmol). EM: EN⁺ 297,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 8,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,33 (m, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 1H), 3,71 - 3,76 (m, 1H), 2,91 - 2,98 (m, 1H), 2,07- 2,11 (m, 1H), 1,99 - 2,02 (m, 1H), 1,68 - 1,74 (m, 1H), 1,44 - 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

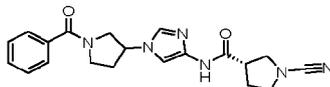
Etapa c. A una solución de 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,12 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TFA (10 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente usando DCM y se trituró adicionalmente con n-hexano para producir sal TFA de 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina (cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 197,10; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,35 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 8,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,4Hz, 1H), 4,51 - 4,59 (m, 1H), 3,59 - 3,62 (m, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 2,79 - 2,89 (m, 1H), 2,15 - 2,18 (m, 1H), 1,95 - 2,08 (m, 2H), 1,69 - 1,80 (m, 1H).

Etapa i. A una solución de ácido benzoico (2,04 mmol) y TEA (3,07 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió T3P (50 % en EtOAc) (4,5 mmol) a ta. Se añadió gota a gota una solución de sal TFA de 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina (1,63 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo [3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il](fenil)metanona (cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 301,38.

Etapa j. A una solución de [3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il](fenil)metanona (1,0 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,3 p/p) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H₂ durante 30 min a ta. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y se concentró a presión reducida para producir [3-(4-amino-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il](fenil)metanona (cuantitativo). Este material se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

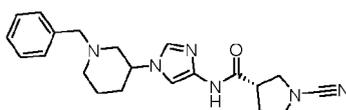
Etapas f-h. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 393,19; RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,58 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 5H), 7,24 (s a, 1H), 4,35 - 4,47 (m, 1H), 4,22 - 4,27 (m, 1H), 3,54 - 3,64 (m, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 3H), 3,19 - 3,30 (m, 2H), 2,89 - 2,98 (m, 1H), 1,90 - 2,2 (m, 4H), 1,45 - 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 185 (3S)-N-(1-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 184** usando 1-BOC-3-aminopirrolidina. EM: EN⁺ 379,58; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,58 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 4,88 - 4,93 (m, 1H), 4,79 - 4,83 (m, 1H), 3,95 - 3,99 (m, 1H), 3,84 - 3,89 (m, 1H), 3,69 - 3,72 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 3H), 3,42 - 3,46 (m, 2H), 3,17 - 3,22 (m, 2H), 2,13 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 2,10 (m, 1H).

Ejemplo 186 (3S)-N-(1-(1-bencilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 9)

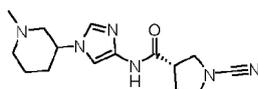


Etapas d. A una solución de sal TFA de 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina (preparada en el **Ejemplo 184**) (2,25 mmol) y K₂CO₃ (6,77 mmol) en THF (8 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,8 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 1-bencil-3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina (cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 287,43.

Etapas e. Una solución de 1-bencil-3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina (1,39 mmol) en THF: agua (1:1, 10 ml) se agitó a ta durante 5 min. Se añadieron polvo de Fe (13,98 mmol) y NH₄Cl (13,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se filtró a través de Celite Hyflo. El filtrado se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y la solución resultante se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin evaporación.

Etapas f-h. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 379,24; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,50 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 6H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 3,52 - 3,57 (m, 3H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 3,16 - 3,22 (m, 1H), 2,86 - 2,89 (m, 1H), 2,66 - 2,73 (m, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 2,11 - 2,17 (m, 2H), 1,93 - 2,07 (m, 2H), 1,60 - 1,68 (m, 2H), 1,54 - 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 187 (3S)-1-ciano-N-(1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 9)

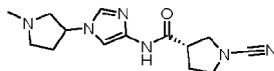


Etapas k. A una solución de sal TFA de 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina (preparada en el **Ejemplo 184**) (2,58 mmol) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (10 ml) en MeOH (20 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (3,87 mmol) a ta. Se añadió gota a gota ácido acético (6,19 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en agua (100 ml), se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 1-metil-3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina (cuantitativo). EM: EN⁺ 211,04; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,33 - 4,40 (m, 1H), 2,86 - 2,89 (m, 1H), 2,51 - 2,57 (m, 1H), 2,20 - 2,36 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 - 2,10 (m, 1H), 1,95 - 1,99 (m, 1H), 1,67 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,60 (m, 1H).

Etapas j. A una solución de 1-metil-3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina (1,90 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,25 p/p) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H₂ a ta durante 0,5 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y se concentró a presión reducida para producir 1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-amina (cuantitativo). Este material se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 378,98; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,46 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,10 - 4,21 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,18 - 3,38 (m, 4H), 3,07 - 3,19 (m, 1H), 2,80 - 2,91 (m, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 2,18 (m, 2H), 1,87 - 1,90 (m, 2H), 1,51 - 1,73 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

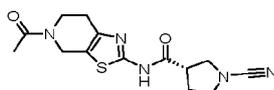
Etapas f-h. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 303,04; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,58 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,57 - 4,62 (m, 1H), 3,51 - 3,60 (m, 1H), 3,34 - 3,50 (m, 4H), 3,20 - 3,26 (m, 2H), 3,01 - 3,14 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,07 - 2,17 (m, 2H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 188 (3S)-1-ciano-N-(1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 187** usando 1-BOC-3-aminopirrolidina. EM: EN⁺ 289,18; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,52 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,71 - 4,82 (m, 1H), 3,54 - 3,58 (m, 1H), 3,42 - 3,46 (m, 2H), 3,17 - 3,22 (m, 1H), 2,87 - 2,88 (m, 1H), 2,67 - 2,70 (m, 1H), 2,52 - 2,61 (m, 1H), 2,33 - 2,41 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 2,12 (m, 1H), 1,96 - 2,02 (m, 1H), 1,82 - 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 189 (S)-N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 10)

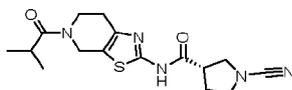


Etap a. A una solución del **Intermedio 14** (0,7 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TEA (1,42 mmol) y cloruro de acetilo (0,85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en DCM), produciendo el (S)-3-((5-acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 mmol). EM: EN⁺ +395,60.

Etap f. Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) a (S)-3-((5-acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituroó con éter dietílico (10 ml), produciendo (S)-N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c] piridin-2-il) pirrolidin-3-carboxamida (0,49 mmol). El material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 295,28.

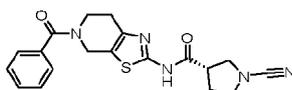
Etap g. A una solución de (S)-N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il) pirrolidin-3-carboxamida (0,5 mmol) en CHCl₃ (5 ml) se añadió DIPEA (1,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en DCM). El material obtenido después de cromatografía se purificó adicionalmente con éter dietílico (5 ml), produciendo el compuesto del título (0,13 mmol). EM: EN⁺ 320,3; RMN (ejecutada a 80 °C, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,99 (s a, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,72 - 3,85 (m, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 2H), 3,28 - 3,37 (m, 1H), 2,60 - 2,80 (m, 2H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 4H).

Ejemplo 190 (S)-1-ciano-N-(5-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



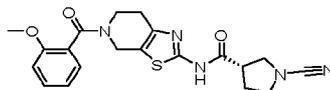
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 189** usando cloruro 2-metilpropanoílo. EM: EN⁺ 348,48; RMN ¹H (ejecutada a 80 °C, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,00 (s a, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,79 - 3,82 (m, 2H), 3,60 - 3,64 (m, 1H), 3,51 - 3,54 (m, 1H), 3,40 - 3,45 (m, 2H), 3,33 - 3,38 (m, 1H), 2,95 - 2,98 (m, 1H), 2,67 - 2,72 (m, 2H), 2,16 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 2,12 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,40 Hz, 6H).

Ejemplo 191 (S)-N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida



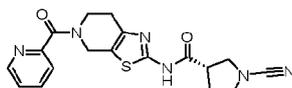
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 189** usando cloruro de benzoílo. EM: EN⁺ 382,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,27 (s a, 1H), 7,41 - 7,62 (m, 5H), 4,76 (s, 2H), 3,92 - 3,94 (m, 1H), 3,34 - 3,61 (m, 6H), 2,66 - 2,73 (m, 2H), 2,21 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 2,11 (m, 1H).

Ejemplo 192 (S)-1-ciano-N-(5-(2-metoxibenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 189** usando cloruro de 2-metoxibenzoilo. EM: EN⁺ 412,43; RMN ¹H (ejecutada a 80 °C, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,03 (s a, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,23 (m, 2H), 7,01 - 7,04 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,29 - 4,39 (m, 1H), 3,94 - 4,08 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 - 3,62 (m, 1H), 3,38 - 3,47 (m, 3H), 3,31 - 3,36 (m, 1H), 2,73 - 2,79 (m, 1H), 2,58 - 2,65 (m, 1H), 2,19 - 2,22 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 1H).

Ejemplo 193 (S)-1-ciano-N-(5-picolinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 10)

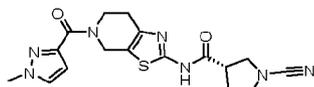


10 **Etap a b.** A una solución de ácido 2-piridincarboxílico (0,406 mmol) en THF (2 ml) se añadió T3P (50 % en EtOAc) (13,95 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadieron el **Intermedio 14** (0,41 mmol) y DIPEA (1,23 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 4 % en DCM), produciendo (S)-3-((5-picolinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,32 mmol). EM: EN⁺ 458,66.

15 **Etap a f.** A una solución de (S)-3-((5-picolinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,32 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1,31 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (S)-N-(5-picolinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il) pirrolidin-3-carboxamida (0,31 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 358,43.

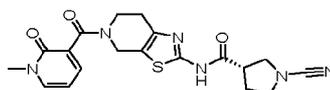
20 **Etap a g.** A una solución de (S)-N-(5-picolinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo [5,4-c]piridin-2-il) pirrolidin-3-carboxamida (0,31 mmol) en THF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (0,92 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,46 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en hielo-agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 4 % en DCM), produciendo el compuesto del título (0,14 mmol). EM: EN⁺ 383,63; RMN ¹H (ejecutada a 80 °C, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,99 (s a, 1H), 8,62 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,97 - 4 07 (m, 1H), 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 3,31 - 3,35 (m, 1H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 2,15 - 2,22 (m, 1H), 2,04 - 2,13 (m, 1H).

25 **Ejemplo 194** (S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



30 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 193** usando ácido 1-metil-1H- pirazol-3-carboxílico. EM: EN⁺ 386,43; RMN ¹H (ejecutada a 80 °C, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,98 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,06 - 4,19 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 - 3,64 (m, 1H), 3,51 - 3,55 (m, 1H), 3,43 - 3,49 (m, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 2,74 - 2,77 (m, 2H), 2,19 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 2,11 (m, 1H).

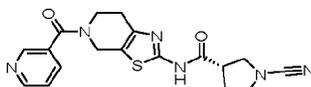
35 **Ejemplo 195** (S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



40 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 193** usando ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. EM: EN⁺ 413,15; RMN ¹H (ejecutada a 80 °C, 400 MHz, DMSO-ds) δ ppm 11,99 (s a, 1H),

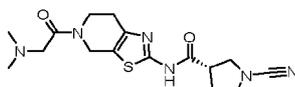
7,78 (dd, J = 6,71, 2,14 Hz, 1H), 7,47 - 7,49 (m, 1H), 6,28 (t, J = 6,714 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,72 - 3,79 (m, 1H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,54 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 1H), 2,70 - 2,73 (m, 2H), 2,17 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 2,13 (m, 1H).

