

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 661**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2018** **PCT/EP2018/068998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2019** **WO19012063**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2018** **E 18740815 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024** **EP 3652178**

54 Título: **Compuestos de cetona bicíclica y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

14.07.2017 US 201762532767 P

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

21.06.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PATEL, SNAHEL;
HAMILTON, GREGORY;
ZHAO, GUILING;
CHEN, HUIFEN;
DANIELS, BLAKE y
STIVALA, CRAIG

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 973 661 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de cetona bicíclica y procedimientos de uso de los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de RIP1 cinasa útiles para tratar enfermedades y trastornos asociados con inflamación, muerte celular y otros.

10

Antecedentes de la invención

La proteína de interacción con el receptor 1 ("RIP1") cinasa es una proteína serina/treonina cinasa. RIP1 es un regulador de señalización celular que está implicado, entre otras cosas, en la mediación de las vías de muerte celular programada, por ejemplo, necroptosis. La forma mejor estudiada de muerte celular necroptótica se inicia por TNF α (factor de necrosis tumoral), pero la necroptosis también se puede inducir por otros miembros de la familia de ligandos de muerte de TNF α (Fas y TRAIL/Apo2L), interferones, señalización de receptores de tipo Toll (TLR) e infección vírica por medio del sensor de ADN DAI (activador dependiente de ADN del factor regulador de interferón) [1-3]. La unión de TNF α al TNFR1 (receptor de TNF 1) provoca la trimerización de TNFR1 y la formación de un complejo intracelular, complejo-I. TRADD (proteína de dominio de muerte asociada al receptor de TNF) se une al dominio de muerte intracelular de TNFR1 y recluta la proteína cinasa RIP1 (proteína de interacción con el receptor 1) a través del dominio de muerte presente en ambas proteínas [4]. Tras el reclutamiento inicial en el complejo de señalización asociado a TNFR1, RIP1 se transloca a un complejo citoplásmico secundario, el complejo II [5-7]. El complejo-II se forma por la proteína que contiene el dominio de muerte FADD (proteína asociada a Fas), RIP1, caspasa-8 y cFLIP. Si la caspasa-8 no está totalmente activada o su actividad está bloqueada, la proteína cinasa RIP3 se recluta por el complejo, formando un necrosoma, que dará lugar al inicio de muerte celular necroptótica [8-10]. Una vez se forma el necrosoma, RIP1 y RIP3 participan en una serie de acontecimientos de autofosforilación y fosforilación cruzada que son esenciales para la muerte celular necroptótica. La necroptosis se puede bloquear completamente por la mutación de inactivación de cinasa en cualquiera de las dos cinasas, o químicamente por inhibidores de RIP1 cinasa (necrostatinas) o inhibidores de RIP3 cinasa [11-13]. La fosforilación de RIP3 permite la unión y fosforilación de la pseudocinasa MLKL (tipo de dominio cinasa de linaje mixto), un componente clave de la muerte celular necroptótica [14, 15].

La necroptosis tiene una relevancia fisiopatológica fundamental en infarto de miocardio, apoplejía, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias intestinales, degeneración retiniana y otros trastornos clínicos comunes [16]. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de la actividad de RIP1 cinasa son deseados por lo tanto como tratamiento potencial de enfermedades mediadas por esta vía y asociadas con inflamación y/o muerte celular necroptótica.

Los inhibidores de RIP1 cinasa se han descrito previamente. El primer inhibidor publicado de la actividad de RIP1 cinasa fue necrostatina 1 (Nec-1) [17]. Este descubrimiento inicial estuvo seguido por versiones modificadas de Nec-1 con diversas capacidades para bloquear la actividad de RIP1 cinasa [11, 18]. Recientemente se han descrito inhibidores de RIP1 cinasa adicionales que difieren estructuralmente de la clase de compuestos de necrostatina [19, 20, 21].

45

Las referencias citadas anteriormente incluyen:

1) Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhout, S., Walczak, H. y Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 15, 135-147.

50

2) Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. *Trends in cell biology*. 25, 347-353.

3) de Almagro, M. C. y Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin Cell Dev Biol*. 39, 56-62.

55

4) Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. *Immunological reviews*. 246, 95-106.

5) O'Donnell, M. A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W. C. y Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. *Curr Biol*. 17, 418-424.

60

6) Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D. P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. y Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. *Molecular cell*. 43, 449-463.

65

7) Bertrand, M. J., Milutinovic, S., Dickson, K. M., Ho, W. C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J. W., Jaquith, J. B., Morris, S. J. y Barker, P. A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. *Mol Cell.* 30, 689-700.

8) Wang, L., Du, F. y Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell.* 133, 693-703.

9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. y Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell.* 137, 1100-1111.

10) Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T. D., Guildford, M. y Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell.* 137, 1112-1123.

11) Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., Ch'en, I. L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G. D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S. M., Gerber, S. A., Lugovskoy, A. y Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat Chem Biol.* 4, 313-321.

12) Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. y Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science.* 343, 1357-1360.

13) Kaiser, W. J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J. W., Gough, P. J., Sehon, C. A., Marquis, R. W., Bertin, J. y Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *The Journal of biological chemistry.* 288, 31268-31279.

14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. y Liu, Z. G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 109, 5322-5327.

15) Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. y Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. *Cell.* 148, 213-227.

16) Linkermann, A. y Green, D. R. (2014) Necroptosis. *The New England journal of medicine.* 370, 455-465.

17) Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G. D., Mitchison, T. J., Moskowitz, M. A. y Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol.* 1, 112-119.

18) Takahashi, N., Duprez, L., Grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., DuHadaway, J. B., Goossens, V., Roelandt, R., Van Hauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, G. C., Degterev, A., Yuan, J. y Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. *Cell Death Dis.* 3, e437.

19) Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C., Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. y Gough, P. J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. *ACS medicinal chemistry letters.* 4, 1238-1243.

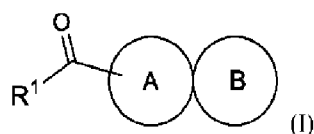
20) Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G. D. y Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. *Cell Rep.*

21) Publicación de patente internacional n.º WO 2014/125444.

22) Publicación de patente internacional n.º WO 2017/004500.

Sumario de la invención

Se proporcionan en el presente documento compuestos de fórmula I:

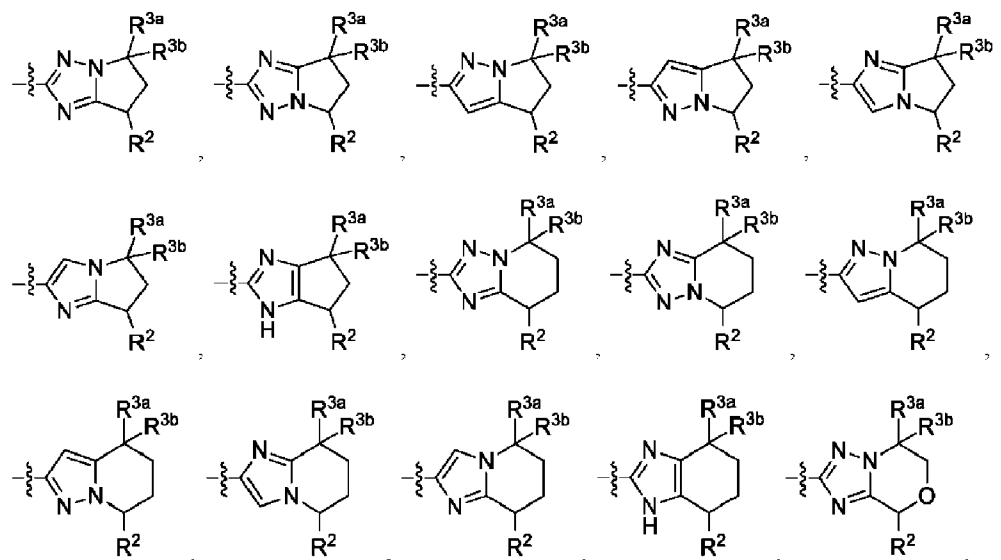


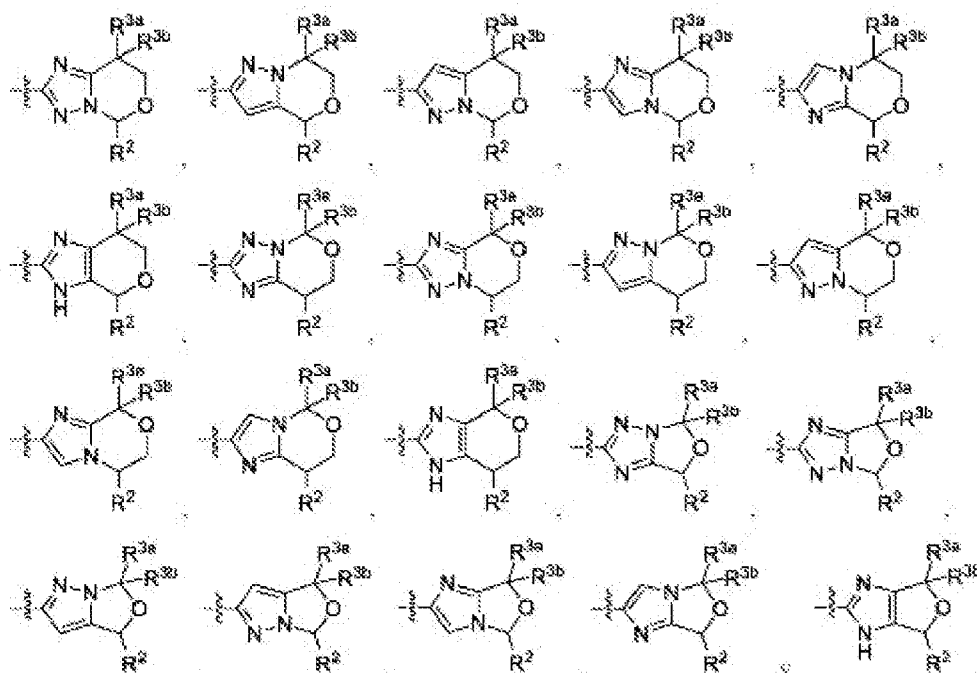
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- 5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-N(R^N)₂, fenilo, bencilo, heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que R^1 está unido al carbonilo contiguo por un átomo de carbono, y en la que R^1 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-N(R^N)₂, hidroxilo, hidroximetilo, ciano, cianometilo, cianoetilo, C(O)alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, CH₂-(cicloalquilo C₃-C₆), heteroarilo de 5 a 6 miembros y CH₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros);

15 cada R^N se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; o dos R^N, conjuntamente con el N contiguo, pueden formar un anillo de 4-6 miembros; y

el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:





en la que:

- 5 R^2 se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 miembros), CH_2CH_2 -(heterociclilo de 4 a 6 miembros), heteroarilo de 5 a 6 miembros y CH_2 -(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en la que, cuando está presente un anillo de fenilo, se puede sustituir con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y ciano; y

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan como sigue:

- 15 (i) uno de R^{3a} y R^{3b} es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ;
- (ii) cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN y metilo, siempre que R^{3a} y R^{3b} no puedan ser ambos OH o CN; o
- 20 (iii) R^{3a} y R^{3b} conjuntamente forman ciclopropilo.

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los modos de realización específicos incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral.