Ejemplo 196 (S)-1-ciano-N-(5-nicotinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



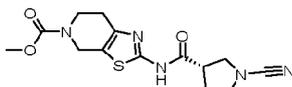
5 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 193** usando ácido nicotínico. EM: EN⁺ 383,20; RMN ¹H (ejecutada a 80 °C, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,00 (s a, 1H), 8,66 - 8,69 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,73 - 3,89 (m, 1H), 3,60 - 3,65 (m, 1H), 3,51 - 3,55 (m, 2H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 2,75 - 2,77 (m, 2H), 2,19 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 2,11 (m, 1H).

10 Ejemplo 197 (S)-1-ciano-N-(5-(dimetilglicil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



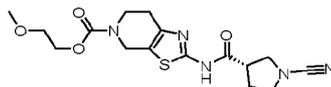
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 193** usando N,N-dimetilglicina. EM: EN⁺ 363,23; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,72 - 4,77 (m, 2H), 3,86 - 3,98 (m, 2H), 3,61 - 3,65 (m, 2H), 3,51 - 3,62 (m, 2H), 3,32 - 3,42 (m, 2H), 2,72 - 2,84 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 - 2,30 (m, 3H).

15 Ejemplo 198 (S)-2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5 (4H)-carboxilato de metilo



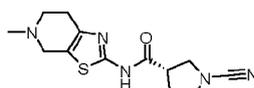
20 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 189** usando cloroformiato de metilo. EM: EN⁺ 336,43; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,24 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,67 - 3,70 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 - 3,61 (m, 1H), 3,48 - 3,53 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 2H), 3,28 - 3,32 (m, 1H), 2,65 - 2,68 (m, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 1H), 2,01 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 199 (S)-2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de 2-metoxietilo



25 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 189** usando cloroformiato de 2-metoxietilo. EM: EN⁺ 380,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,24 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,15 - 4,17 (m, 2H), 3,68 - 3,70 (m, 2H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,51 - 3,54 (m, 2H), 3,38 - 3,45 (m, 3H), 3,29 - 3,31 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,65 - 2,67 (m, 2H), 2,14 - 2,22 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 200 (S)-1-ciano-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 10)



30 **Etapa d.** A una solución del **Intermedio 14** (0,56 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron formaldehído ac. al 37 % (1,70 mmol) y ácido acético (3 gotas) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió NaCNBH₃ (1,12 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3 % en DCM), produciendo (S)-3-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 mmol). EM: EN⁺ 367,3.

35

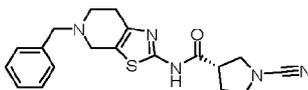
Etapa f. A una solución de (S)-3-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (10 ml), produciendo sal TFA de (S)-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

40

(0,21 mmol). El material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 267,0.

5 **Etapa g.** A una solución de sal TFA de (S)-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,21 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TEA (0,63 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,24 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 % en DCM) para producir el compuesto del título (0,07 mmol). EM: EN+ 292,08; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,20 (s a, 1H), 3,55 - 3,68 (m, 3H), 3,48 - 3,54 (m, 1H), 3,39 - 3,47 (m, 2H), 3,25 - 3,31 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,16 - 2,20 (m, 1H), 2,00 - 2,08 (m, 1H).

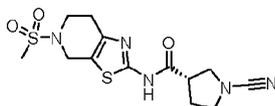
10 Ejemplo 201 (S)-N-(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 10)



15 **Etapa e.** A una solución del Intermedio 14 (0,85 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió benzaldehído (1,70 mmol) y ácido acético (3 gotas) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió NaCNBH₃ (1,70 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en DCM), produciendo (S)-3-((5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,58 mmol). EM: EN+ 443,4.

20 **Etapas f-g.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 200 de acuerdo con las etapas d y e del Esquema 8. EM: EN+ 368,38; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,16 (s a, 1H), 7,34 - 7,46 (m, 4H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,47 - 3,65 (m, 4H), 3,37 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,33 (m, 1H), 2,73 - 2,79 (m, 2H), 2,63 - 2,67 (m, 2H), 2,13 - 2,22 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H).

25 Ejemplo 202 (S)-1-ciano-N-(5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 10)



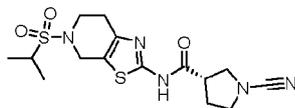
30 **Etapa c.** A una solución del Intermedio 14 (0,56 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TEA (1,13 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,84 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en DCM), produciendo (S)-3-((5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoil)-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,43 mmol). EM: EN+ 431,38.

35 **Etapa f.** Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 mmol) a (S)-3-((5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,43 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (10 ml), produciendo hidrocloreuro de (S)-N-(5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,36 mmol). El material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 331,28.

40 **Etapa g.** A una solución de hidrocloreuro de (S)-N-(5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,35 mmol) en CHCl₃ (4 ml) se añadió DIPEA (1,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en hielo-agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en DCM), produciendo el compuesto del título (0,26 mmol). EM: EN+ 356,39; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,28 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,59 - 3,64 (m, 1H), 3,47 - 3,55 (m, 3H), 3,38 - 3,47 (m, 2H), 3,26 - 3,33 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,75 - 2,78 (m, 2H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 1H).

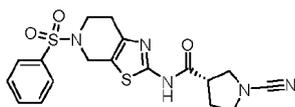
45

Ejemplo 203 (S)-1-ciano-N-(5-(isopropilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



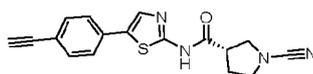
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 202** usando cloruro de isopropilsulfonylo. EM: EN⁺ 384,28; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,26 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,59 - 3,63 (m, 3H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 3,37 - 3,42 (m, 3H), 3,26 - 3,31 (m, 1H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 2,14 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 2,08 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 204 (S)-1-ciano-N-(5-(fenilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 202** usando cloruro de bencenosulfonylo. EM: EN⁺ 418,58; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,22 (s a, 1H), 7,81 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,72 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,60 - 3,62 (m, 1H), 3,47 - 3,52 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 4H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 2,61 - 2,67 (m, 2H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 1,98 - 2,07 (m, 1H).

Ejemplo 205 (S)-1-ciano-N-(5-(4-etinilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 11)



Etapa a. A una solución de 2-(4-bromofenil)etan-1-ol (4,97 mmol) en DCM (13 ml) se añadió peryodiano de Dess-Martin (6,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente y el residuo obtenido se filtró a través de Celite Hyflo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 9-10 % en hexano), produciendo 2-(4-bromofenil)acetaldehído (3,51 mmol). EM: EN⁺ 197,10; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 0,8 Hz, 2H).

Etapa b. Se añadió gota a gota bromo (3,5 mmol) a una solución de 2-(4-bromofenil) acetaldehído (3,5 mmol) en DCM (13 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 2-bromo-2-(4-bromofenil)acetaldehído. El material obtenido se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin ningún procesado adicional.

Etapa c. Se añadió tiourea (7,0 mmol) a una solución de 2-bromo-2-(4-bromofenil) acetaldehído en EtOH (8 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se repartió entre NaHCO₃ saturado (20 ml) y DCM (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 5-(4-bromofenil) tiazol-2-amina (2,37 mmol). EM: EN⁺ 255,1, 257,08; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₅) δ ppm 7,49 - 7,52 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 - 7,38 (m, 2H), 7,23 (s a, 2H).

Etapa d. A una solución de ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (0,78 mmol) en THF (2 ml) se añadió T3P (50 % en EtOAc) (1,17 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Después, se añadieron 5-(4-bromofenil) tiazol-2-amina (0,78 mmol) y TEA (2,3 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1-2 % en DCM), produciendo (S)-3-((5-(4-bromofenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,37 mmol). EM: EN⁺ 452,34, 454,28

Etapa e. Se mezclaron (S)-3-((5-(4-bromofenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,88 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,13 ml) y Cul (0,05 mmol) en un tubo de vidrio secado al horno en una atmósfera de nitrógeno. El tubo de vidrio se enjuagó lentamente con nitrógeno y se cerró herméticamente de inmediato. Se añadieron trimetilsilil acetileno (4,42 mmol) y DIPEA (10 ml) a mezcla de reacción mediante una jeringa. Se pasó de nuevo una corriente lenta de nitrógeno en el tubo cerrado herméticamente. Después del tubo de vidrio cerrado herméticamente se sometió a calentamiento a 110 °C (temperatura externa) durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30-40 % en hexano), produciendo (S)-3-((5-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

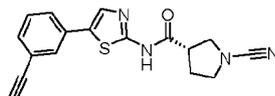
(0,63 mmol). EM: EN+ 470,53

Etapa f. Una solución de (S)-3-((5-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,63 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió una solución acuosa 5 M de KOH (7 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60-70 % en hexano), produciendo (S)-3-((5-(4-etnilfenil) tiazol-2-il) carbamoil) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ningún procesado adicional.

Etapa g. A una solución de (S)-3-((5-(4-etnilfenil) tiazol-2-il) carbamoil) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,08 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (5 ml), produciendo sal TFA de (S)-N-(5-(4-etnilfenil) tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,067 mmol). El material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 298,38.

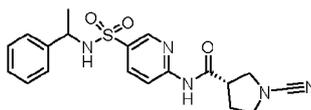
Etapa h. A una solución de sal TFA de (S)-N-(5-(4-etnilfenil) tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0 12 mmol) en DCM (2 ml) se añadió K₂CO₃ (0,36 mmol) a ta y se agitó durante 15 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,14 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1,5-2,5 % en DCM), produciendo el compuesto del título (0,01 mmol). EM: EN+ 322,96; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,49 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,53 - 3,58 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 3H), 2,16 - 2,23 (m, 1H), 2,06 - 2,10 (m, 1H).

Ejemplo 206 (S)-1-ciano-N-(5-(3-etnilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 205** usando 3-bromofenetil alcohol en la etapa a. EM: EN+ 323,06; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 2,08 - 2,12 (m, 1H).

Ejemplo 207 (3S)-1-ciano-N-(5-(N-(1-feniletíl)sulfamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 12)



Etapa a. Se añadió lentamente ácido clorosulfónico (89,2 mmol) a 2-aminopiridina (10,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y después se calentó a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta, se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se neutralizó mediante la adición en porciones de NaHCO₃ sólido. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto obtenido se cristalizó en éter dietílico: heptano, produciendo cloruro de 6-aminopiridin-3-sulfonilo (5,75 mmol). EM: EN+ 193,19; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,71 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 9,00, 2,59 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 9,16, 0,61 Hz, 1H), 5,41 (s a, 2H).

Etapa b. A una solución de 1-feniletan-1-amina (2,08 mmol) en THF (5 ml) se añadió TEA (2,5 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C. Se añadió cloruro de 6-aminopiridin-3-sulfonilo (2,08 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y después se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 % en hexano), produciendo 6-amino-N-(1-feniletíl)piridin-3-sulfonamida (1,62 mmol). EM: EN+ 278,33; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (dd, J = 2,44, 0,61 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 4H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 6,75 (s a, 2H), 6,35 (dd, J = 8,85, 0,61 Hz, 1H), 4,25 - 4,30 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,02 Hz, 3H).