También se proporcionan en el presente documento formulaciones orales de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para administración oral.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con inflamación, muerte celular y otros relacionados con RIP1 cinasa, como se describe además a continuación.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome parkinsoniano atípico, tauopatía, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica,

atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, enfermedad de Huntington, isquemia, apoplejía, hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatía periférica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad desmielinizante.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización proporcionados en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome parkinsoniano atípico, tauopatía, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, enfermedad de Huntington, isquemia, apoplejía, hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatía periférica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad desmielinizante.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glaucoma, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis idiopática juvenil y osteoartritis.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se proporciona en el presente documento, todas las fórmulas químicas y estructuras químicas genéricas se deben interpretar para proporcionar la valencia apropiada y los enlaces químicamente estables entre átomos como entiende un experto en la técnica. Cuando sea apropiado, los sustituyentes se pueden unir a más de un átomo contiguo (por ejemplo, alquilo incluye metileno cuando están presentes dos enlaces).

En las fórmulas químicas proporcionadas en el presente documento, "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro y bromo (es decir, F, Cl, Br).

Alquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido. En algunos modos de realización, alquilo se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo y *n*-octilo. Los grupos alquilo sustituidos proporcionados en el presente documento están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₄), NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, NH(C=O)alquilo C₁-C₄, (C=O)NH(alquilo C₁-C₄), (C=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, S(alquilo C₁-C₄), SO(alquilo C₁-C₄), SO₂(alquilo C₁-C₄), SO₂NH(alquilo C₁-C₄), SO₂N(alquilo C₁-C₄)₂ y NHSO₂(alquilo C₁-C₄). En algunos modos de realización, el grupo alquilo sustituido tiene 1 o 2 sustituyentes. En algunos modos de realización, el grupo alquilo no está sustituido.

Cicloalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido e incluye grupos bicíclicos puente, espirocíclicos y fusionados, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₄), NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, NH(C=O)alquilo C₁-C₄, (C=O)NH(alquilo C₁-C₄), (C=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, S(alquilo C₁-C₄), SO(alquilo C₁-C₄), SO₂(alquilo C₁-C₄), SO₂NH(alquilo C₁-C₄), SO₂N(alquilo C₁-C₄)₂ y NHSO₂(alquilo C₁-C₄). En algunos modos de realización, cicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₆. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a tres átomos de halógeno. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a tres átomos de flúor. Los grupos cicloalquilo C₃-C₆ ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo C₃-C₁₂ ejemplares incluyen además biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, cicloheptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, espiro[4.2]heptilo, ciclooctilo, espiro[4.3]octilo, espiro[5.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantanilo, decalinilo, y espiro[5.4]decanilo. Cuando sea apropiado, los grupos cicloalquilo se pueden fusionar con otros grupos de modo que exista más de un enlace químico entre el grupo cicloalquilo y otro sistema de anillo (por ejemplo, el anillo C de fórmula I). En algunos modos de realización, el grupo cicloalquilo no está sustituido.

Haloalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. En algunos modos de realización, haloalquilo se refiere a un grupo haloalquilo C₁-C₆. En algunos modos de realización, de 1 a 3 átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo están reemplazados por un halógeno. En algunos modos de realización, cada átomo de hidrógeno del grupo haloalquilo está reemplazado por un halógeno (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos modos de realización, el haloalquilo es como se define en el presente documento, en

el que el halógeno en cada caso es flúor. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

Alcoxi, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada en el que están presentes uno o más átomos de oxígeno, en cada caso entre dos átomos de carbono. En algunos modos de realización, alcoxi se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₆. En algunos modos de realización, los grupos alcoxi C₁-C₆ proporcionados en el presente documento tienen un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH(CH₃)₂, CH₂OC(CH₃)₃, CH(CH₃)OCH₃, CH₂CH(CH₃)OCH₃, CH(CH₃)OCH₂CH₃, CH₂OCH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, y CH₂OCH₂OCH₂OCH₃.

Cicloalcoxi, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alcoxi C₄-C₁₀ o C₄-C₆ como se define anteriormente en el que el grupo es cíclico y contiene un átomo de oxígeno. Los grupos cicloalcoxi ejemplares incluyen oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

Haloalcoxi, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo haloalquilo C₁-C₆ como se define anteriormente en el que están presentes uno o dos átomos de oxígeno, en cada caso entre dos átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos haloalcoxi C₁-C₆ proporcionados en el presente documento tienen un átomo de oxígeno. Los grupos haloalcoxi ejemplares incluyen OCF₃, OCHF₂ y CH₂OCF₃.

Tioalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₁₂ o C₁-C₆ como se define anteriormente en el que el átomo de oxígeno está reemplazado por un átomo de azufre. En algunos modos de realización, los grupos tioalquilo pueden incluir átomos de azufre sustituidos con uno o dos átomos de oxígeno (es decir, alquilsulfonas y alquilsulfóxidos). Los grupos tioalquilo ejemplares son los ejemplificados en la definición de alcoxi anterior, en la que cada átomo de oxígeno está reemplazado por un átomo de azufre en cada caso.

Tiocicloalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo tioalquilo C₄-C₁₀ o C₄-C₆ como se define anteriormente en el que el grupo es cíclico y contiene un átomo de azufre. En algunos modos de realización, el átomo de azufre del grupo tiocicloalquilo está sustituido con uno o dos átomos de oxígeno (es decir, un sulfóxido o sulfona cíclica). Los grupos tiocicloalquilo ejemplares incluyen tietanilo, tiolanilo, tianilo, 1,1-dioxotolanilo y 1,1-dioxotianilo.

Heterociclilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un anillo único de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas de anillos condensados múltiples que tienen al menos uno de dichos anillos saturados o parcialmente insaturados, sistemas de anillos condensados múltiples que tienen de 7 a 12 átomos y se describen además a continuación. Por tanto, el término incluye anillos únicos saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros) de aproximadamente 1 a 7 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar ramificado en C (es decir, sustituido con alquilo C₁-C₄). El anillo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetidinilo, tetrahidrofuranilo y piperidinilo. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples se pueden conectar entre sí por medio de enlaces fusionados, espiro y puente cuando se permita por los requisitos de valencia. Se debe entender que los anillos individuales del sistema de anillos condensados múltiples se pueden conectar en cualquier orden entre sí. También se debe entender que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiples (como se define anteriormente para un heterociclo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillos condensados múltiples. También se debe entender que el punto de unión para un heterociclo o un sistema de anillos condensados múltiples de heterociclo puede estar en cualquier átomo adecuado del grupo heterociclilo, incluyendo un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, aciridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxacinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, espiro[ciclopropano-1,1'-isoidolinil]-3'-ona, isoidolinil-1-ona, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, imidazolidin-2-ona N-metilpiperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, 1,4-dioxano, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, pirano, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, tropano, 2-azaespiro[3.3]heptano, (1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.1]octano, (1S,4S)-2-azabicyclo[2.2.2]octano, (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano y pirrolidin-2-ona.

En algunos modos de realización, el heterociclilo es un heterociclilo C₄-C₁₀ que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos modos de realización, el grupo heterociclilo no es bicíclico ni espirocíclico. En algunos modos de realización, el heterociclilo es un heterociclilo C₅-C₆ que tiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que al menos 2 son nitrógeno si están presentes 3 heteroátomos.

Arilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un anillo aromático todo de carbono único o un sistema de anillos todos de carbono condensados múltiples en el que al menos uno de los anillos es aromático y en el que el grupo arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, de 6 a 12 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen aproximadamente de 9 a 20 átomos de carbono en los que al menos un anillo es aromático y en el que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de anillos condensados múltiples. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples se pueden conectar entre sí por medio de enlaces fusionados, espiro y puente cuando se permita por los requisitos de valencia. Se debe entender que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiples, como se define anteriormente, puede estar en cualquier posición del sistema de anillos, incluyendo una porción aromática o carbocíclica del anillo. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y antraceno.

Heteroarilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos condensados múltiples que tienen de 8 a 16 átomos que tienen al menos uno de dichos anillos aromáticos, sistemas de anillos condensados múltiples que se describen además a continuación. Por tanto, "heteroarilo" incluye anillos aromáticos únicos de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Los sistemas de anillos de heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se define anteriormente, se condensa con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, un naftiridinilo tal como 1,8-naftiridinilo), heterociclos (para formar, por ejemplo, un 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo tal como 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de anillos condensados múltiples. Por tanto, un heteroarilo (un anillo aromático único o sistema de anillos condensados múltiples) tiene de 1 a 15 átomos de carbono y aproximadamente 1-6 heteroátomos dentro del anillo de heteroarilo. Dichos sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples se pueden conectar entre sí por medio de enlaces fusionados, espiro y puente cuando se permita por los requisitos de valencia. Se debe entender que los anillos individuales del sistema de anillos condensados múltiples se pueden conectar en cualquier orden entre sí. También se debe entender que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiples (como se define anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillos condensados múltiples, incluyendo una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de anillos condensados múltiples. También se debe entender que el punto de unión para un heteroarilo o sistema de anillos condensados múltiples de heteroarilo puede estar en cualquier átomo adecuado del heteroarilo o sistema de anillos condensados múltiples de heteroarilo, incluyendo un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinil-4(3H)-ona, triazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol y 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol.

Como se usa en el presente documento, el término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles a su compañero de imagen especular.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a los compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

Como se usa en el presente documento una línea ondulada "

~~~~~

"que se interseca con un enlace en una estructura química indica el punto de unión del enlace con que el enlace ondulado se interseca en la estructura química con el resto de una molécula.

Como se usa en el presente documento, el término "ligado a C" quiere decir que el grupo que describe el término está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo.

Como se usa en el presente documento, el término "ligado a N" quiere decir que el grupo que describe el término está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y no siendo sus moléculas imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen en general S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de giro de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama mezcla enantiómera. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no haya existido ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas carentes de actividad óptica.

Cuando un enlace en una fórmula de compuesto en el presente documento se dibuja de manera no estereoquímica (por ejemplo, plana), el átomo al que está unido el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. Cuando un enlace en una fórmula de compuesto en el presente documento se dibuja de manera estereoquímica definida (por ejemplo, en negrita, cuña en negrita, línea discontinua o cuña discontinua), se debe entender que el átomo al que el enlace estereoquímico está unido está enriquecido en el estereoisómero absoluto representado a menos que se indique de otro modo. En un modo de realización, el compuesto puede ser al menos un 51 % el estereoisómero absoluto representado. En otro modo de realización, el compuesto puede ser al menos un 80 % el estereoisómero absoluto representado. En otro modo de realización, el compuesto puede ser al menos un 90 % el estereoisómero absoluto representado. En otro modo de realización, el compuesto puede ser al menos un 95 % el estereoisómero absoluto representado. En otro modo de realización, el compuesto puede ser al menos un 97 % el estereoisómero absoluto representado. En otro modo de realización, el compuesto puede ser al menos un 98 % el estereoisómero absoluto representado. En otro modo de realización, el compuesto puede ser al menos un 99 % el estereoisómero absoluto representado.

Como se usa en el presente documento, el término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua. En algunos modos de realización, un hidrato de un compuesto proporcionado en el presente documento es un hidrato de cetona.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger un grupo funcional particular en un compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoicarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfoniletilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, y nitroetilo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase P.G.M. Wuts y T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4.<sup>a</sup> edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006.

Como se usa en el presente documento, el término "mamífero" incluye seres humanos, ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares hallados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, de litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, sodio y cinc. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas y aminas naturales, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico y metanosulfónico. También se incluyen sales de aminoácidos tales como el arginato y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico (véase, por ejemplo, Berge, S. M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o bien de ácido.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la presente invención.

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

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

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

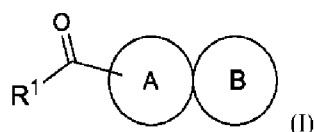
Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico y/o tratamiento profiláctico o a las medidas preventivas, en los que el objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como, por ejemplo, el desarrollo o diseminación del cáncer. Para los propósitos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen el alivio de síntomas, disminución del grado de la enfermedad o trastorno, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad o trastorno, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o atenuación del estado de la enfermedad o trastorno, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la enfermedad o trastorno, así como aquellos propensos a tener la enfermedad o trastorno o aquellos en los que se va a prevenir la enfermedad o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" quiere decir una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. Para el tratamiento del cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (TR).

El término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica (es decir, niveles en sangre/plasma) de una cantidad dada de fármaco administrado a un paciente. La biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medición tanto del tiempo (tasa) como de la cantidad total (extensión) del fármaco que llega a la circulación general desde una forma farmacéutica administrada.

### Inhibidores de RIP1 cinasa

La presente invención proporciona compuestos novedosos que tienen la fórmula general I:

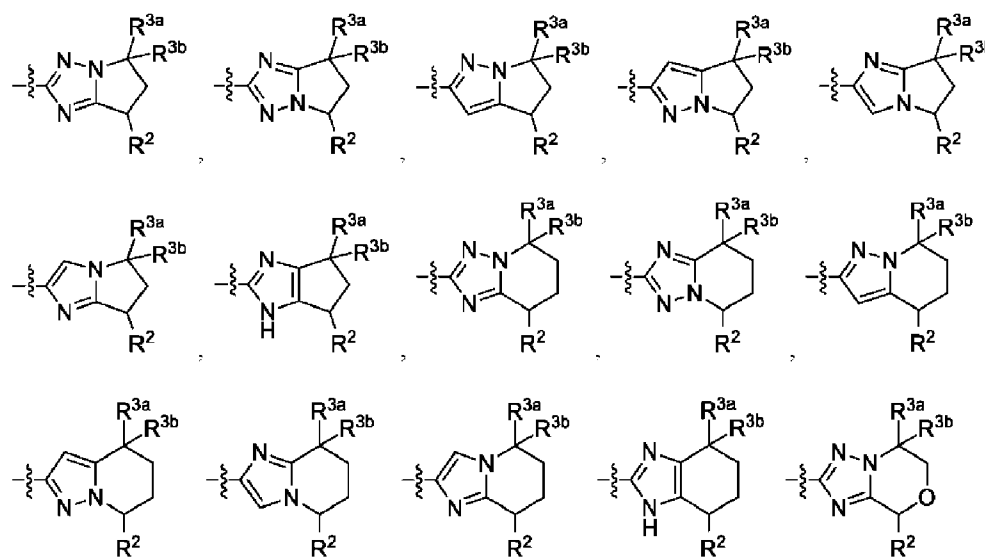


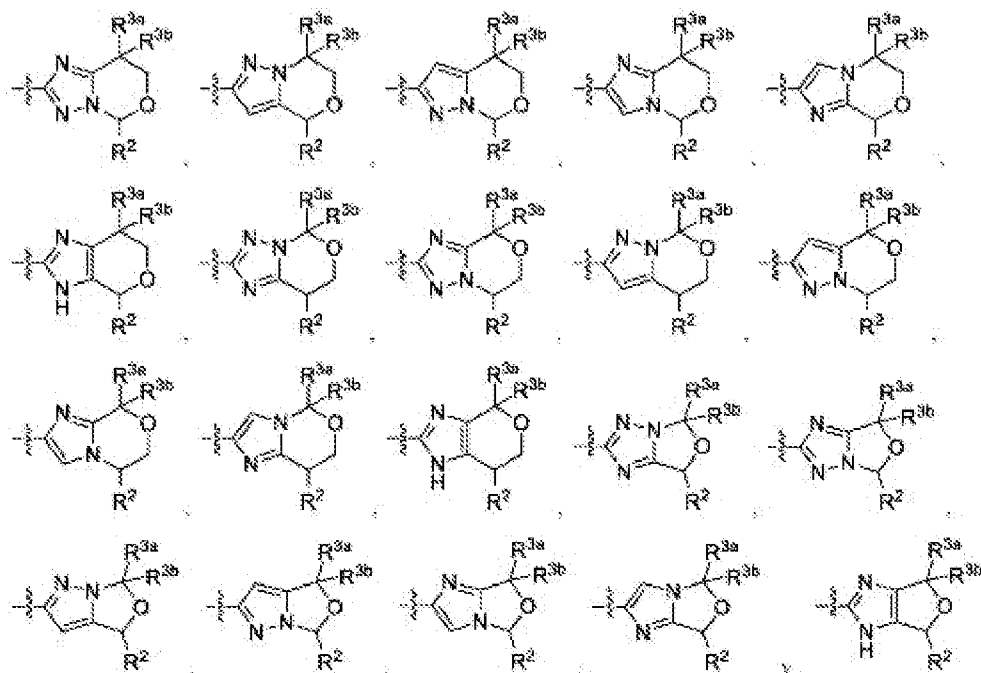
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6-N(R^N)_2$ , fenilo, bencilo, heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que  $R^1$  está unido al carbonilo contiguo por un átomo de carbono, y en la que  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6-N(R^N)_2$ , hidroxilo, hidroximetilo, ciano, cianometilo, cianoetilo,  $C(O)$ alquilo  $C_1-C_6$ , fenilo, bencilo,  $CH_2$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ), heteroarilo de 5 a 6 miembros y  $CH_2$ -(heteroarilo de 5 a 6 miembros);

cada  $R^N$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  y haloalquilo  $C_1-C_6$ ; o dos  $R^N$ , conjuntamente con el N contiguo, pueden formar un anillo de 4-6 miembros; y

el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:





en la que:

- 5  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , tioalquilo  $C_1-C_6$ , fenilo, bencilo,  $CH_2$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $CH_2CH_2$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $CH_2$ -(heterociclilo de 4 a 6 miembros),  $CH_2CH_2$ -(heterociclilo de 4 a 6 miembros), heteroarilo de 5 a 6 miembros y  $CH_2$ -(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en la que, cuando está presente un anillo de fenilo, se puede sustituir con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$  y ciano; y

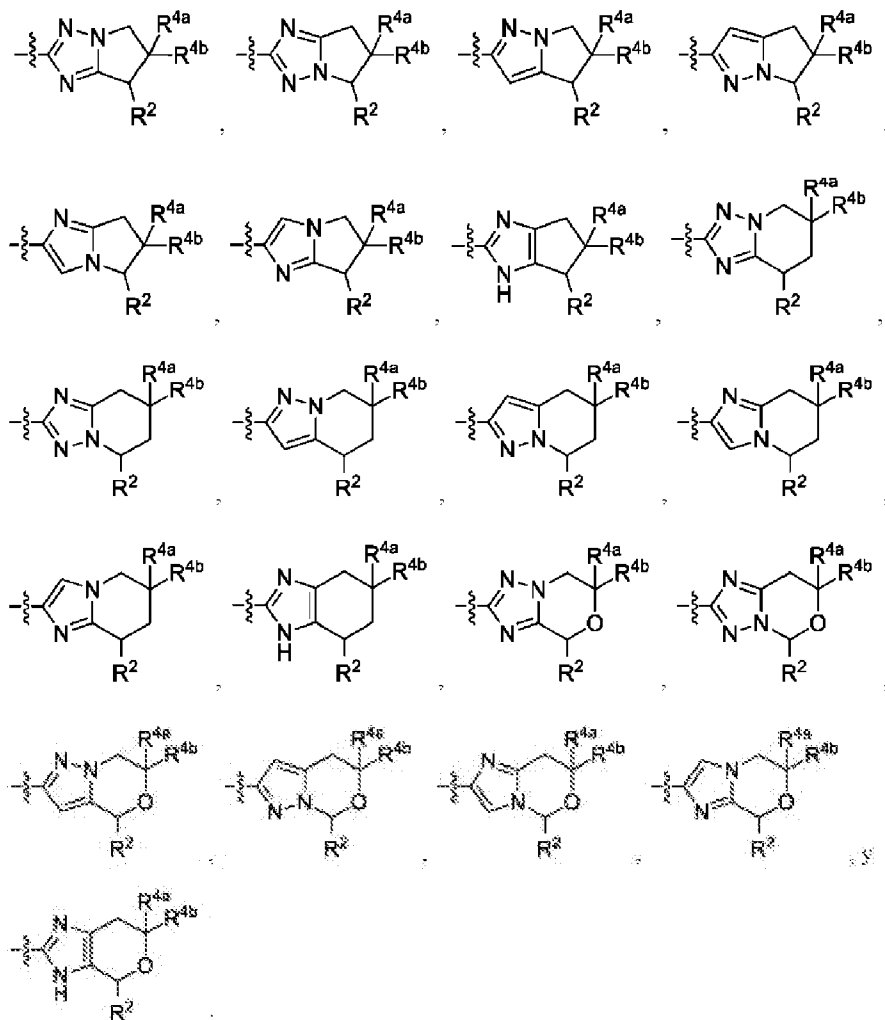
$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan como sigue:

- 15 (i) uno de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo, alcoxi  $C_1-C_4$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ ;
- (ii) cada uno de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN y metilo, siempre que  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  no puedan ser ambos OH o CN; o
- 20 (iii)  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  conjuntamente forman ciclopropilo.

En algunos modos de realización,  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , fenilo, bencilo, oxtetanilo, oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilo, tienilo y pirazolilo; en los que  $R^1$  se sustituye opcionalmente con: (i) un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, metilo, hidroxilo, hidroximetilo, ciano y trifluorometilo, o (ii) dos sustituyentes F. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_6$ . En algunos modos de realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_4$ . En algunos modos de realización,  $R^1$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ . En algunos modos de realización,  $R^1$  es cicloalquilo  $C_3-C_4$ . En algunos modos de realización,  $R^1$  es metilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es etilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es alquilo  $CF_3CH_2$ . En algunos modos de realización,  $R^1$  es 2-propilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es terc-butilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es (2-hidroxil)-2-propilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es (2-ciano)-2-propilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es haloalquilo  $C_1-C_6$ . En algunos modos de realización,  $R^1$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ . En algunos modos de realización,  $R^1$  es ciclopropilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es mono- o difluorociclopropilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 1-fluorociclopropilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 2-fluorociclopropilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 2,2-difluorociclopropilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 1-(trifluorometil)ciclopropilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 1-metilciclopropilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 1-(hidroximetil)ciclopropilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es ciclobutilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es ciclopentilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es fenilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es oxetan-3-ilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 3-metioxetan-3-ilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 2-piridilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 1-metilpirazol-4-ilo. En algunos modos de realización,  $R^1$  es 2-tienilo.

En algunos modos de realización, cada  $R^N$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunos modos de realización, cada  $R^N$  es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunos modos de realización, cada  $R^N$  es metilo.

5 En algunos modos de realización, el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:



en la que:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), CH<sub>2</sub>-(heterociclilo de 4 a 6 miembros), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(heterociclilo de 4 a 6 miembros), heteroarilo de 5 a 6 miembros y CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en la que, cuando está presente un anillo de fenilo, se puede sustituir con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano; y

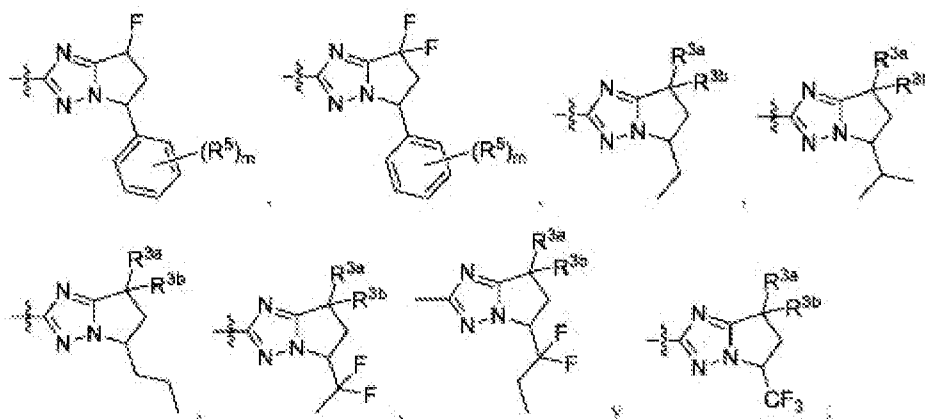
$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se seleccionan como sigue:

(i) uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, D, F, Cl, OH, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

(ii) cada uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl y metilo.

En algunos modos de realización,  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, monofluorofenilo, difluorofenilo, monoclorofenilo y diclorofenilo.

En algunos modos de realización de fórmula (I),  $R^1$  es como se define anteriormente, y el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:



en la que:

5  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan como sigue:

(i) uno de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

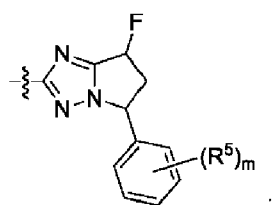
10 (ii) cada uno de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN y metilo, siempre que  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  no puedan ser ambos OH o CN; o

(iii)  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  conjuntamente forman ciclopropilo;

15 cada  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

m es 1, 2 o 3.

20 En algunos modos de realización de fórmula (I),  $R^1$  es como se define anteriormente, y el anillo A y el anillo B conjuntamente son:

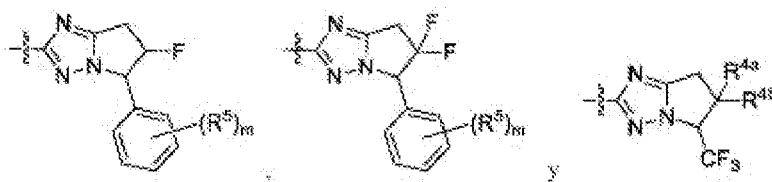


25 en la que:

cada  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

30 m es 1, 2 o 3.

En algunos modos de realización de fórmula (I),  $R^1$  es como se define anteriormente, y el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:



35

en la que:

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se seleccionan como sigue:

(i) uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, D, F, Cl, OH, CN, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo, alcoxi  $C_1-C_4$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; o

5 (ii) cada uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl y metilo;

cada  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; y

10 m es 1, 2 o 3.

En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^2$  es fenilo. En algunos modos de realización,  $R^2$  es mono- o difluorofenilo. En algunos modos de realización,  $R^2$  es mono- o diclorofenilo. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^2$  es piridinilo. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^2$  es piridinilo sustituido con cloro. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^2$  es piridinilo sustituido con flúor. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^2$  es pirazolilo. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^2$  es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^2$  es 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo.

En algunos modos de realización,  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, monofluorofenilo, difluorofenilo, monoclorofenilo y diclorofenilo.