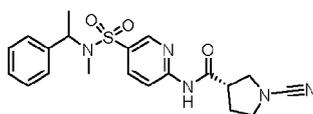
Etapa c. Una mezcla de DCM anhidro (5 ml) y DMF anhidra (1,39 mmol) se recogió en un tubo de vidrio en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (1,39 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se añadió piridina anhidra (1,39 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a

0 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (1,39 mmol) en DCM (5 ml) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 1 h, dando como resultado la formación del cloruro de ácido deseado. Simultáneamente, se preparó una solución de 6-amino-N-(1-feniletíl)piridin-3-sulfonamida en DMF (3 ml) en otro tubo de vidrio en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió TEA (1,65 mmol) a la mezcla de reacción en el segundo tubo de vidrio en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de esto, la solución de cloruro de ácido del primer tubo de vidrio se recogió cuidadosamente con una jeringa y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción en el segundo tubo de vidrio en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción final se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y el material en bruto obtenido se destiló azeotrópicamente usando DCM (2 x 50 ml). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 4 % en DCM), produciendo (3S)-3-((5-(N-(1-feniletíl)-sulfamoil)piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,46 mmol). EM: EN⁺ 475,71

Etapa d. A una solución de (3S)-3-((5-(N-(1-feniletíl)-sulfamoil)piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,46 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (2,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente usando DCM (2 x 15 ml), produciendo sal TFA de (3S)-N-(5-(N-(1-feniletíl)-sulfamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,37 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

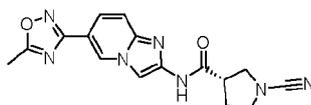
Etapa e. A una solución de sal TFA de (3S)-N-(5-(N-(1-feniletíl)-sulfamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,37 mmol) en THF (3 ml) se añadió TEA (1,49 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,44 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10 % en DCM), produciendo el compuesto del título (0,04 mmol). EM: EN⁺ 399,93; RMN ¹H (400 MHz, DMSO₆) δ ppm 11,07 (s a, 1H), 8,43 - 8,45 (m, 1H), 8,33 - 8,35 (m, 1H), 8,07 - 8,09 (m, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 5H), 4,35 - 4,47 (m, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,35 - 3,53 (m, 4H), 2,14 - 2,20 (m, 1H), 2,06 - 2,12 (m, 1H), 1,25 - 1,27 (m, 3H).

Ejemplo 208 (3S)-1-ciano-N-(5-(N-metil-N-(1-feniletíl)-sulfamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 207** usando metil(1-feniletíl)amina en la etapa b. EM: EN⁺ 414,68; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,72 - 8,73 (m, 1H), 8,33 - 8,35 (m, 1H), 8,16 - 8,19 (m, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 5H), 5,29 - 5,32 (m, 1H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,32 - 3,39 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,21 - 2,32 (m, 2H), 1,38 - 1,40 (m, 3H).

Ejemplo 209 (S)-1-ciano-N-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 13)



Etapa a. A una solución de ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (4,65 mmol) en THF (20 ml) se añadió T3P (50 % en EtOAc) (13,95 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-amina (4,65 mmol) y DIPEA (13,95 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (S)-3-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,80 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 409,50, 411,50.

Etapa b. Una solución de (S)-3-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 45 mmol) se preparó en DMF (20 ml) en un tubo de vidrio. Se añadieron Zn(CN)₂ (7,35 mmol) y TEA (4,90 mmol) a la mezcla de reacción a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con gas de nitrógeno a ta durante 15 min. Se añadieron Pd(dba)₂ (0,24 mol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,49 mmol) a la mezcla de reacción a ta en una atmósfera de nitrógeno y el tubo de vidrio se cerró herméticamente. El tubo de vidrio se sometió a calentamiento a 100 °C (temperatura externa) durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM puro), produciendo (S)-3-((6-cianoimidazo [1,2-a] piridin-2-il) carbamoil) pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,25 mmol). EM: EN⁺ 356,53.

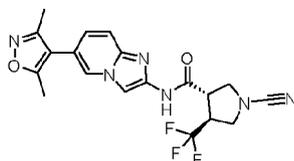
Etapa c. A una solución de (S)-3-((6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,25 mmol) en IPA (30 ml) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (13,5 mmol) y TEA (15,7 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (S)-3-((6-(N-hidroxicarbamimidoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,28 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 389,48.

Etapa d. Una solución de (S)-3-((6-(N-hidroxicarbamimidoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,28 mmol) en N,N-dimetilacetamida dimetilacetal (20 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (100 % de DCM), produciendo (S)-3-((6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 413,54.

Etapa e. A una solución de (S)-3-((6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituroó con éter dietílico (10 ml), produciendo sal TFA de (S)-N-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida TFA (0,69 mmol). El material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 313,53.

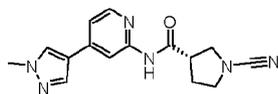
Etapa f. A una solución de sal TFA de (S)-N-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (0,69 mmol) en THF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (2,03 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió bromuro de cianógeno (1,03 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml). Los precipitados sólidos resultantes se recogieron por filtración a presión reducida y se secaron, produciendo el compuesto del título (0,16 mmol). EM: EN+ 338,10; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,06 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 9,16, 1,53 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,41 - 3,54 (m, 3H), 3,28 - 3,32 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,14 - 2,22 (m, 1H), 2,01 - 2,10 (m, 1H).

Ejemplo 210 (±)-*trans*-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxamida



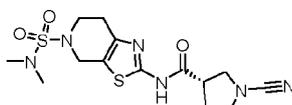
Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109** usando éster 1-*terc*-butílico del ácido *trans* (±) [4-(trifluorometil)pirrolidin]-1,3-dicarboxílico, 2-amino-6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (preparada de acuerdo con el método descrito en el documento WO2012174312) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico. CLEM: Método B, 3,57 min, EM: EN+ 419,31

Ejemplo 211 (S)-1-ciano-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 138** usando 2-amino-4-bromopiridina y pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico. CLEM: Método C, 2,96 min, EM: EN+ 297,02

Ejemplo 212 (S)-1-ciano-N-(5-(N,N-dimetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 10, etapas c, f, g)

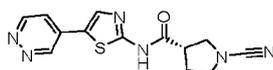


Etapa c. A una solución del **Intermedio 14** (0,48 mmol) en DCM (3 ml) se añadieron TEA (1,44 mmol) y cloruro de N,N-dimetilaminosulfonilo (0,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml), ácido cítrico al 10 % (50 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre

Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (S)-3-((5-(N,N-dimetilsulfamoi)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,39 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 460,17.

5 **Etapas f, g.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para las etapas f y g del **Ejemplo 202**. CLEM: Método B, tiempo de retención 3,15 min, EM: EN+ 385,14

Ejemplo 213 (S)-1-ciano-N-(5-(piridazin-4-il) tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el esquema 14, etapas a, b, d-g)



10 **Etapas a.** Una solución del **Intermedio 20** (2,5 mmol) en THF seco (15 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi 2,4 M en hexano (2,5 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,0 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (4-metoxibencil)-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamoilato de *tert*-butilo (rendimiento cuantitativo). Este material se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

20 **Etapas b.** En un tubo de vidrio cerrado herméticamente, una suspensión de hidrobromuro de 4-bromopiridazina (1,25 mmol), (4-metoxibencil)-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamoilato de *tert*-butilo (2,18 mmol) y Na₂CO₃ (6,25 mmol) en tolueno: agua (15 ml: 3 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 min a ta. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,12 mmol) en la mezcla de reacción a ta y el tubo de vidrio se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C (externa) durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta, se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2,5 % en DCM), produciendo (4-metoxibencil)(5-(piridazin-4-il)tiazol-2-il)carbamoilato de *tert*-butilo (1,13 mmol). EM: EN+ 399,35; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,58 - 9,60 (m, 1H), 9,15 (dd, J = 1,2, 5,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 - 7,84 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,5 (s, 9H).

30 **Etapas d.** Una solución de (4-metoxibencil)(5-(piridazin-4-il)tiazol-2-il)carbamoilato de *tert*-butilo (0,75 mmol) en TFA (15 ml) se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se le añadió agua (75 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa acuosa obtenida se basificó usando NaHCO sólido; y se extrajo con EtOAc (15 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 5-(piridazin-4-il)tiazol-2-amina (0,67 mmol). Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN+ 179,01

35 **Etapas e.** A una solución de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (1,17 mmol) en THF (7 ml) se añadió HATU (1,18 mmol) y DIPEA (2,35 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió 5-(piridazin-4-il)tiazol-2-amina (0,78 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3,5 % en DCM), produciendo (S)-3-((5-(piridazin-4-il)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,46 mmol). EM: EN+ 376,29; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,68 (s, 1H), 9,58 - 9,60 (m, 1H), 9,16 (dd, J = 1,2, 5,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 - 7,83 (m, 1H), 3,53 - 3,54 (m, 1H), 3,28 - 3,44 (m, 4H), 2,15 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 2,09 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

45 **Etapas f, g.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para las etapas c y d del **Ejemplo 140**. CLEM: Método C, 1,87 min, EM: EN+ 300,88; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,78 (s, 1H), 9,58 - 9,60 (m, 1H), 9,16 (d, J = 5,6, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 - 7,84 (m, 1H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,55 - 3,59 (m, 1H), 3,41 - 3,47 (m, 2H), 3,37 - 3,39 (m, 1H), 2,17 - 2,26 (m, 1H), 2,05 - 2,13 (m, 1H).

Los compuestos de la Tabla 7 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 213.

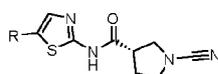
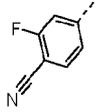
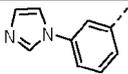
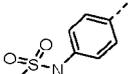
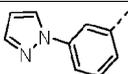
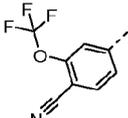
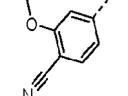
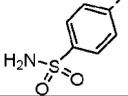
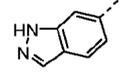
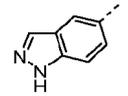
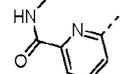
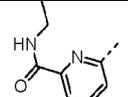
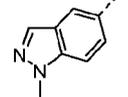
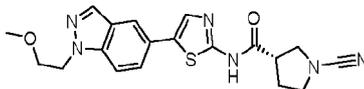


Tabla 7

Ej.	R	Nombre	Número CAS de haluro de arilo	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
214		(S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	105942-08-3	B 3,85 342,23
215		(S)-N-(5-(1H-indazol-7-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	53857-58-2	B 3,56 339,33
216		(S)-N-(5-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	25372-02-5	C 2,77 364,88
217		(S)-1-ciano-N-(5-(4-(metilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	4284-50-8	B 3,27 392,37
218		(S)-N-(5-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	294877-33-1	C 3,40 364,95
219		(S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	1187983-97-6	C 3,63 407,93
220		(S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-metoxifenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	330793-38-9	C 3,03 353,90
221		(S)-1-ciano-N-(5-(4-sulfamoilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	701-34-8	C 2,26 377,79
222		(S)-N-(5-(1H-indazol-6-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	79762-54-2	C/ 2,82/ 338,93
223		(S)-N-(5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	53857-57-1	C 2,69 338,93
224		(S)-6-(2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)tiazol-5-il)-N-metilpicolinamida	337535-94-1	C 2,46 356,96
225		(S)-6-(2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)tiazol-5-il)-N-etilpicolinamida	337535-98-5	C 2,65 371,00
226		(S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	465529-57-1	C 3,10 352,97

Ejemplo 227 (S)-1-ciano-N-(5-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el esquema 14, etapas c-g)



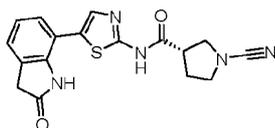
5

Etapas c. Una mezcla del **Intermedio 20** (0,50 g, 1,25 mmol), **Intermedio 18** (0,38 g, 1,25 mmol) y Cs₂CO₃ (0,77 g, 2,37 mmol) en 1,4-dioxano: agua (9:1) (5 ml) se preparó en un vial de vidrio. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,03 g, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción a ta. El vial de vidrio se cerró

herméticamente y se sometió a calentamiento a 80 °C (temperatura externa) durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25 % en hexano), produciendo (4-metoxibencil)(5-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,37 g, 0,74 mmol). CLEM: Método A, 2,93 min, EM: EN+ 495,6.