En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno H. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es H y  $R^{3b}$  es F. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es H y  $R^{3b}$  es Cl. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno F. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno Cl. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno metilo. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es metilo y  $R^{3b}$  es F. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es metilo y  $R^{3b}$  es Cl. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es metilo y  $R^{3b}$  es OH. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es metilo y  $R^{3b}$  es CN. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno D. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es H y  $R^{3b}$  es D. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es D y  $R^{3b}$  es F. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es D y  $R^{3b}$  es Cl. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{3a}$  es D y  $R^{3b}$  es metilo.

En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno H. En algunos de los modos de realización anteriores, uno de  $R^{4a}$  es H y  $R^{4b}$  es F. En algunos de los modos de realización anteriores, uno de  $R^{4a}$  es H y  $R^{4b}$  es metilo. En algunos de los modos de realización anteriores, uno de  $R^{4a}$  es H y  $R^{4b}$  es Cl. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno F. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno D. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{4a}$  es H y  $R^{4b}$  es D. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{4a}$  es D y  $R^{4b}$  es F. En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^{4a}$  es D y  $R^{4b}$  es Cl.

En algunos de los modos de realización anteriores,  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2H$  y  $OCF_2H$ .

45 En algunos de los modos de realización anteriores, m es 0. En algunos modos de realización, m es 1. En algunos modos de realización, m es 2.

En otro modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla 1 a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de la tabla 1 que tiene una  $K_i$  de menos de 100 nM en un ensayo bioquímico o basado en células para RIP1K, incluyendo como se describe en el presente documento. En otro modo de realización, el compuesto de la tabla 1 tiene una  $K_i$  de menos de 50 nM en un ensayo bioquímico o basado en células para RIP1K, incluyendo como se describe en el presente documento. Aún en otro modo de realización, el compuesto de la tabla 1 tiene una  $K_i$  de menos de 25 nM en un ensayo bioquímico o basado en células para RIP1K, incluyendo como se describe en el presente documento. Aún en otro modo de realización, el compuesto de la tabla 1 tiene una  $K_i$  de menos de 10 nM en un ensayo bioquímico o basado en células para RIP1K, incluyendo como se describe en el presente documento.

En otro modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de los compuestos de la tabla 2 a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de la tabla 2 que tiene una  $K_i$  de menos de 100 nM en un ensayo bioquímico o basado en células para RIP1K, incluyendo como se describe en el presente documento. En otro modo de realización, el compuesto de la tabla 2 tiene una  $K_i$  de menos de 50 nM en un ensayo bioquímico o basado en células para RIP1K, incluyendo como se describe en el presente documento. Aún en otro modo de realización, el compuesto de la tabla 2 tiene una  $K_i$  de menos de 25 nM en un ensayo bioquímico o basado en células para RIP1K, incluyendo como se describe en el presente documento. Aún en otro modo de realización,

el compuesto de la tabla 2 tiene una  $K_i$  de menos de 10 nM en un ensayo bioquímico o basado en células para RIP1K, incluyendo como se describe en el presente documento.

5 En algunos modos de realización, se proporciona en el presente documento un único estereoisómero de un compuesto de la tabla 1 o tabla 2, caracterizado por referencia a su separación y aislamiento quirales (por ejemplo, como se describe en los ejemplos por SFC quiral).

10 En algunos modos de realización, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se describe en uno cualquiera de los modos de realización anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los modos de realización específicos incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral.

15 También se proporcionan en el presente documento formulaciones orales de un compuesto de fórmula I como se describe en uno cualquiera de los modos de realización anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su administración oral.

20 En algunos modos de realización, se proporcionan en el presente documento compuestos de fórmula I como se describe en uno cualquiera de los modos de realización anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos. En algunos modos de realización, las enfermedades y trastornos que se van a tratar son sinucleopatías tales como enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndromes parkinsonianos atípicos. En algunos modos de realización, las enfermedades y trastornos que se van a tratar son tauopatías tales como enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. En algunos modos de realización, las enfermedades y trastornos que se van a tratar son enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple.

30 En algunos modos de realización, las enfermedades y trastornos que se van a tratar son otras enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, enfermedad de Huntington, isquemia y apoplejía. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares adicionales que se van a tratar como se proporciona en el presente documento incluyen hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatías periféricas, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedades desmielinizantes.

35 En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es enfermedad de Alzheimer. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es enfermedad de Parkinson. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es enfermedad de Huntington. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es esclerosis múltiple. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es atrofia muscular espinal (AME).

45 En algunos modos de realización, se proporcionan en el presente documento usos de un compuesto de fórmula I como se describe en uno cualquiera de los modos de realización anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias intestinales (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinosis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artrosis, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), artritis psoriásica), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípido (SAF), vasculitis, enfermedades hepáticas/daño hepático (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (CEP), intoxicación por paracetamol, hepatotoxicidad), daño/lesión renal (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, cisplatino, lesión renal aguda (LRA)), enfermedad celíaca, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmunitaria, rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, apoplejía), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behçet, síndrome de fiebre asociada a la enzima convertidora de interleucina-1 (ICE, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), periodontitis, síndrome de insuficiencia de NEMO (síndrome de insuficiencia del gen modulador esencial F-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), insuficiencia de HOIL-1 ((también conocido como RBCK1) insuficiencia de ubiquitina ligasa-1 IRP2 hemooxidada), síndrome de insuficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), neoplasias malignas hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como tuberculosis y gripe), y enfermedades de almacenamiento lisosomal (en particular, enfermedad de Gaucher, e incluyendo GM2,

gangliosidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, insuficiencia de hexosaminidasa A crónica, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolisacaridosis, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico libre infantil, insuficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, insuficiencia de lipasa ácida lisosomal, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosis, insuficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis cerioide neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y de Wolman).

En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es una enfermedad inflamatoria intestinal. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es enfermedad de Crohn. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es colitis ulcerosa. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es glaucoma. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es psoriasis. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es artritis reumatoide. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es espondiloartritis. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es artritis idiopática juvenil. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es artrosis.

En algunos modos de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno con una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno está asociado con inflamación y/o necroptosis. En algunos modos de realización, dicha enfermedad o trastorno se selecciona de las enfermedades y trastornos específicos enumerados en el presente documento.

En algunos modos de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la actividad de RIP1 cinasa poniendo en contacto una célula con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Composiciones farmacéuticas y administración

Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos) y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden formular mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero preferentemente abarca cualquier valor de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otro modo de realización, los compuestos de fórmula I son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de forma consecuente con la buena práctica médica. Los factores para su consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular al que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos para los médicos. En algunos modos de realización, la "cantidad eficaz" del compuesto que se va a administrar se registrará por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de RIP1 cinasa para proporcionar un efecto terapéutico en el mamífero al que se está tratando. Además, dicha cantidad eficaz puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales, o para el mamífero en su conjunto.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada por vía intravenosa o parenteral estará en el intervalo por dosis de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg, de forma alternativa de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, o de forma alternativa de aproximadamente 0,3 a 15 mg/kg/día.

En otro modo de realización, las formas farmacéuticas unitarias orales, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg) del compuesto de la invención. La dosis diaria se administra, en determinados modos de realización, como una única dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación mantenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será en general de aproximadamente

7 mg a aproximadamente 1400 mg. Esta pauta posológica se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los compuestos se pueden administrar en una pauta de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

- 5 En algunos modos de realización, se administra una dosis baja del compuesto de la invención para proporcionar un beneficio terapéutico mientras se minimizan o previenen los efectos adversos.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. En modos de realización específicos, el compuesto de fórmula I se administra por vía oral. En otros modos de realización específicos, el compuesto de fórmula I se administra por vía intravenosa.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes voluminizadores y otros agentes activos.

20 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, fluidificantes, auxiliares tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

35 Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes y agua. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para el que se esté aplicando un compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan, en general, en base a disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, fluidificantes, auxiliares tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

45 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos, tales como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menor de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína) y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Un ingrediente farmacéutico activo de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I o un modo de realización del mismo) también se puede atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington: The Science and Practice of

Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21.<sup>a</sup> edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Se pueden preparar preparaciones de liberación mantenida de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula I o un modo de realización del mismo). Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación mantenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I o un modo de realización del mismo, estando las matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación mantenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de EE. UU. n.º 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato (Sidman *et al.*, Biopolymers 22:547, 1983), etileno-acetato de vinilo no degradable (Langer *et al.*, J. Biomed. Mater. Mater. Res. 15:167, 1981), copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuporrelina) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico (documento EP 133.988A). Las composiciones de liberación mantenida también incluyen compuestos atrapados en liposomas, que se pueden preparar por procedimientos conocidos *per se* (Epstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; patentes de EE. UU. n.º 4.485.045 y 4.544.545; y el documento EP 102.324A). Normalmente, los liposomas son del tipo unilamellar pequeño (aproximadamente 200-800 Angstroms) en el que el contenido de lípido es mayor que aproximadamente un 30 % mol de colesterol, ajustándose la proporción seleccionada para el tratamiento óptimo.

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

Un ejemplo de una forma farmacéutica oral adecuada proporcionada en el presente documento es un comprimido que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg (por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 300 mg y 500 mg) del compuesto de la invención combinado con cantidades adecuadas de lactosa anhidra, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona (PVP) K30 y estearato de magnesio. En primer lugar, se mezclan entre sí los ingredientes en polvo y, a continuación, se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con estearato de magnesio y comprimir en una forma de comprimido usando un equipo convencional.

Las formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula I o un modo de realización del mismo) pueden estar en forma de preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, igualmente se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a su administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición criodesecada (liofilizada) que solo requiera la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para su inyección de inmediato antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas en el momento de su uso se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita previamente.

Por lo tanto, un modo de realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Cuando la diana de unión está localizada en el cerebro, determinados modos de realización de la invención proporcionan un compuesto de fórmula I (o un modo de realización del mismo) para atravesar la barrera hematoencefálica. En estos modos de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan suficiente penetración cerebral como agentes terapéuticos potenciales en enfermedades neurológicas. En algunos modos de realización, la penetración cerebral se evalúa evaluando la proporción cerebro/plasma libre ( $B_u/P_u$ ) como se mide *in vivo* en estudios farmacocinéticos en roedores o por otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Liu, X. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008).

Determinadas enfermedades neurológicas se asocian con un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de modo que un compuesto de fórmula I (o un modo de realización del mismo) se puede introducir fácilmente en el cerebro. Cuando la barrera hematoencefálica permanece intacta, existen varios enfoques conocidos en la técnica para transportar moléculas a través de ella, incluyendo procedimientos físicos, procedimientos basados en lípidos y procedimientos basados en receptores y canales. Los procedimientos físicos para transportar un compuesto de fórmula I (o un modo de realización del mismo) a través de la barrera hematoencefálica incluyen eludir la barrera hematoencefálica por completo o crear aberturas en la barrera hematoencefálica.

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

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

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

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

Para uso intracerebral, en determinados modos de realización, los compuestos se pueden administrar de forma continua por infusión en los depósitos de líquido del SNC, aunque la inyección en bolo puede ser aceptable. Los inhibidores se pueden administrar en los ventrículos del cerebro o introducirse de otro modo en el SNC o líquido cefalorraquídeo. La administración se puede realizar por el uso de un catéter permanente y un medio de administración continua tal como una bomba, o se puede administrar por implantación, por ejemplo, implantación intracerebral de un vehículo de liberación mantenida. Más específicamente, los inhibidores se pueden inyectar a través de cánulas implantadas crónicamente o infundirse crónicamente con la ayuda de minibombas osmóticas. Están disponibles bombas subcutáneas que suministran proteínas a través de un pequeño tubo a los ventrículos cerebrales. Las bombas altamente sofisticadas se pueden rellenar a través de la piel y su tasa de suministro se

puede establecer sin intervención quirúrgica. Los ejemplos de protocolos de administración y sistemas de suministro adecuados que implican un dispositivo de bomba subcutánea o una infusión intracerebroventricular continua a través de un sistema de suministro de fármaco totalmente implantado son los usados para la administración de dopamina, agonistas de dopamina y agonistas colinérgicos a pacientes con enfermedad de Alzheimer y modelos animales para enfermedad de Parkinson, como se describe por Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987; y DeYebenes *et al.*, Mov. Disord. 2: 143, 1987.

### Indicaciones y procedimientos de tratamiento

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de RIP1 cinasa. En consecuencia, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por esta vía y asociados con inflamación y/o muerte celular necroptótica.

En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo. En algunos modos de realización, las enfermedades y trastornos que se van a tratar son sinucleopatías tales como enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndromes parkinsonianos atípicos. En algunos modos de realización, las enfermedades y trastornos que se van a tratar son tauopatías tales como enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. En algunos modos de realización, las enfermedades y trastornos que se van a tratar son enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple.

En algunos modos de realización, las enfermedades y trastornos que se van a tratar son otras enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, enfermedad de Huntington, isquemia y apoplejía. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares adicionales que se van a tratar como se proporciona en el presente documento incluyen hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatías periféricas, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedades desmielinizantes.

En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es enfermedad de Alzheimer. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es enfermedad de Parkinson. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es enfermedad de Huntington. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es esclerosis múltiple. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es atrofia muscular espinal (AME).

En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es una enfermedad o trastorno inflamatorio. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias intestinales (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinosis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artrosis, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs), artritis psoriásica), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípido (SAF), vasculitis, enfermedades hepáticas/daño hepático (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (CEP), intoxicación por paracetamol, hepatotoxicidad), daño/lesión renal (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, cisplatino, lesión renal aguda (LRA)), enfermedad celíaca, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmunitaria, rechazo de trasplante, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), accidente cerebrovascular (ACV, apoplejía), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behçet, síndrome de fiebre asociada a la enzima convertidora de interleucina-1 (ICE, también conocida como caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), periodontitis, síndrome de insuficiencia de NEMO (síndrome de insuficiencia del gen modulador esencial F-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), insuficiencia de HOIL-1 ((también conocido como RBCK1) insuficiencia de ubiquitina ligasa-1 IRP2 hemooxidada), síndrome de insuficiencia del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), neoplasias malignas hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como tuberculosis y gripe), y enfermedades de almacenamiento lisosomal (en particular, enfermedad de Gaucher, e incluyendo GM2, gangliosidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterol, insuficiencia de hexosaminidasa A crónica, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolidosis, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico libre infantil, insuficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, insuficiencia de lipasa ácida lisosomal, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosis, insuficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis cerioide

neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y de Wolman).

En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es una enfermedad inflamatoria intestinal. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es enfermedad de Crohn. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es colitis ulcerosa. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es psoriasis. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es artritis reumatoide. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es espondiloartritis. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es artritis idiopática juvenil. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es artrosis.

En algunos modos de realización, se proporciona en el presente documento el tratamiento de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno enumerado anteriormente.

También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de la invención en tratamiento (no forma parte de la invención). En algunos modos de realización, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento o prevención de las enfermedades y trastornos anteriores (no forma parte de la invención). También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades y trastornos anteriores (no forma parte de la invención).

También se proporciona en el presente documento un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno como se proporciona anteriormente en un mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (no forma parte de la invención). En algunos modos de realización, el mamífero es un ser humano.

También se proporciona en el presente documento un procedimiento para tratar un síntoma de una enfermedad o trastorno en un mamífero que necesita dicho tratamiento, seleccionándose dicha enfermedad o trastorno del grupo que consiste en trastornos del colon irritable (IBD), síndrome del colon irritable (IBS), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, apoplejía, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), pancreatitis, psoriasis, retinosis pigmentaria, degeneración retiniana, enfermedades renales crónicas, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el que el procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (no forma parte de la invención).

También se proporciona en el presente documento un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, seleccionándose dicha enfermedad o trastorno de los proporcionados anteriormente, en el que el procedimiento comprende administrar por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una composición farmacéutica oralmente aceptable (no forma parte de la invención).

## Politerapia

Los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más de otros agentes terapéuticos como cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de las enfermedades y trastornos proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos por ser útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de los enumerados anteriormente.

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

En algunos modos de realización, un compuesto proporcionado en el presente documento se puede combinar con otro agente terapéuticamente activo como se indica en el documento WO 2016/027253. En dichos modos de realización, el compuesto que inhibe RIP1 cinasa en las combinaciones enumeradas en el documento WO 2016/027253 se reemplaza por un compuesto de fórmula I de la presente divulgación.

En algunos modos de realización, un compuesto proporcionado en el presente documento se puede combinar con un inhibidor de DLK para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos, tales como los enumerados en otra parte en el presente documento, e incluyendo los siguientes: enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndromes parkinsonianos atípicos, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, enfermedad de Huntington, isquemia, apoplejía, hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatías periféricas, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal. Los inhibidores de DLK se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2013/174780, WO 2014/177524, WO 2014/177060, WO 2014/111496, WO 2015/091889 y WO 2016/142310.