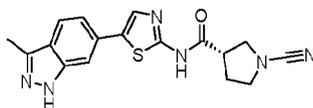
Etapas d-g. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para las etapas d-g del **Ejemplo 213**. CLEM: Método C, 3,24 min, EM: EN+ 397,02

Ejemplo 228 (*S*)-1-ciano-*N*-(5-(2-oxoindolin-7-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



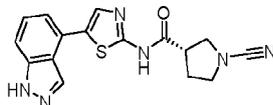
10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 227** usando el Número CAS 1150271-45-6 en la etapa c. CLEM: Método C, 2,82 min, EM: EN+ 353,90

Ejemplo 229 (*S*)-1-ciano-*N*-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida



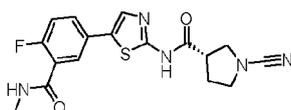
15 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 227** usando el Número CAS 864771-17-5 en la etapa c. CLEM: Método B, 3,31 min, EM: EN+ 353,57

Ejemplo 230 (*S*)-*N*-(5-(1H-indazol-4-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida



Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 227** usando el **Intermedio 19** en la etapa c. CLEM: Método A, 1,82 min, EM: EN+ 339,54

20 Ejemplo 231 (*S*)-1-ciano-*N*-(5-(4-fluoro-3-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el esquema 15)

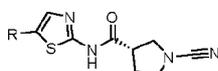


Etapas a. Esta se realizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 213**, etapa a. CLEM: Método A, 3,21 min, EM: EN+ 473,40

25 **Etapas b.** A una solución de 5-(2-((*terc*-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)tiazol-5-il)-2-fluorobenzoato de metilo (0,23 g, 0,48 mmol), triazabicyclodeceno (0,13 g, 0,97 mmol) en THF (5 ml) se añadió CH₃NH₂ (2 M en THF) (1,21 ml, 2,43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 35 % en hexano), produciendo (5-(4-fluoro-3-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)(4-metoxibencil)carbamato de *terc*-butilo (0,13 g, 0,27 mmol). CLEM: Método A, 2,87 min, EM: EN+ 472,45

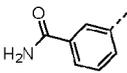
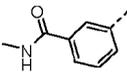
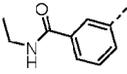
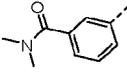
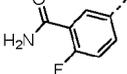
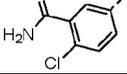
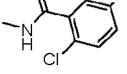
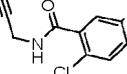
Etapas c-f. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 213**, etapas b-e. CLEM: Método A, 1,81 min, EM: EN+ 374,35

Los compuestos de la Tabla 8 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 231**.



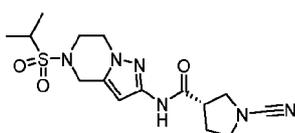
35

Tabla 8

Ej.	R	Nombre	Número CAS de haluro de arilo	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
232		(S)-N-(5-(3-carbamoylfenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	618-89-3	B 2,88 342,32
233		(S)-1-ciano-N-(5-(3-(metilcarbamoyl)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	618-89-3	C 2,59 356,07
234		(S)-1-ciano-N-(5-(3-(etilcarbamoyl)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	618-89-3	B 3,18 370,27
235		(S)-1-ciano-N-(5-(3-(dimetilcarbamoyl)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	618-89-3	B 3,12 370,27
236		(S)-N-(5-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	82702-31-6	C 2,49 359,89
237		(S)-N-(5-(3-carbamoyl-4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	107947-17-1	A 1,77 376,30
238		(S)-N-(5-(4-cloro-3-(metilcarbamoyl)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	107947-17-1	A 1,82 390,35
239		(S)-N-(5-(4-cloro-3-(prop-2-in-1-ilcarbamoyl)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	107947-17-1	B 3,59 414,59

Ejemplo 240 (S)-1-ciano-N-(5-(isopropilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

(Preparada de acuerdo con el Esquema 16, etapas a-j)



5

Etapa a. Una solución de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (63,66 mmol) en MeOH (100 ml) y una cantidad catalítica de DMF (0,05 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota SOCl₂ (165,52 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y después se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente usando MeOH (100 ml), produciendo 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (cuantitativo). EM: EN⁻ 170,12.

10

Etapa b. Una solución de 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (65,27 mmol) y K₂CO₃ (326,4 mmol) en acetona (335 ml) se agitó a ta durante 20 min. Se añadió 1,2-dibromoetano (195,81 mmol) a la mezcla de reacción a ta y después se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 9-10 % en hexano), produciendo 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (41,10 mmol). EM: EN⁺ 278,05 (M) 280 (M+2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,63 (s, 1H), 5,01 - 5,05 (m, 2H), 3,92 - 3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

15

Etapa c. A una solución de 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (41,11 mmol) en THF (171 ml) se añadió LiBH₄ (3,0 M en THF) (82,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió EtOAc (125 ml) a la mezcla de reacción resultante, seguido de la adición de agua (120 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 60 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (39,46 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: EN⁺ 250 (M) 252 (M+2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,99 (s, 1H), 5,68 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,67 (m, 4H), 3,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

20

5 **Etapas d.** Una solución de 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il metanol (39,43 mmol) en cloroformo (394,4 ml) se añadió gota a gota PBr_3 (39,43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C y se añadió DCM (1000 ml). La mezcla se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 (400 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 400 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con salmuera (650 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 15 % en hexano), produciendo 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (18,27 mmol). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,22 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

10 **Etapas e.** A una solución de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (18,27 mmol), amoniaco acuoso (257 ml) en THF (68 ml) se agitó a ta durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (50 ml) y se añadió una solución saturada de K_2CO_3 (5 ml) (para neutralizar el HBr residual). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 4 % en DCM), produciendo 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (13,54 mmol). EM: EN+ 169,04.

15 **Etapas f.** A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (1,78 mmol) en DCM (9 ml) se añadió TEA (3,56 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 min. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,96 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40 % en Hexano), produciendo 5-(isopropilsulfonyl)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (151 mmol). EM: EN+ 275,5.

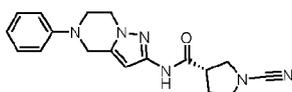
20 **Etapas g.** A una solución de 5-(isopropilsulfonyl)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (1,45 mmol) en MeOH (16 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,5 % p/p) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H_2 a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo y se concentró a presión reducida para producir 5-(isopropilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (127 mmol). El material se usó inmediatamente para la siguiente etapa. EM: EN+ 245,2.

25 **Etapas h.** A una solución de ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (1,47 mmol) en THF (9 ml) se añadió T3P (50 % en EtOAc) (3,65 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadieron 5-(isopropilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (1,22 mmol) y DIPEA (3,68 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3 % en DCM), produciendo (S)-3-((5-(isopropilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,9 mmol). EM: EN+ 442,4.

30 **Etapas i, j.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para las etapas c y d del **Ejemplo 140**. CLEM: Método C, 2,554 min, EM: EN+ 367,15; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,63 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,00 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,55 - 3,59 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 4H), 3,67 - 3,33 (m, 1H), 2,10 - 2,15 (m, 1H), 1,96 - 2,01 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 241 (S)-1-ciano-N-(5-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida

(Preparada de acuerdo con el Esquema 16, etapas a-e y g-j).



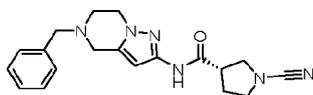
Las **Etapas a-e** se realizaron como se describe en el **Ejemplo 240**

40 **Etapas f.** Una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (2,97 mmol), yodobenceno (3,56 mmol), Xantphos (0,44 mmol), Cs_2CO_3 (8,92 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno en un vial de vidrio de 25 ml. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,29 mmol) a la mezcla de reacción a ta en una atmósfera de nitrógeno y el vial de vidrio se cerró herméticamente. El vial cerrado herméticamente se sometió a calor a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % en hexano), produciendo 2-nitro-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (Cuantitativo). EM: EN+ 245,43.

50 **Etapas g-j.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 240** de acuerdo con el Esquema 16, etapas g-j. CLEM: Método B, 3,511 min, EM: EN+ 337,78; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,6 (s, 1H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,47 (m, 3H), 3,15 - 3,22 (m, 1H), 2,10 - 2,17 (m, 1H), 1,91 - 2,02 (m, 1H).

Ejemplo 242 (S)-N-(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida

(Preparada de acuerdo con el Esquema 16, etapas a-e y g-j).



Las **Etapas a-e** se realizaron como se describe en el **Ejemplo 240**

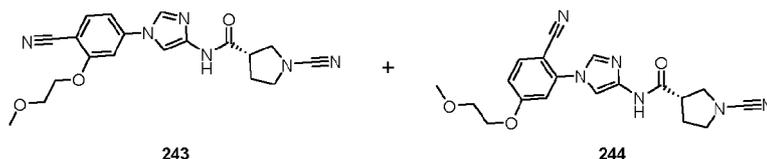
- 5 **Etapas f.** A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (2,08 mmol) en MeOH (14 ml) se añadió benzaldehído (4,16 mmol) y ácido acético (5 gotas) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió NaCNBH₃ (4,16 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 5-bencil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (cuantitativo). EM: EN+ 259,48.

- 10 **Etapas g-j.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 240** de acuerdo con el Esquema 16, etapas g-j. CLEM: Método C, 3,52 min, EM: EN+ 351,23; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,55 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,38 - 3,47 (m, 3H), 3,15 - 3,19 (m, 1H), 2,87 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,09 - 2,14 (m, 1H), 1,95 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 243 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida

Ejemplo 244 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida

(Preparada de acuerdo con el Esquema 17)



- 20 **Etapas a.** A una solución de 2-metoxietanol (1,08 g, 14,19 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral) (0,56 g, 14,91 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 2,4-difluorobenzonitrilo (2,0 g, 14,19 mmol) en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10 % en hexano), produciendo una mezcla regioisomérica de 2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo y 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (1,5 g, 7,69 mmol). EM: EN+ 213,20

- 25 **Etapas b.** A una solución de 2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo y 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (0,7 g, 3,59 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (1,48 g, 10,77 mmol) a ta en una atmósfera de nitrógeno en un tubo para microondas. Se añadió KI (0,06 g, 0,36 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 2 h en un microondas. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30-40 % en hexano), produciendo una mezcla regioisomérica de 2-(2-metoxietoxi)-4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo y 4-(2-metoxietoxi)-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo (0,55 g, 1,91 mmol). EM: EN+ 289,20

- 30 **Etapas c.** A una solución de 2-(2-metoxietoxi)-4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo y 4-(2-metoxietoxi)-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo (0,5 g, 1,74 mmol) en THF (30 ml) se añadió Pd seco al 10 %/C (0,5 g) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas de H₂ a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflo. El filtrado que contenía una mezcla regioisomérica de 4-(4-amino-1H-imidazol-1-il)-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo y 2-(4-amino-1H-imidazol-1-il)-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin destilación.

- 35 **Etapas d.** A una solución de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (0,42 g, 1,95 mmol) en THF (20 ml) se añadió HATU (0,89 g, 2,34 mmol) y DIPEA (0,68 ml, 3,91 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El filtrado obtenido en la etapa c que contenía una mezcla regioisomérica de 4-(4-amino-1H-imidazol-1-il)-2-(2-metoxietoxi)benzonitrilo y 2-(4-amino-1H-imidazol-1-il)-4-(2-metoxietoxi)benzonitrilo (0,4 g, 1,56 mmol) en THF (40 ml) se añadió gota a gota a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y

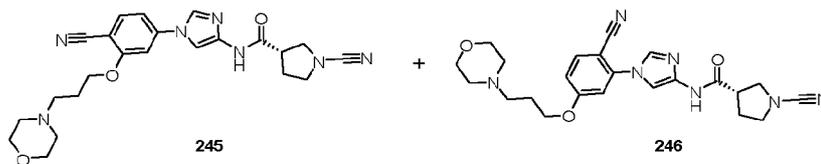
se concentró a presión reducida, produciendo una mezcla regioisomérica de (S)-3-((1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)carbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y (S)-3-((1-(2-ciano-5-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)carbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,81 g, 1,78 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método B, 4,02 min, 4,09 min, EM: EN⁺ 456,83

5 **Etapas e, f.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para las etapas c y d del **Ejemplo 140**, proporcionando una mezcla regioisomérica de (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida y (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida (0,47 g, 1,24 mmol). CLEM: Método C, 3,44 min, 3,51 min, EM: EN⁺ +381,05

10 Los regioisómeros se separaron por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 100 % de agua (B) 100 % de Acetonitrilo, columna: Sunfire C18, 250 x 19 mm, 5 μm, caudal: 15 ml/min; para dar (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida. CLEM: Método C, 3,44 min, EM: EN⁺ 381,05; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,46 - 3,50 (m, 2H), 3,38 - 3,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 2,13 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 2,07 (m, 1H) y (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida CLEM: Método C, 3,35 min, EM: EN⁺ 381,05; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,31 (m, 2H), 3,67 - 3,70 (m, 2H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,46 - 3,50 (m, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,13 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 2,07 (m, 1H).