### Ejemplos

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos.

Estos ejemplos sirven para proporcionar orientación a un experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención.

Las reacciones químicas en los ejemplos descritos se pueden adaptar fácilmente para preparar una serie de otros compuestos de la invención, y se considera que los procedimientos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar con éxito por modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente el grupo interferente, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos interferentes utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

En los ejemplos a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos disponibles comercialmente se adquirieron de proveedores tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Las reacciones expuestas a continuación se realizaron en general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con membranas de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de jeringa. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se obtuvieron en soluciones de disolventes deuterados  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_6$ -DMSO,  $\text{CH}_3\text{OD}$  o  $d_6$ -acetona (informadas en ppm) usando trimetilsilano (TMS) o picos de disolventes no deuterados residuales como estándar de referencia. Cuando se informa de multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete, an. (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se informan en Hz (hercios).

Todas las abreviaturas usadas para describir reactivos, condiciones de reacción o equipo pretenden ser consecuentes con las definiciones expuestas en la siguiente lista de abreviaturas. Los nombres químicos de compuestos discretos de la invención se obtuvieron típicamente usando la función de nomenclatura de estructuras del programa de nomenclatura ChemDraw.

### Abreviaturas

|      |                                  |
|------|----------------------------------|
| ACN  | Acetonitrilo                     |
| Boc  | terc-butoxicarbonilo             |
| DAST | Trifluoruro de dietilaminoazufre |
| DCE  | 1,2-Dicloroetano                 |
| DCM  | Diclorometano                    |
| DMF  | N,N-dimetilformamida             |
| DMSO | Dimetilsulfóxido                 |

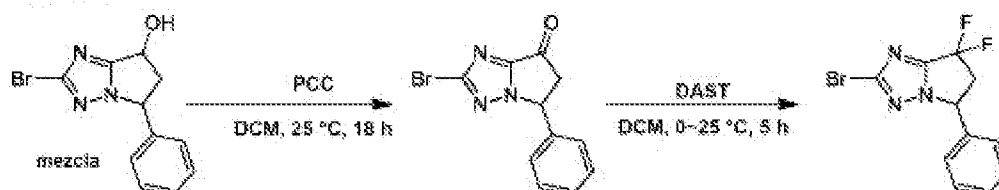
|    |                     |                                                       |
|----|---------------------|-------------------------------------------------------|
|    | DPPH                | 2,2-Difenil-1-picrilhidracilo                         |
|    | HPLC                | Cromatografía de líquidos de alta presión             |
| 5  | CLEM                | Cromatografía de líquidos con espectrometría de masas |
|    | PCC                 | Clorocromato de piridinio                             |
| 10 | FI                  | Fase inversa                                          |
|    | TR o T <sub>R</sub> | Tiempo de retención                                   |
|    | SEM                 | 2-(Trimetilsilil)etoximetilo                          |
| 15 | SFC                 | Cromatografía de fluidos supercríticos                |
|    | TFA                 | Ácido trifluoroacético                                |
| 20 | THF                 | Tetrahidrofurano                                      |

### Esquemas sintéticos

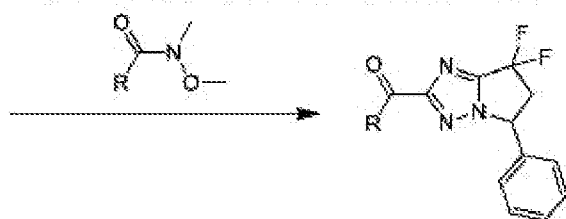
Además de los procedimientos sintéticos específicos de los ejemplos siguientes, se pueden preparar compuestos adicionales de la presente invención, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes esquemas sintéticos.

Después de seguir las etapas 1-5 del procedimiento 9 a continuación, se sigue el esquema 1 para preparar restos gem-difluorados:

Esquema 1

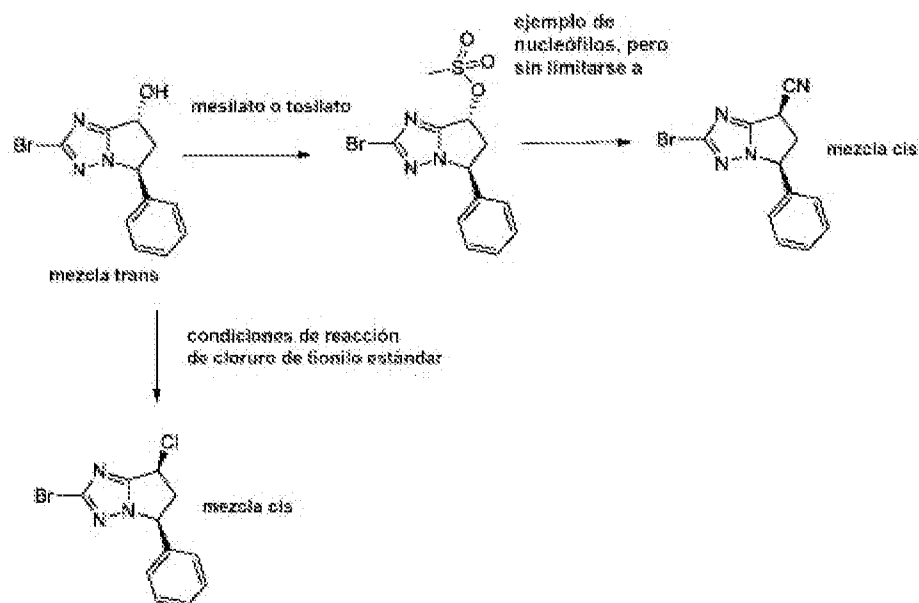


- 1) separación por SFC de una mezcla enantiomérica de bromo
- 2) química Weinreb como se muestra en procedimientos con



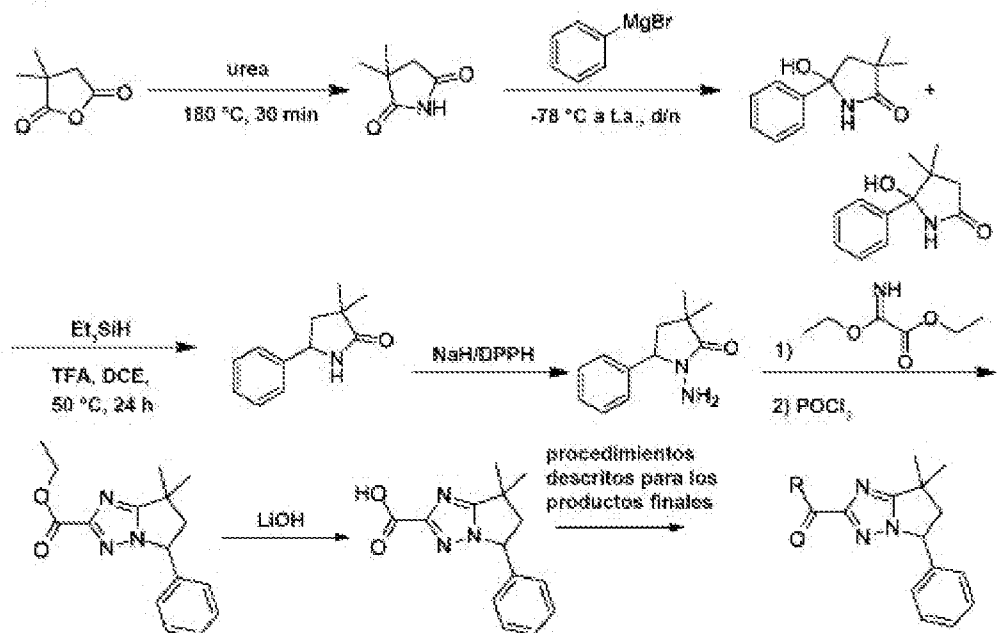
Se sigue el esquema 2 para preparar una diversidad de anillos B adicional de compuestos de fórmula I usando una variedad de nucleófilos que incluyen fuentes de haluro y cianuro:

Esquema 2



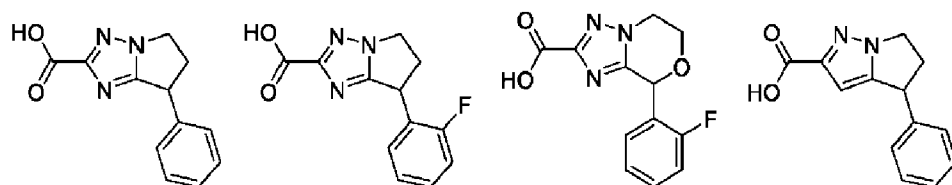
Se sigue el esquema 3 para preparar compuestos sustituidos con anillo B gem-dimetilado de fórmula I:

Esquema 3



5

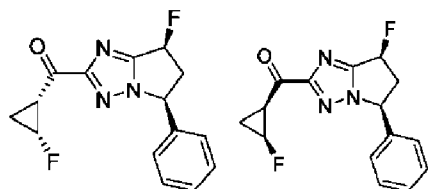
Los siguientes intermedios usados en los ejemplos siguientes se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2017/004500:



10

Si no se indica en el procedimiento específico, cualquier N-metoxi-N-metil-alquilo, arilo, heteroarilo o carboxamida heterocíclica utilizada se preparó de la misma manera que cis-2-fluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida en el procedimiento 5 a continuación.

## 5 Procedimiento 1: Ejemplos de compuesto 1 y 2



### Ejemplo 1 Ejemplo 2

**[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y [(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

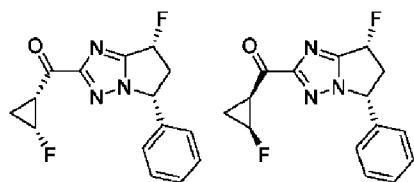
A una solución enfriada (-70 °C) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,53 mmol) y cis-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (157 mg, 1,06 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,64 ml, 1,60 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-45 %/HCl al 0,225 % en agua). Este material racémico se separó además por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,635 min) (4,0 mg, 2,5 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,20-6,18 (m, 0,5H), 6,06-6,04 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 0,5H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,662 min, m/z = 290,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,662 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,1.

[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,995 min) (15,9 mg, 10 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,18 (m, 0,5H), 6,06-6,05 (m, 0,5H), 5,66-5,65 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 0,5H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,654 min, m/z = 290,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,654 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,1.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: iso-propanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

## Procedimiento 2: Ejemplos de compuesto 3 y 4



### Ejemplo 3 Ejemplo 4

**[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y [(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución enfriada (-70 °C) de (5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,53 mmol) y cis-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (156,5 mg, 1,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,64 ml, 1,60 mmol) gota a gota bajo atmósfera

de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar [cis-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (35 mg, 22,5 %) como un sólido rosa. Se separó el material racémico por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

**(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona** (pico 1, tiempo de retención = 4,787 min) (5,9 mg, 17 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,846 min, *m/z* = 289,9 (M+H)<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,846 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 289,9.

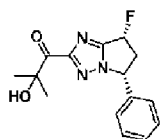
**(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona** (pico 2, tiempo de retención = 5,711 min) (11,7 mg, 33 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,37 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,849 min, *m/z* = 289,9 (M+H)<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,849 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 289,9.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: iso-propanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, un 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

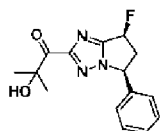
#### Purificación por SFC quiral y condiciones analíticas:

En los procedimientos proporcionados en la siguiente tabla, el disolvente A es dióxido de carbono y el disolvente B es NH<sub>4</sub> (ac) al 0,1 % en CH<sub>3</sub>OH.

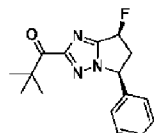
| Compuesto/Procedimiento Pico/TR                     | Instrumento | % de B inicial | % de B final | Longitud de onda (nm) | columna      | dimensiones de la columna | caudal              | temp. de columna |
|-----------------------------------------------------|-------------|----------------|--------------|-----------------------|--------------|---------------------------|---------------------|------------------|
| Ej. 5 / <b>SP 5</b> prep. Pico 2                    | PIC Chiral  | 100            | 15           | 15                    | 211          | Chiralpak IG              | 150 x 70<br>21,2 mm | 40               |
| Ej. 5 / <b>SP 5</b> analít. Pico 2 TR = 1,450 min   | Waters UPC  | 15             | 15           | 220                   | Chiralpak IG |                           |                     | 40,0             |
| Ej. 6 / <b>SP 6</b> prep. Pico 1                    | PIC Chiral  | 100            | 15           | 15                    | 211          | Chiralpak IG              | 150 x 70<br>21,2 mm | 40               |
| Ej. 6 / <b>SP 6</b> analít. Pico 1 1,146 min        | Waters UPC  | 15             | 15           | 220                   | Chiralpak IG |                           |                     | 40,0             |
| Ej. 37 / <b>SP 37</b> prep. Pico 1                  | PIC Chiral  | 100            | 20           | 20                    | 220          | Chiralpak AD              | 150 x 70<br>21,2 mm | 30               |
| Ej. 37 / <b>SP 37</b> analít. Pico 1 TR = 0,427 min | Waters UPC  | 10             | 10           | 220                   | Chiralpak AD |                           |                     | 40               |
| Ej. 38 / <b>SP 38</b> prep. Pico 2                  | PIC Chiral  | 100            | 20           | 20                    | 220          | Chiralpak AD              | 150 x 70<br>21,2 mm | 40               |
| Ej. 38 / <b>SP 38</b> analít. Pico 2 0,534 min      | Waters UPC  | 10             | 10           | 220                   | Chiralpak AD |                           |                     | 40               |
| Ej. 39 / <b>SP 39</b> prep. Pico 2                  | PIC Chiral  | 100            | 20           | 20                    | 270          | Chiralpak AD              | 150 x 70<br>21,2 mm | 40               |
| Ej. 39 / <b>SP 39</b> analít. Pico 2 TR = 0,993 min | Waters UPC  | 20             | 20           | 254                   | Chiralpak AD |                           |                     | 40               |
| Ej. 40 / <b>SP 40</b> prep. Pico 1                  | PIC Chiral  | 100            | 20           | 20                    | 270          | Chiralpak AD              | 150 x 70<br>21,2 mm | 40               |
| Ej. 40 / <b>SP 40</b> analít. Pico 1 TR = 0,861 min | Waters UPC  | 20             | 20           | 254                   | Chiralpak AD |                           |                     | 40               |

**Procedimiento SP 5****Ejemplo 5****2-hidroxi-2-metil-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]propan-1-ona**

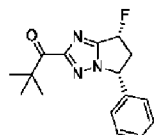
2-hidroxi-2-metil-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]propan-1-ona con asignación arbitraria (10,94 mg, rendimiento del 43 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,50-7,33 (m, 2H), 7,29-7,14 (m, 2H), 6,40-6,05 (m, 1H), 5,81-5,63 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,98-2,56 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). CLEM,  $T_R$  = 4,029 min,  $m/z$  = 290,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Procedimiento SP 6****Ejemplo 6****2-hidroxi-2-metil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]propan-1-ona**

2-hidroxi-2-metil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]propan-1-ona con asignación arbitraria (11,1 mg, rendimiento del 43 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,47-7,31 (m, 3H), 7,30-7,12 (m, 2H), 6,37-6,01 (m, 1H), 5,82-5,53 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,85-2,59 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 6H). CLEM,  $T_R$  = 4,029 min,  $m/z$  = 290,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

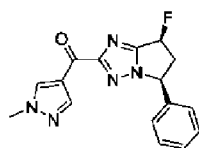
**Procedimiento SP 37****Ejemplo 37****2,2-dimetil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]propan-1-ona**

2,2-dimetil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]propan-1-ona con asignación arbitraria (2,84 mg, rendimiento del 48 %). CLEM,  $T_R$  = 5,26 min,  $m/z$  = 288,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

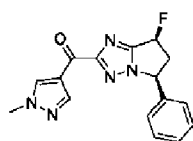
**Procedimiento SP 38****Ejemplo 38****2,2-dimetil-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]propan-1-ona**

2,2-dimetil-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]propan-1-ona con asignación arbitraria (4,2 mg, rendimiento del 77 %). CLEM,  $T_R$  = 5,26 min,  $m/z$  = 288,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

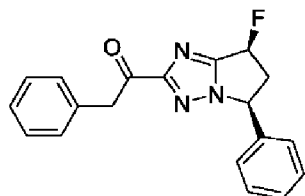
**Procedimiento SP 39**

**Ejemplo 39****5 (1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona**

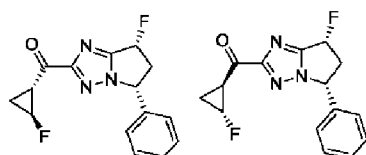
(1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona con asignación arbitraria (19,23 mg, rendimiento del 77 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,69 (s, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 0,7 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,43-6,09 (m, 1H), 5,88-5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,58 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 3,99 min,  $m/z$  = 312,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Procedimiento SP 40****Ejemplo 40****20 (1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona**

(1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona con asignación arbitraria (20,4 mg, rendimiento del 82 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,32-7,06 (m, 2H), 6,43-6,08 (m, 1H), 5,92-5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,96-2,57 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 3,99 min,  $m/z$  = 312,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

**25 Procedimiento 3****Ejemplo 7****30 2-fenil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]etanona**

A una solución de [rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,363 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió cloruro de bencilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 0,20 ml, 0,400 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h y a continuación se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de isopropilo (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano) para dar 2-fenil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]etanona como un sólido blanco (80 mg, rendimiento del 69 %). CLEM,  $T_R$  = 5,24 min,  $m/z$  = 322,1 [ $M+H$ ] $^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min), tiempo de retención de 5,24 min, [ $M+H$ ] hallado por ESI $^+$  = 322,1

**Procedimiento 4**

## Ejemplo 8 Ejemplo 9

**[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona** y **[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

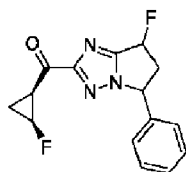
A una solución enfriada (-70 °C) de (5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,53 mmol) y trans-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (156 mg, 1,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,64 ml, 1,60 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar [trans-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (35 mg, 23 %) como un sólido rosa. Se separó adicionalmente este material racémico por SFC quirral para dar, con asignación arbitraria:

**(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona** (pico 1, tiempo de retención = 2,836 min) (14,3 mg, 40 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 5,02-4,84 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,866 min, m/z = 289,9 (M+H)<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,866 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 289,9.

**(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona** (pico 2, tiempo de retención = 3,725 min) (11,3 mg, 32 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,12-5,97 (m, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 5,03-4,87 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,865 min, m/z = 289,9 (M+H)<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,865 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 289,9.

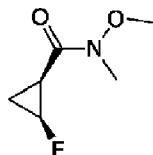
Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: metanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min.

## Procedimiento 5



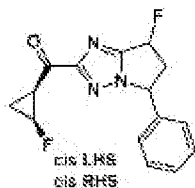
## Ejemplo 10

**(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanona**



## Etapa 1: cis-2-fluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida

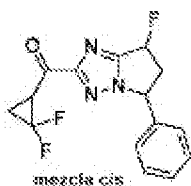
Se agitó una mezcla de ácido cis-2-fluorociclopropanocarboxílico (500 mg, 4,80 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (610 mg, 6,25 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (2375 mg, 6,25 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1552 mg, 12,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar cis-2-fluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (420 mg, 59 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,87-4,67 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,11-1,05 (m, 1H).



**Etapa 2: (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanona**

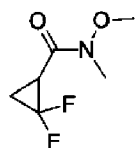
A una solución enfriada (-78 °C) de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmol) y cis-2-fluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (52 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,21 ml, 0,53 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanona (2,0 mg, 4 %) como un aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,37 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,18 (m, 0,5H), 6,04-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,038 min, m/z = 290,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,038 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,1.

**Procedimiento 6**



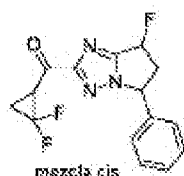
**Ejemplo 11**

**(2,2-difluorociclopropil)-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il)metanona**



**Etapa 1: 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida**

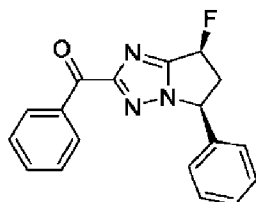
Se agitó una mezcla de ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (300 mg, 2,46 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (312 mg, 3,19 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1214 mg, 3,19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (794 mg, 6,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (200 mg, 49 %) como un aceite incoloro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,427 min, m/z = 166,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,427 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 166,1.



## Etapa 2: (2,2-difluorociclopropil)-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

A una solución enfriada (-70 °C) de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmol) y 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (59 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,25 ml, 0,62 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (2,2-difluorociclopropil)-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (10,6 mg, 19 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,29 (m, 2H), 6,21-6,05 (m, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,875 min, m/z = 307,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,875 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 307,9.

## Procedimiento 7



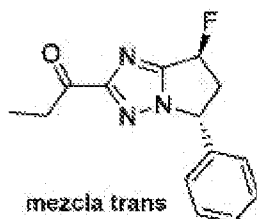
## Ejemplo 12

### fenil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

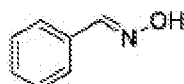
Se preparó fenil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona de acuerdo con el procedimiento 3 a partir de [rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo y fenilmagnesio. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano) para dar el producto final (17 mg, 30 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20-8,12 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,28 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,78 (ddd, J = 8,5, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 3,78 (dddd, J = 25,8, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,74 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,2, 2,0 Hz, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 5,04 min, m/z = 308,1 (M+H)<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min), tiempo de retención de 5,04 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 308,1.

## Procedimiento 8

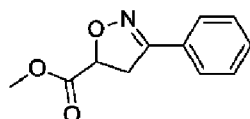


## Ejemplo 13

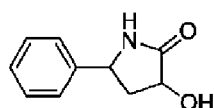


**Etapla 1: (E)-benzaldehído oxima**

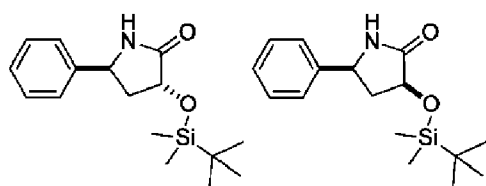
A una solución de benzaldehído (45,0 g, 424,1 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió carbonato de sodio (112,3 g, 1060,1 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (35,3 g, 508,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 3 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se diluyó el residuo con agua (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar (E)-benzaldehído oxima bruta como aceite incoloro (51,0 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapla 2: 3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo**

A una solución de (E)-benzaldehído oxima (20,0 g, 165,1 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se le añadió acrilato de metilo (14,2 g, 165,1 mmol), yoduro de sodio (24,7 g, 165,1 mmol), 2,6-lutidina (17,6 g, 165,1 mmol) y éster terci-butílico del ácido hipocloroso (17,9 g, 165,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 24 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (2,6 g, 39 %) como un sólido amarillo (25,0 g, 74 %). CLEM,  $T_R$  = 0,871 min,  $m/z$  = 206,2  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,871 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 206,2.

**Etapla 3: 3-hidroxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona**

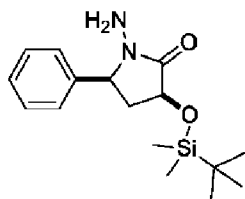
Se hidrogenó (50 psi) a 25 °C una mezcla de 3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (25,0 g, 121,8 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 2,5 g) en etanol (800 ml) durante 2 h y, a continuación, se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 3-hidroxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona bruta como un sólido amarillo (18,0 g, 83 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 0,270 min,  $m/z$  = 177,8  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,270 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 177,8.

**Etapla 4: *cis*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona y *trans*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona**

A una solución de 3-hidroxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona (15,0 g, 84,6 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (19,1 g, 126,9 mmol) e imidazol (11,5 g, 169,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar

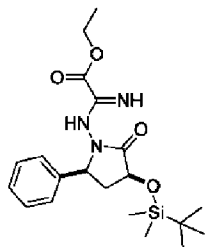
***cis*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona** como un aceite incoloro (12,4 g, 51 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37-7,25 (m, 5H), 4,88-4,53 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,19-0,12 (m, 6H) y

***trans*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona** como un aceite incoloro (9,3 g, 38 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,44-7,34 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,16-0,13 (m, 6H).



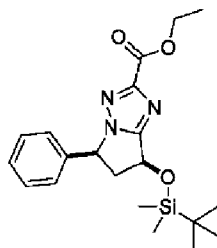
**Etapas 5: *cis*-1-amino-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona**

- 5 A una solución de *cis*-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona (12,4 g, 42,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (400 ml) se le añadió lentamente hidruro de sodio (60 %, 2,6 g, 64,1 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 min y posteriormente se añadió *O*-(difenilfosforil)hidroxilamina (14,9 g, 64,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar *cis*-1-amino-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona bruta como un aceite amarillo (9,5 g, 73 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 0,877 min,  $m/z$  = 307,0  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,877 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 307,0.



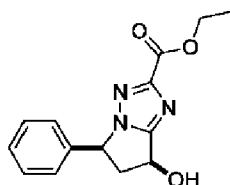
15 **Etapas 6: 2-[[*cis*-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo**

- A una solución de *cis*-1-amino-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona (9,5 g, 31,0 mmol) en etanol (250 ml) se le añadió 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (6,7 g, 46,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 6 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida para dar 2-[[*cis*-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo bruto como un aceite amarillo (10,6 g, 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 2,106 min,  $m/z$  = 406,2  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 2,106 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 406,2.



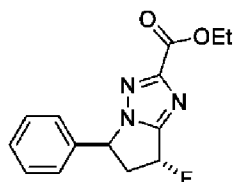
25 **Etapas 7: *cis*-7-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- 30 A una solución 2-[[*cis*-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (10,6 g, 26,1 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (4,5 g, 26,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 24 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 80 % en éter de petróleo) para dar *cis*-7-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo como un sólido blanco (6,5 g, 64 %), que se usó como tal en la etapa siguiente.

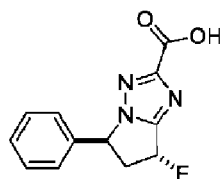


**Etapla 8: *cis*-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

Se calentó una mezcla de 2-[[*cis*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (3,1 g, 7,6 mmol) y fluoruro de *terc*-butilamonio (1,0 M en THF, 7,6 ml, 7,6 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a 60 °C durante 18 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para dar *cis*-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo como un sólido blanco (1,4 g, 69 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,32 (m, 5H), 5,73 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 2,76 (td, *J* = 4,5 Hz, 13,9 Hz, 1H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