Ejemplo 245 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(3-morfolinopropoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida

Ejemplo 246 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(3-morfolinopropoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida



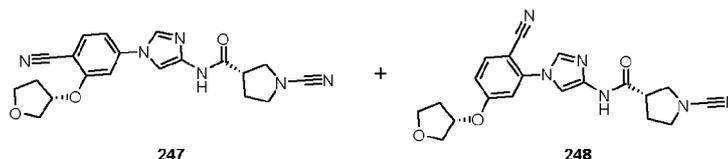
25 El compuesto del título se sintetizó como una mezcla de regioisómeros usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 243/244** y se separaron después de la etapa final por HPLC preparativa; fase móvil: (A) FA al 0,1 % en agua (B) Acetonitrilo: Metanol (50:50), columna: Sunfire C18, 250 x 19 mm, 5 μm, caudal: 15 ml/min para dar (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(3-morfolinopropoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida

30 CLEM: Método B, 2,79 min, EM: EN⁺ 450,94; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 5H), 3,40 - 3,49 (m, 4H), 3,23 - 3,35 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,12 - 2,17 (m, 1H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,97 (m, 2H) y (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(3-morfolinopropoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida

35 CLEM: Método B, 2,58 min, EM: EN⁺ 450,74; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,55 - 3,58 (m, 5H), 3,41 - 3,49 (m, 4H), 3,22 - 3,35 (m, 2H), 2,36 (s, 4H), 2,12 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,93 (m, 2H).

Ejemplo 247 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida

Ejemplo 248 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida

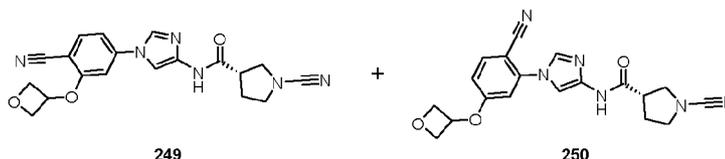


40 El compuesto del título se sintetizó como una mezcla de regioisómeros usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 243/244** y se separaron después de la etapa final por HPLC preparativa; Fase móvil: (A) 100 % de hexano (B) IPA: Metanol (50:50), columna: YMC PACKSIL, 250 x 20 mm, 5 μm, caudal: 15 ml/min para dar (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidín-3-carboxamida, CLEM: Método B, 3,20 min, EM: EN⁺ 393,59; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,86 - 3,96 (m, 3H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 3H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 2,28 - 2,32 (m, 1H), 2,12 -

2,17 (m, 1H), 2,05 - 2,07 (m, 2H) y (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(((S)-tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida, CLEM: Método B, 3,38 min, EM: EN⁺ 393,19; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,83 - 3,91 (m, 3H), 3,76 - 3,79 (m, 1H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,24 - 3,49 (m, 4H), 2,27 - 2,33 (m, 1H), 2,14 - 2,18 (m, 1H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,92 (m, 1H).

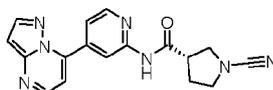
Ejemplo 249 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida

Ejemplo 250 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó como una mezcla de regioisómeros usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 243/244** y se separaron después de la etapa final por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 100 % de agua (B) 100 % de Acetonitrilo, columna: X-bridge C18, 150 x 19 mm, 5 μm, caudal: 13 ml/min, para dar (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida, CLEM: Método B, 3,31 min, EM: EN⁺ 379,26; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,67 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,4 - 3,49 (m, 3H), 3,23 - 3,27 (m, 1H), 2,12 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 2,05 (m, 1H) y (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida, CLEM: Método B, 3,24 min, EM: EN⁺ 379,26; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,5 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,55 - 4,58 (m, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,39 - 3,49 (m, 3H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 2,12-2,16 (m, 1H), 2,00 - 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 251 (S)-1-ciano-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 18)



Etapa a. A una solución de 2-amino-4-bromopiridina (2,50 g, 14,45 mmol) y (S)-1-N-BOC-beta-prolina (3,72 g, 17,34 mmol) en piridina (50 ml) se agitó a ta durante 15 min, se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (2,67 ml, 28,90 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y después se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 % en hexano), produciendo (S)-3-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 13,55 mmol). CLEM: Método A, 2,39 min, EM: EN⁺ 370,1, 372,1

Etapa b. A una solución de (S)-3-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 13,50 mmol) en 1,4-dioxano se añadieron bis(pinacolato)diboro (5,14 g, 20,26 mmol) y acetato potásico (2,64 g, 27,01 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min a ta. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,61 g, 0,67 mmol) y X-phos (0,64 g, 1,35 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de celite y se lavó con MeOH (100 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida, produciendo (S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11,7 g, cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: Método A, 1,71 min, EM: EN⁺ 336,5; 280,38

Etapa c. Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,18 g, 1,17 mmol), (S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,43 g, 5,86 mmol) y K₂CO₃ (0,48 g, 3,52 mmol) en DMF (10 ml) se preparó en un vial de vidrio. La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,06 g, 0,093 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se vertió en agua (50 ml). La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60 % en hexano), produciendo (S)-3-((4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,28 g, 0,68 mmol). CLEM: Método A, 2,14 min, EM: EN⁺ 409,28.

Etapas d, e. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 193**, etapas f, g. CLEM: Método B, 3,23 min, EM: EN⁺ 334,37; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,92 (s, 1H), 9,28 (dd, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,4 Hz, 0,8 Hz, 1H), 3,61 - 3,65 (m, 1H),

3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 3H), 2,18 - 2,21 (m, 1H), 2,09 - 2,12 (m, 1H).

Los compuestos de la Tabla 9 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 251**.

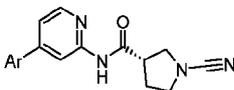
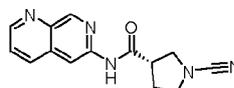


Tabla 9

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de haluro de arilo	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
252		(S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	944896-82-6	B 2,46 334,12
253		(S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	69214-09-1	C 3,07 333,14
254		(S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	912773-24-1	C 2,85 334,21
255		(S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	865156-68-9	C 2,69 334,14

5

Ejemplo 256 (S)-1-ciano-N-(1,7-naftiridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 1)



Etapas a. A una solución de 1,7-naftiridin-6-amina (0,22 g, 0,98 mmol) y ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (0,21 g, 0,98 mmol) en DCM (10 ml) se añadió piridina (0,95 ml, 11,78 mmol) a 0 °C. Se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (0,75 ml, 7,86 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y después se agitó a ta durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 70-80 % en n-hexano), produciendo (S)-3-((1, 7-naftiridin-6-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,35 mmol). CLEM: Método A, 1,90 min, EM: EN+ 343,34.

10

15

Etapas b, c. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para las etapas c y d del **Ejemplo 140**. CLEM: Método B, 2,72 min, EM: EN+ 268,11

Los compuestos de la Tabla 10 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 256**.

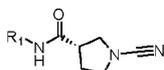
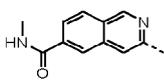


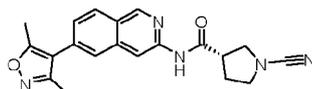
Tabla 10

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
257		(S)-N-(6-(3-clorofenil)pirimidin-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	1192814-53-1	B 4,01 328,17
258		(S)-N-(2'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 24	C 2,82 308,99
259		(S)-1-ciano-N-(2'-(metilamino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 25	C 3,10 323,03

20

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
260		(S)-3-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-N-metilisoquinolin-6-carboxamida	Intermedio 26	A 1,67 324,39

Ejemplo 261 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 5)

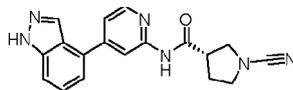


5 **Etap a.** Esta se realizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 138** usando 6-bromoisoquinolin-3-amina y pinacol éster del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico. CLEM: Método A, 1,69 min, EM: EN+ 240,15.

10 **Etap b.** A una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-amina (0,30 g, 1,25 mmol) y ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (0,30 g, 1,38 mmol) en DCM (15 ml) se añadió piridina (1,10 ml, 13,81 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (1,20 ml, 12,547 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y después se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (25 ml), después se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1 % en DCM), produciendo (S)-3-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamoi)l)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,46 mmol). CLEM: Método A, 2,32 min, EM: EN+ 437,46.

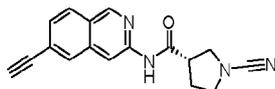
15 **Etap c, d.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para las etapas c y d del **Ejemplo 138**. CLEM: Método B, 4,62 min, EM: EN+ +362,34.

Ejemplo 262 (S)-N-(4-(1H-indazol-4-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida



20 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 261** usando 1-BOC-4-bromo-1H-indazol y pinacol éster del ácido 2-aminopiridin-4-borónico. CLEM: Método C, 3,30 min, EM: EN+ +332,94.

Ejemplo 263 (S)-1-ciano-N-(6-etinilisoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 19)



25 **Etap a.** A una solución de 6-bromoisoquinolin-3-amina (0,40 g, 1,79 mmol) y ácido (3S)-BOC-1-pirrolidin-3-carboxílico (0,42 g, 1,97 mmol) en DCM (5 ml) se añadió piridina (4 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota POCl₃ (0,34 g, 2,15 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en DCM), produciendo (S)-3-((6-bromoisoquinolin-3-il)carbamoi)l)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,39 g, 0,92 mmol). CLEM: Método A, 2,63 min, EM: EN+ 420,28; 422,3

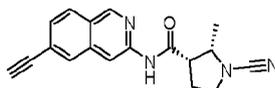
30 **Etap b.** La solución de (S)-3-((6-bromoisoquinolin-3-il)carbamoi)l)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,59 mmol) y CuI (0,005 g, 0,03 mmol) en diisopropilamina (5 ml) se desgasificó a ta durante 15 min. Se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,06 g, 0,09 mmol) y trimetilsilil acetileno (0,29 g, 2,99 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20-25 % en hexano), produciendo (S)-3-((6-((trimetilsilil)etinil)isoquinolin-3-il)carbamoi)l)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,31 g, cuantitativo). CLEM: Método A, 2,90 min, EM: EN+ 438,72.

40 **Etap c.** Una solución de (S)-3-((6-((trimetilsilil)etinil)isoquinolin-3-il)carbamoi)l)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,68 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió K₂CO₃ (0,24 g, 1,71 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se filtró para retirar el K₂CO₃ sin reaccionar, se lavó con MeOH (10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida

(EtOAc al 25-30 % en hexano), produciendo (S)-3-((6-etinilisiquinolín-3-il)carbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,24 g, 0,65 mmol). CLEM: Método A, 2,46 min, EM: EN+ 366,28.

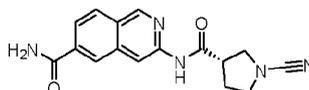
5 **Etapas d, e.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 193**, etapas f, g. CLEM: Método C, 4,07 min, EM: EN+ 291,10; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,40 Hz, 1,20 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 3,34 - 3,47 (m, 2H), 2,16 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 2,13 (m, 1H)

Ejemplo 264 (2*S*,3*S*)-1-ciano-*N*-(6-etinilisiquinolín-3-il)-2-metilpirrolidín-3-carboxamida



10 Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 263** usando el **Intermedio 1**. CLEM: Método C, 4,22 min, EM: EN+ 305,14; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,87 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,40 Hz, 1,20 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 3,62 - 3,68 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 2H), 2,17 - 2,25 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,40 Hz, 3H).

Ejemplo 265 (S)-3-(1-cianopirrolidín-3-carboxamido)isoquinolín-6-carboxamida (Preparada de acuerdo con el Esquema 20)



15 **Etapas a.** A una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)isoquinolín-6-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con las etapas a-b del método descrito para la síntesis del **Intermedio 26**, 0,36 g, 1,19 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (3,6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituroó con Et₂O (10 ml) y se secó para producir sal TFA de 3-aminoisoquinolín-6-carboxilato de metilo (0,37 g, 1,15 mmol). CLEM: Método A, 1,66 min, EM: EN+ 203,18. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

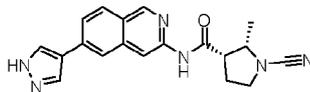
20 **Etapas b.** A una solución de sal TFA de 3-aminoisoquinolín-6-carboxilato de metilo (0,35 g, 1,11 mmol) y (3*S*)-BOC-1-pirrolidín-3-carboxílico en DCM (20 ml) se añadió piridina (1,34 ml, 16,61 mmol) a 0 °C. Se añadió gota a gota oxiclórico de fósforo (1,06 ml, 11,07 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₃, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en DCM), produciendo (S)-3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)pirrolidín-3-carboxamido)isoquinolín-6-carboxilato de metilo (0,27 g, 0,68 mmol). CLEM: Método A, 2,26 min, EM: EN+ 400,42.

30 **Etapas c.** Una solución de LiOH (0,26 g, 6,26 mmol) en 5 ml de agua se añadió a una solución de (S)-3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)pirrolidín-3-carboxamido)isoquinolín-6-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,63 mmol) en MeOH (10 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida para retirar el disolvente orgánico. La capa acuosa resultante se vertió en una solución de ácido cítrico (50 ml) con agitación continua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo ácido (S)-3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)pirrolidín-3-carboxamido)isoquinolín-6-carboxílico (0,21 g, 0,54 mmol). CLEM: Método A, 2,04 min, EM: EN+ 386,5.

40 **Etapas d.** Una mezcla de ácido (S)-3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)pirrolidín-3-carboxamido)isoquinolín-6-carboxílico (0,2 g, 0,52 mmol), HATU (0,30 g, 0,78 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se preparó a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h.

45 Se añadió bicarbonato de amonio (0,08 g, 1,04 mmol) en la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 42 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCC₃ (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3 % en DCM), produciendo (S)-3-((6-carbamoilisoquinolín-3-il)carbamoil)pirrolidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,065 g, 0,17 mmol). CLEM: Método A, 1,92 min, EM: EN+ 385,55.

Etapas e, f. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 193**, etapas f, g. CLEM: Método B, 2,73 min, EM: EN+ 310,5

Ejemplo 266 (2*S*,3*S*)-*N*-(6-(1*H*-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida

Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para **Ejemplo 193**, etapas f, g, usando el **Intermedio 27**. CLEM: Método C, 3,29 min, EM: EN⁺ 347,58; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,12 (s a, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,43 - 8,47 (m, 2H), 8,13 - 8,16 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 3,63 - 3,68 (m, 1H), 3,34 - 3,45 (m, 2H), 2,18 - 2,27 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,40 Hz, 3H).

Los compuestos de la Tabla 11 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**.

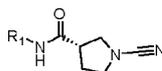
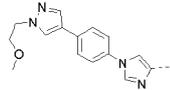
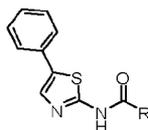


Tabla 11

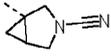
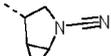
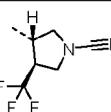
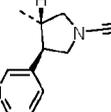
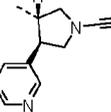
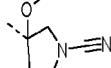
Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
267		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	51119-05-2	B 3,00 256,63
268		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(4-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	60781-83-1	B 3,52 293,33
269		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(5-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	372096-52-1	B 2,56 300,18
270		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	1005785-87-4	B 3,42 324,22
271		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(1-metil-5-(<i>m</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	1505611-26-6	C 4,04 310,14
272		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(quinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	580-17-6	C 3,30 267,10
273		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(<i>tert</i> -butil)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	33252-26-5	B 3,25 273,25
274		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	1192814-38-2	B 2,35 295,23
275		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(5-fenilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	105537-97-1	C 3,43 293,96
276		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 28	C 2,90 323,03
277		(<i>S</i>)-1-ciano- <i>N</i> -(6-(isopropilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -tiazololo[4,5- <i>d</i>]azepin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 29	B 3,27 398,32

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
278		(S)-1-ciano-N-(1-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 30	B 3,23 406,65

Los compuestos de la Tabla 12 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** usando 2-amino-5-feniltiazol.



5 Tabla 12

Ej.	-R	Nombre	Número CAS del ácido	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
279		3-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxamida	1363381-55-8	B 3,93 311,10
280		2-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida	1258652-53-7	C 3,61 y 3,81 311,10
281		(3S,4S)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxamida	1212064-03-3	B 4,28 367,30
282		trans-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 31	C 3,17 375,95
283		trans-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 32	C 2,84 376,93
284		1-ciano-3-metoxi-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 33	C 3,14 328,95

Los compuestos de la Tabla 13 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 109**.

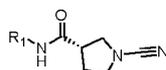
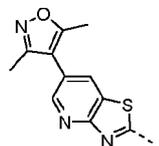
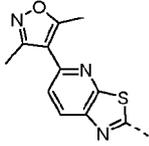
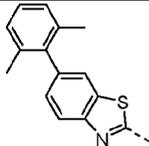
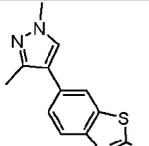
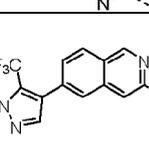
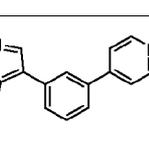
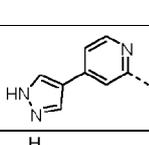
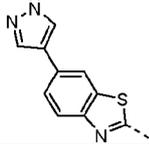
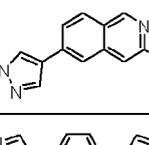
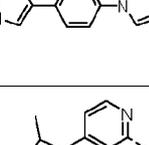
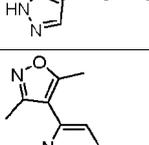
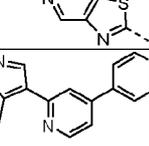
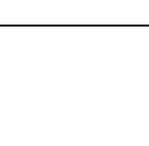


Tabla 13

Ej.	R1	Nombre	Número CAS del haluro de arilo/boronato de arilo	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
285		(S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	857970-06-0 / 16114-47-9	C 2,45 368,98

Ej.	R1	Nombre	Número CAS del haluro de arilo/boronato de arilo	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
286		(S)-1-ciano-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	934266-82-7 / 16114-47-9	C 2,03 369,49
287		(S)-1-ciano-N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	15864-32-1 / 100379-00-8	C 4,31 377,13
288		(S)-1-ciano-N-(6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	15864-32-1 / 1046832-21-6	C 2,86 367,0
289		(S)-1-ciano-N-(6-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida	891785-28-7 / 1218790-40-9	B 3,70 401,51
290		(S)-1-ciano-N-(4-(3-(5-metilisoxazol-4-il)fenil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	1369139-84-3 / 1346808-41-0	C 4,08 373,99
291		(S)-N-(4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	84249-14-9 / 269410-08-4	B 2,25 283,28
292		(S)-N-(6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	15864-32-1 / 269410-08-4	B 3,09 339,28
293		(S)-N-(6-(1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	891785-28-7 / 269410-08-4	B 2,94 333,30
294		(S)-N-(1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	1368048-03-6 / 269410-08-4	C 2,91 348,04
295		(S)-1-ciano-N-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	84249-14-9 / 936250-20-3	C 2,77 297,02
296		(S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazol[4,5-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	1244058-73-8 / 16114-47-9	C 2,45 369,02
297		(S)-1-ciano-N-(2'-(5-metilisoxazol-4-il)-[4,4'-bipiridin]-2-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 34 / 1346808-41-0	B 3,67 375,49

Los compuestos de la Tabla 14 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 150**.

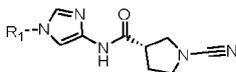


Tabla 14

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de la amina	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
298		(S)-1-ciano-N-(1-(1,3-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	5757-85-7	C 3,27 350,04
299		(S)-1-ciano-N-(1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	79173-62-9	B 2,87 336,22
300		(S)-N-(1-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	19335-11-6	C 2,78 321,97
301		(S)-N-(1-(1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	6967-12-0	C 2,97 321,97
302		(S)-1-ciano-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	64465-53-8	C 3,67 329,95
303		(S)-N-(1-(1H-indazol-4-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida	41748-71-4	C 2,93 321,97
304		(S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	Intermedio 35	C 3,86 347,18

5 Los compuestos de la Tabla 15 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 174**.

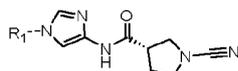
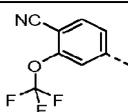


Tabla 15

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de haluro de arilo	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
305		(S)-1-ciano-N-(1-(quinolin-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	03/04/3964	C 3,17 332,94
306		(S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-ciclopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	1394068-31-5	C 3,90 346,98
307		(S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	191014-55-8	B 3,25 337,30
308		(S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	147754-12-9	C 3,52 320,97
309		(S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	194853-86-6	C 3,92 374,99

Ej.	R1	Nombre	Número CAS de haluro de arilo	Método de CLEM / TR (min) / EM EN+
310		(S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida	1323966-32-0	C 3,99 390,96

Actividad biológica de los compuestos de la invención

Abreviaturas:

TAMRA	carboxitetrametilrodamina
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PBS	solución salina tamponada con fosfato
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
Tris	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
NP-40	Nonidet P-40, octilfenoxipoliétoxietanol
BSA	albúmina de suero bovino

Ensayo de inhibición de UCHL1 *in vitro*

5 Expresión y purificación de UCHL1

La construcción UCHL1 se amplificó por PCR y se clonó en un vector pFLAG-CMV-6a (Sigma-Aldrich) con una etiqueta FLAG N-terminal. Las células HEK293T se transfectaron con FLAG-UCHL1 usando el reactivo de transfección TransIT-LT1 (Mirus) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se cosecharon 40 horas después de la transfección. Las células se lavaron una vez con PBS y se rasparon en tampón de lisis (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, NP40 al 0,5 %, glicerol 10 %, Beta-mercaptoetanol 5 mM, inhibidores de la proteasa (complete mini, Roche) e inhibidores de la fosfatasa (PhosSTOP mini, Roche). Los lisados se incubaron durante 30 min en hielo y se centrifugaron a 1200 rpm durante 10 min a 4 °C. El sobrenadante soluble se añadió a la resina de afinidad FLAG (gel de afinidad EZview Rad ANTI-FLAG M2, Sigma-Aldrich) equilibrado en tampón bajo en sal (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM) y se incubaron a 4 °C durante 3 horas de rotación. La resina se hizo girar a 2000 rpm durante 2 min y el sobrenadante se retiró. La resina se lavó dos veces con tampón bajo en sal y una vez con tampón alto en sal (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 500 mM, EDTA 0,5 mM, Beta-mercaptoetanol 5 mM, inhibidores de la proteasa (complete mini, Roche) e inhibidores de la fosfatasa (PhosSTOP mini, Roche). Para eluir la UCHL1 unida, tampón de elución (Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, glicerol al 10 %, NP40 al 0,5 %, beta-mercaptoetanol 5 mM., 0,15 mg/ml de péptido 3X FLAG (Sigma-Aldrich) se añadieron a la resina y se incubaron a 4 °C durante 2,5 horas de rotación. La resina se centrifugó a 4000 rpm durante 30 segundos y el sobrenadante que contenía FLAG-UCHL1 purificado se retiró y se almacenó a - 80 °C.