**Etapla 1: *trans*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de *cis*-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (176,9 mg, 1,10 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R<sub>f</sub> = 0,5) para dar *trans*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (30 mg, 30 %) como un aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,37 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 0,5H), 6,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 0,5H), 5,74-5,71 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

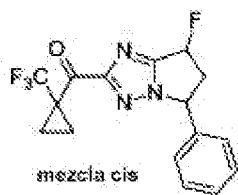
**Etapla 2: ácido *trans*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico**

A una solución de *trans*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (30 mg, 0,11 mol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (14 mg, 0,33 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 5 por adición de ácido clorhídrico (2 N). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido *trans*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto como un sólido blanco (13 mg, 48 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**1-[*rac*-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona**

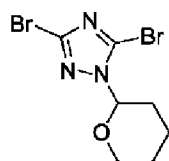
A una solución enfriada (-78 °C) de *trans*-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (15 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (3 M in THF, 0,03 ml, 0,10 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 34-64 %/clorhidrato al 0,05 % en agua) para dar 1-[*rac*-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona (7,4 mg, 50 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,27-6,26 (m, 0,5H), 6,14-6,12 (m, 0,5H), 5,87-5,84 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,840 min, *m/z* = 260,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,840 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 260,1.

**Procedimiento 9**



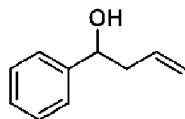
## Ejemplo 14

- 5 **(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,4]triazol-2-il)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona**



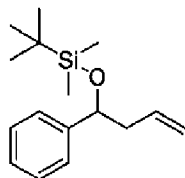
10 **Etapla 1: 3,5-dibromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol**

A una solución de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (150,0 g, 661,2 mmol) en tetrahidrofurano (1500 ml) se le añadió lentamente ácido p-toluenosulfónico (17,1 g, 99,2 mmol), seguido de 3,4-dihidro-2H-pirano (166,9 g, 1983,6 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. Se vertió el residuo en agua (500 ml) y se ajustó a pH = 9 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 400 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se lavó el producto bruto resultante con metanol (2 x 50 ml), se secó bajo presión reducida para dar 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol bruto (155 g, 75 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,49-5,46 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H).



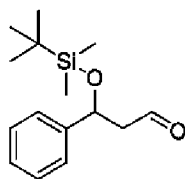
25 **Etapla 2: 1-fenilbut-3-en-1-ol**

A una solución enfriada (0 °C) de benzaldehído (130 g, 1,23 mol) en tetrahidrofurano (1000 ml) se le añadió cloruro de alilmagnesio (2 M en THF, 858 ml, 1,72 mol) durante 30 min. Después de la adición, se dejó atemperar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A continuación, se desactivó la mezcla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar 1-fenilbut-3-en-1-ol (140 g, 77 %) como un aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,34 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 2H), 4,76-4,69 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H).



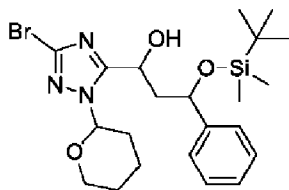
35 **Etapla 3: terc-butildimetil((1-fenilbut-3-en-1-il)oxi)silano**

A una solución agitada de 1-fenil-3-buten-1-ol (29,0 g, 195,7 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió imidazol (27,0 g, 391,6 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (39,0 g, 254,4 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y, a continuación, se desactivó por adición de agua (200 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, éter de petróleo al 100 %) para dar terc-butildimetil((1-fenilbut-3-en-1-il)oxi)silano (43,0 g, 84 %) como un aceite incoloro, que se usó como tal en la etapa siguiente.



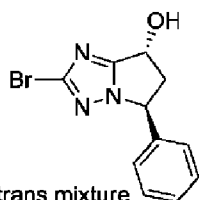
#### Etapa 4: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropanal

A una solución de terc-butil-dimetil-(1-fenilbut-3-enoxi)silano (50,0 g, 190,5 mmol) en tetrahidrofurano/agua (600 ml, 1: 1) se le añadió tetraóxido de osmio (968 mg, 3,8 mmol). Después de agitar durante 30 min a 15 °C, se añadió peryodato de sodio (163 g, 762,0 mmol) en pequeñas porciones durante 2 h. Se agitó la mezcla resultante durante otras 2 h a 30 °C y, a continuación, se desactivó por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado frío (500 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-fenil-propanal (33,0 g, 65 %) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,94 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H), 7,44-7,39 (m, 1H), 5,37-5,34 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).



#### Etapa 5: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropan-1-ol

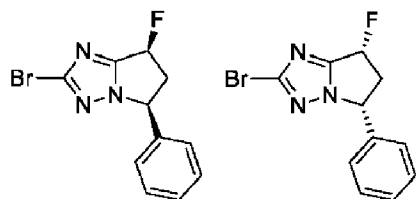
A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (39,0 g, 125,4 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) se le añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 55,0 ml, 137,5 mmol) gota a gota bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-fenil-propanal (33,0 g, 124,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropan-1-ol (50,0 g, 80 %) como un aceite amarillo claro.



#### Etapa 6: trans-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

A una solución agitada de 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fenilpropan-1-ol (50,0 g, 100,7 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (150 ml). Se calentó la mezcla resultante a 50 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 9 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 32 % en éter de petróleo) para dar trans-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (5,5 g, 20 %) como un sólido amarillo. También se obtuvo una segunda fracción (8,5 g, 30 %) como una mezcla 4:3 de productos trans/cis. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,32 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,65 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,50 (s an., 1H), 5,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,01-2,92

(m, 1H). CLEM, TR = 0,682 min, m/z = 279,8 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,682 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 279,8.



5

**Etapla 7: (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol y (5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol**

A una solución agitada de trans-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (3,0 g, 10,71 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (7,8 g, 48,19 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2,5 h y, a continuación, se añadió lentamente a bicarbonato de sodio saturado acuoso agitado (100 ml) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol racémico (1,5 g, 49 %) como un sólido amarillo claro y trans-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol racémico (650 mg, 21 %) como un sólido blanco.

**cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol:** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,24 (m, 3H), 7,17-7,07 (m, 2H), 5,97-5,77 (m, 1H), 5,37-5,27 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,632 min, m/z = 281,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,632 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 281,9.

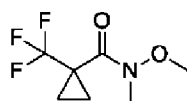
**trans-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol:** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58-7,29 (m, 3H), 7,24-7,05 (m, 2H), 6,14-5,93 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 1H).

Se separó adicionalmente el material cis racémico por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

**(5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol** (pico 1, tiempo de retención = 2,963 min) (350 mg, 44 %) como un sólido blanco.

**(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol** (pico 2, tiempo de retención = 3,174 min) (350 mg, 44 %) como un sólido blanco.

Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 μm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min.

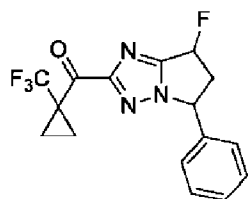


40

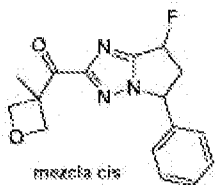
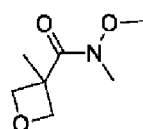
**Etapla 8: N-metoxi-N-metil-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (400 mg, 2,60 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (329 mg, 3,37 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1283 mg, 3,37 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (838 mg, 6,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 25 % en éter de petróleo) para dar N-metoxi-N-metil-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (330 mg, 64 %) como un aceite claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,74 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,37-1,17 (m, 4H).

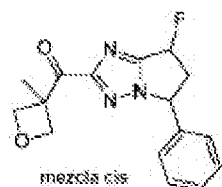
50

**Etapla 9:****5 (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona**

A una solución enfriada (-70 °C) de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmol) y N-metoxi-N-metil-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (70 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,1 ml, 0,25 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 45-75 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona (14,1 mg, 23 %) como un sólido rojo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43-7,35 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,61-5,60 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,933 min, m/z = 339,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 0,933 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 339,9.

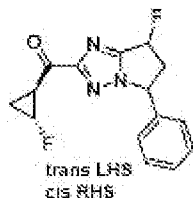
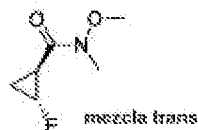
**Procedimiento 10****Ejemplo 15****(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanona****Etapla 1: N-metoxi-N,3-dimetil-oxetano-3-carboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (300 mg, 2,58 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (328 mg, 3,36 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1277 mg, 3,36 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (835 mg, 6,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar N-metoxi-N,3-dimetil-oxetano-3-carboxamida (120 mg, 29,2 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,97 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

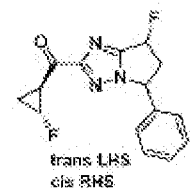


**Etapla 2:****(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanona**

- 5 A una solución enfriada (-70 °C) de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (40 mg, 0,14 mmol) y N-metoxi-N,3-dimetil-oxetano-3-carboxamida (45 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,17 ml, 0,43 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo del 30 al 60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanona (11,5 mg, 27 %) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,65-5,63 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,75 (s, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,816 min, m/z = 302,0 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,816 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 302,0.

**Procedimiento 11****Ejemplo 16****(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona****Etapla 1: trans-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida**

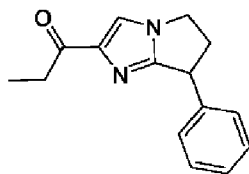
- 30 Se agitó una mezcla de ácido trans-2-fluorociclopropano-1-carboxílico (100 mg, 0,96 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (122 mg, 1,25 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (475 mg, 1,25 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (310 mg, 2,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 25 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar trans-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (70 mg, 50 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,89-4,71 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,62-2,60 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,292 min, m/z = 148,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,292 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 148,1.

**Etapla 2: (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona**

A una solución enfriada (-70 °C) de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (40 mg, 0,14 mmol) y trans-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (42 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano

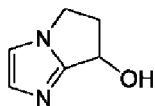
(3 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,07 ml, 0,18 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona (3,3 mg, 7,6 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,862 min, m/z = 289,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,862 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 289,9.

## Procedimiento 12



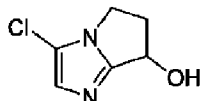
## Ejemplo 17

### 1-(7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-il)propan-1-ona



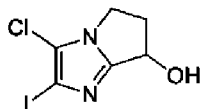
### Etapas 1: 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol

A una solución de imidazol (40,0 g, 587,