Ensayo cinético bioquímico UCHL1

Las reacciones se realizaron por duplicado en placas negras de 384 pocillos (volumen pequeño, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21 µl. UCHL1 se diluyó en tampón de reacción (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05 %, BSA 0,5 mg/ml, beta mercaptoetanol 5 mM) al equivalente de 0, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5 y 1 µl/pocillo. El tampón se optimizó para temperatura, pH, agente reductor, sales, tiempo de incubación y detergente óptimos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA enlazado a ubiquitina a través de un enlace iso-peptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente y se leyeron cada 2 min durante 120 min. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech). λ Excitación 540 nm; λ Emisión 590 nm.

Ensayo CI50 bioquímico UCHL1

Las placas de dilución se prepararon a 21 veces la concentración final (2100 µM para una concentración final de 100 µM) en DMSO al 50 % en una placa de fondo en V de polipropileno de 96 pocillos (Greiner n.º 651201). Una serie típica de dilución de 8 puntos es 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03 µM finales. Las reacciones se realizaron por duplicado en placas negras de 384 pocillos (volumen pequeño, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21 µl. Se añadió a la placa 1 µl de DMSO al 50 % o compuesto diluido. UCHL1 se diluyó en tampón de reacción (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05 %, BSA 0,5 mg/ml, beta mercaptoetanol 5 mM) al equivalente de 0,05 µl/pocillo y se añadieron 10 µl de UCHL1 diluido al compuesto. La enzima y el compuesto se incubaron durante

ES 2 798 473 T3

5 30 min a temp. ambiente. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA enlazado a ubiquitina a través de un enlace iso-peptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se leyeron inmediatamente después de la adición del sustrato y después de una incubación de 2 h a temperatura ambiente. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech). λ Excitación 540 nm; λ Emisión 590 nm.

Actividad de compuestos ejemplares en el ensayo CI_{50} bioquímico UCHL1

Intervalos

A<1 μ M;

1<B<10 μ M;

10 10<C<30 μ M

Número de Ejemplo Intervalo de actividad

1	A
2	A
3	B
4	A
5	B
6	B
7	B
8	B
9	C
10	C
11	B
12	B
13	B
14	B
15	B
16	C
17	B
18	B
19	B
20	B
21	B
22	B
23	C
24	C
25	C
26	C
27	C
28	B
29	B
30	C
31	B
32	B
33	B

35	B
36	C
37	C
38	B
39	C
40	B
41	A
42	A
43	A
44	B
45	C
46	C
47	A
48	B
49	B
50	B
51	A
52	B
53	B
54	B
55	B
56	C
57	A
58	B
59	A
60	A
61	B
62	A
63	B
64	A
65	A
66	A
67	A

69	A
70	B
71	C
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	B
78	B
79	C
80	C
81	B
82	A
83	B
84	B
85	B
86	A
87	B
88	B
89	C
90	C
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	B
99	A
100	A
101	A

34	B	68	A	102	B
103	B	147	A	191	A
104	A	148	B	192	A
105	B	149	A	193	A
106	C	150	A	194	A
107	B	151	A	195	A
108	B	152	A	196	A
109	B	153	A	197	B
110	B	154	A	198	A
111	A	155	A	199	B
112	A	156	A	200	B
113	A	157	B	201	B
114	A	158	A	202	A
115	B	159	A	203	A
116	A	160	A	204	A
117	A	161	A	205	A
118	A	162	A	206	A
119	B	163	A	207	B
120	A	164	A	208	A
121	B	165	B	209	A
122	B	166	A	210	A
123	A	167	A	211	B
124	A	168	A	212	A
125	A	169	A	213	A
126	A	170	A	214	A
127	A	171	B	215	A
128	A	172	B	216	A
129	A	173	A	217	A
130	A	174	A	218	A
131	A	175	B	219	A
132	A	176	B	220	A
133	A	177	A	221	A
134	B	178	A	222	A
135	B	179	A	223	A
136	B	180	A	224	A
137	A	181	A	225	A
138	A	182	A	226	A
139	A	183	A	227	A
140	A	184	A	228	A
				229	A
				230	A

ES 2 798 473 T3

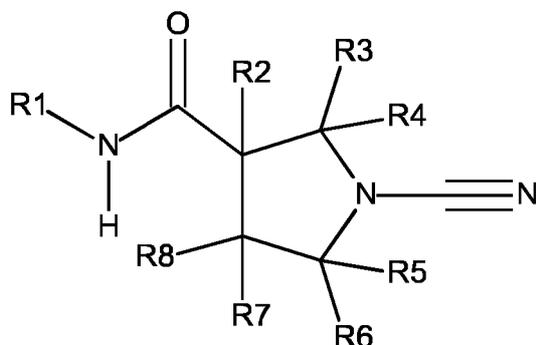
141	B
142	B
143	B
144	B
145	B
146	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	A
244	A
245	A
246	A
247	A
248	B
249	A
250	A
251	A
252	B
253	A
254	A
255	A
256	B
257	B
258	B
259	B
260	B
261	A

185	A
186	A
187	A
188	B
189	A
190	A
262	A
263	B
264	B
265	B
266	A
267	B
268	B
269	A
269	B
270	A
271	A
272	B
273	B
274	B
275	B
276	A
277	A
278	A
279	B
280	B
281	A
282	B
283	B
284	A
285	B

231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
286	A
287	A
288	A
289	A
290	A
291	B
292	B
294	A
295	B
296	C
297	A
298	A
299	A
300	A
301	A
302	A
303	A
304	A
305	A
306	A
307	A
308	A
309	A
310	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero,

5 en donde:

R₁ representa un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, un grupo alcoxi C₁-C₃, o R₂ se une a R₈ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄, o R₆ se une a R₇ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre halo, deuterio, alquilo C₁-3, alcoxi C₁-3 y ciano;

R₇ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, ciano, alquilo C₁-C₃, CF₃, un grupo alcoxi C₁-C₃ o un anillo arilo o heteroarilo o está unido a R₈ para formar un grupo espirocíclico o está unido a R₆ para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₄;

15 en donde R₁ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de Q₁-(R₉)_n;

n es 0 o 1;

Q₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, un enlace covalente, -NR₁₀-, -CONR₁₀-, -NR₁₀CO-, un átomo de oxígeno, oxo, nitro, -S(O)_m-, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -CO-, -SO₂R₁₁-, -NR₁₁R₁₂-, -NR₁₁COR₁₂-, -NR₁₀CONR₁₁R₁₂-, -CONR₁₁R₁₂-, -CO₂R₁₁-, -NR₁₁CO₂R₁₂-, -SO₂NR₁₁R₁₂-, -C(O)R₁₁-, -NR₁₁SO₂R₁₂-, NR₁₁SO₂NR₁₃R₁₄ y SO₂NR₁₁-, alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₂;

20 m es 0, 1 o 2;

R₉ representa un anillo heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros; y

R₁₀, R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ o un grupo alquilenilo C₁-C₆;

25 en donde R₉ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, oxo, ciano, nitro, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄R₁₅-, -Q₂-NR₁₃R₁₄-, -Q₂-NR₁₃COR₁₄-, -Q₂-COR₁₃-, -Q₂-SO₂R₁₃-, -Q₂-CONR₁₃-, Q₂-CONR₁₃R₁₄-, -Q₂-CO₂R₁₃-, -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄-, -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄ y -Q₂-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, deuterio, alquilo C₁-3, hidroxilo, alcoxi C₁-3, ciano, amino, nitro, oxo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilamino C₁-3, alquenilamino C₂-6, di-alquilamino C₁-3, acilamino C₁-3, di-acilamino C₁-3, carboxi, alcocarbonilo C₁-3, carbamoilo, mono-carbamoilo C₁-3, di-carbamoilo C₁-3 o cualquiera de los anteriores en los que un resto hidrocarbilo está a su vez sustituido con halo;

30 o R₉ puede estar sustituido con un anillo heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros, unido tanto directamente como a través de un grupo enlazador seleccionado entre oxígeno, un carbonilo, un alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o una cadena de alquilenoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

35 Q₂ representa un enlace covalente o un grupo alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆; y

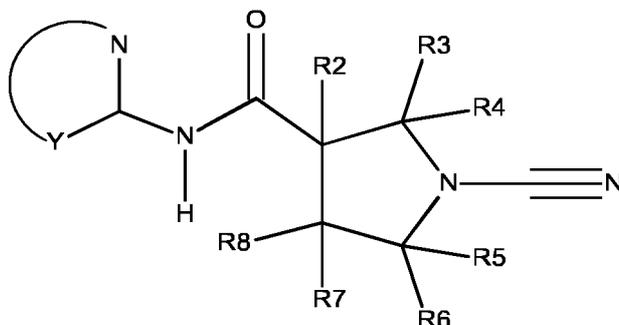
R₁₃, R₁₄ y R₁₅ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heteroarilo, arilo o

- cicloalquilo; en donde dicho grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con halo, deuterio, alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, ciano, amino, nitro, oxo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₃, alquenilamino C₂₋₆, di-alquilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃, di-acilamino C₁₋₃, carboxi, alcocicarbonilo C₁₋₃, carbamoilo,
- 5 mono-carbamoilo C₁₋₃, di-carbamoilo C₁₋₃ o cualquiera de los anteriores en los que un resto hidrocarbilo está a su vez sustituido con halo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁ es un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 Q₁-(R₉)_n.
- 10 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anillo heteroarilo de R₁ es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anillo de R₁ se selecciona entre tiazolilo, piridinilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, indazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, naftiridinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tetrahidrotiazolopiridinilo, imidazopiridinilo, triazolilo, pirazolopiridinilo, tetrahidropirazolopirazinilo, tetrahidrotiazoloazepinilo y tiazolopiridinilo.
- 15 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde para cada Q₁-(R₉)_n donde n es 0, cada sustituyente Q₁ puede seleccionarse independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, -COR₁₁, -SO₂R₁₁, ciano, CONR₁₁R₁₂ y haloalcoxi C₁₋₂; y
- en donde para cada Q₁(R₉)_n donde n es 1, cada sustituyente Q₁ puede seleccionarse independientemente entre un enlace covalente, -CO-, un alquilenilo C₁₋₆, un grupo alquilenilo C₂₋₆ y -NR₁₀.
- 20 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₂ representa hidrógeno, ciano, metilo o metoxi, en donde el grupo metilo está opcionalmente sustituido con flúor, cloro o metoxi.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₇ representa hidrógeno, metilo, CF₃, fenilo, piridilo o pirimidilo.
- 25 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente hidrógeno.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₃ representa metilo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el anillo de R₉ es un anillo heterocíclico, arilo heteroarilo o cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 9 o 10 miembros.
- 30 11. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde el anillo de R₉ se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxadiazolilo, triazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, imidazolpiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazopirazinilo, oxazolilo y quinolinilo.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde:
- 35 R₉ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, ciano, nitro, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -Q₂-NR₁₃CONR₁₄R₁₅, -Q₂-NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃COR₁₄, -Q₂-COR₁₃, -Q₂-SO₂R₁₃, -Q₂-CONR₁₃, Q₂-CONR₁₃R₁₄, -Q₂-CO₂R₁₃, -Q₂-SO₂NR₁₃R₁₄, -Q₂-NR₁₃SO₂R₁₄ y -Q₂-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, deuterio, alquilo C₁₋
- 40 ₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, ciano, amino, nitro u oxo;
- o R₉ puede estar sustituido con un anillo heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros, unido tanto directamente como a través de un grupo enlazador seleccionado entre oxígeno, un carbonilo, un alquilenilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o una cadena de alquilenoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
- Q₂ representa un enlace covalente o un grupo alquilenilo C₁₋₆ o alquilenilo C₂₋₆; y
- 45 R₁₃, R₁₄ y R₁₅ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, arilo o cicloalquilo; en donde dicho grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con halo, deuterio, alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, ciano, amino, nitro u oxo.
13. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde R₉ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, oxo, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, NR₁₃R₁₄, NR₁₃COR₁₄, CH₂NR₁₃COR₁₄, COR₁₃, CONR₁₃R₁₄, SO₂NR₁₃R₁₄ y NR₁₃SO₂R₁₄;
- 50

o R₉ puede estar sustituido con un anillo heterocíclico, heteroarilo, arilo o cicloalquilo de 3 a 10 miembros, unido tanto directamente como a través de un grupo enlazador seleccionado entre oxígeno, un carbonilo, un alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o una cadena de alquilenoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R₁₃, R₁₄ y R₁₅ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo.

- 5 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que tiene la fórmula (IV),



(IV)

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en donde Y representa los átomos restantes de un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido o condensado con un anillo adicional que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente, en donde dichos sustituyentes opcionales son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

10

15. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(5-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(5-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

- 15 N-(5-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;

N-(5-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;

N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

N-(5-(*tert*-butil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;

- 20 1-ciano-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(2-feniltiazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(3-fenilisoxazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida;

- 25 1-ciano-N-(3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(5-fenilisoxazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;

N-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;

N-(3-(*tert*-butil)-1H-pirazol-5-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;

- 30 1-ciano-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(6-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

1-ciano-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

- N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 N-(5-cloropiridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- 5 1-ciano-N-(5-metilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 N-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- 10 1-ciano-N-(4-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 N-([3,4'-bipiridin]-6-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(6-fenilpiridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 15 1-ciano-N-(6-fenilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(2-fenilpirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-ciclohexilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 N-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 20 (S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 25 (S)-1-ciano-N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(4-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- 30 (S)-N-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 35 (S)-1-ciano-N-(1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(5-benciltiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;

- (S)-1-ciano-N-(5-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 5 (S)-N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-metil-5-(morfolinometil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(3,4-difluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 10 (S)-1-ciano-N-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (R)-1-ciano-N-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 15 (2S,3S)-1-ciano-N-(5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida;
 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(5-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (2S,3S)-N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida;
 20 1-ciano-3-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-3-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-3-(metoximetil)-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1,3-diciano-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 25 (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S,4S)-N-(5-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-carboxamida;
 (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S,4S)-1-ciano-4-etil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S,4S)-1-ciano-4-etil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 30 1-ciano-5-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-5-metil-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-5-metil-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-morfolinotiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 35 N-(5-(2-(acetamidometil)piperidin-1-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(metil(fenil)amino)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(indolin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

- (S)-1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(isoindolin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 5 (S)-1-ciano-N-(5-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (R)-1-ciano-N-(5-morfolinotiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (R)-1-ciano-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 10 1-ciano-5-metil-N-(5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 N-(5-(2-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 15 N-(5-(3-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 N-(5-(4-aminofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (E)-1-ciano-N-(5-(2-ciclopropilvinil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 N-(5-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 20 N-(5-(2-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(3-(metilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-cianofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(4-cianofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 25 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(4-metoxifenil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-fenilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 30 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(5-metilisoxazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida
 35 1-ciano-N-(6-ciclopropilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

- (2S,3S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(p-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(m-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(o-tolil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 5 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 10 (3S)-1-ciano-N-(5-((2,6-dimetilmorfolino)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (2S,3S)-1-ciano-N-(5-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- 15 (S)-1-ciano-N-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-isobutil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (2S,3S)-N-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 20 (S)-1-ciano-N-(1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(3-(metilcarbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 25 (S)-1-ciano-N-(1-(2-(metilcarbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 30 (S)-1-ciano-N-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-ciano-N-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-((S)-1-fenilettil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 35 (S)-1-ciano-N-(1-((R)-1-fenilettil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;

- (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (2S,3S)-1-ciano-2-metil-N-(1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S,4S)-1-ciano-4-metil-N-(1-((S)-1-feniletil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 5 (S)-1-ciano-N-(1-(4-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (R)-1-ciano-N-(1-(2-metilpirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(1-(4-cianofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- 10 (S)-1-ciano-N-(1-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(1-(3-cianofenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(1-(piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(1-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 15 (3S)-N-(1-(1-benzoilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-(1-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-(1-(1-bencilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-ciano-N-(1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-ciano-N-(1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 20 (S)-N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(2-metoxibenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-picolinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 25 (S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-nicotinoil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(dimetilglicil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 30 (S)-2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de metilo;
- (S)-2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de 2-metoxietilo;
- (S)-1-ciano-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(metilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 35 (S)-1-ciano-N-(5-(isopropilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(fenilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(4-etinilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;

- (S)-1-ciano-N-(5-(3-etinilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-ciano-N-(5-(N-(1-fenilettil)sulfamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-ciano-N-(5-(N-metil-N-(1-fenilettil)sulfamoil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 5 (3S,4S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(N,N-dimetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(piridazin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-fluorofenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 10 (S)-N-(5-(1H-indazol-7-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(4-(metilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 15 (S)-1-ciano-N-(5-(4-ciano-3-metoxifenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(4-sulfamoilfenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(1H-indazol-6-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-6-(2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)tiazol-5-il)-N-metilpicolinamida;
- 20 (S)-6-(2-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)tiazol-5-il)-N-etilpicolinamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(2-oxoindolin-7-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(3-metil-1H-indazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 25 (S)-N-(5-(1H-indazol-4-il)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(4-fluoro-3-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(3-carbamoilfenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(3-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-(3-(etilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 30 (S)-1-ciano-N-(5-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(3-carbamoil-4-fluorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(3-carbamoil-4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(4-cloro-3-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(4-cloro-3-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
- 35 (S)-1-ciano-N-(5-(isopropilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-1-ciano-N-(5-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;

- (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(2-metoxietoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(3-morfolinopropoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(3-morfolinopropoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 5 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(((S)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(((S)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(2-ciano-5-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 10 (S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1,7-naftiridin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 15 (S)-N-(6-(3-clorofenil)pirimidin-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(2'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(2'-(metilamino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-3-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)-N-metilisoquinolin-6-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 20 (S)-N-(4-(1H-indazol-4-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-etinilisoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (2S,3S)-1-ciano-N-(6-etinilisoquinolin-3-il)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-3-(1-cianopirrolidin-3-carboxamido)isoquinolin-6-carboxamida;
 (2S,3S)-N-(6-(1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-carboxamida;
- 25 (S)-1-ciano-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 30 (S)-1-ciano-N-(1-metil-5-(m-tolil)-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(quinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(4-(*tert*-butil)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-fenilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
- 35 (S)-1-ciano-N-(6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(isopropilsulfonil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;

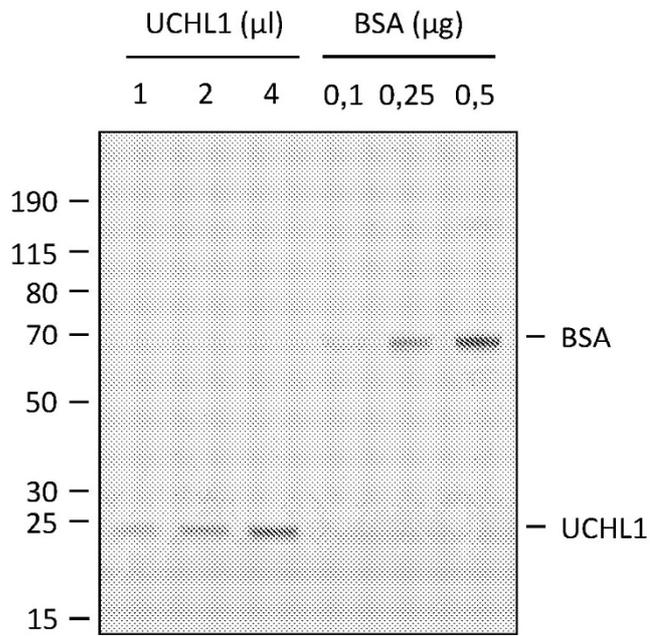
- 3-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxamida;
 2-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carboxamida;
 (3S,4S)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S,4R)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(piridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 5 (3S,4R)-1-ciano-N-(5-feniltiazol-2-il)-4-(pirimidin-5-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 1-ciano-3-metoxi-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 10 (S)-1-ciano-N-(6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-(5-metilisoxazol-4-il)fenil)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 15 (S)-N-(1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(2'-(5-metilisoxazol-4-il)-[4,4'-bipiridin]-2-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 20 (S)-1-ciano-N-(1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(1H-indazol-4-il)-1H-imidazol-4-il)-1-cianopirrolidin-3-carboxamida;
 25 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(quinolin-4-il)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(4-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;
 30 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida; y
 (S)-1-ciano-N-(1-(4-ciano-3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-carboxamida;

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso como un medicamento.
- 35 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en el tratamiento de cáncer, trastornos neurodegenerativos, EPOC, inflamación, infecciones víricas o bacterianas o trastornos metabólicos.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de

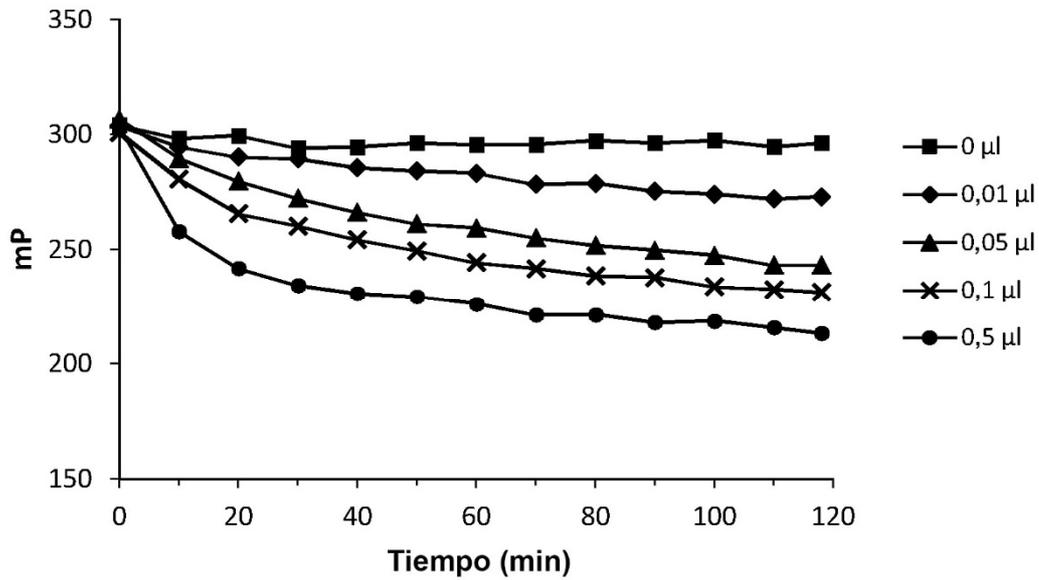
las reivindicaciones 1 a 15, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Figura 1 Expresión y purificación de FLAG-UCHL1 a partir de células de mamífero



Proteína FLAG-purificada o las concentraciones indicadas de BSA se separaron por SDS-PAGE y se tiñeron con Imperial Protein Stain (Pierce Biotechnology).

Figura 2 Ensayo cinético UCHL1 para detección de alto rendimiento de compuestos usando un sustrato enlazado a isopéptido



Actividad proteolítica de FLAG-UCHL1 purificada medida usando un ensayo de polarización de fluorescencia. Diversos volúmenes de UCHL1 purificada como se indicó se incubaron con un péptido marcado con TAMRA enlazado a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico.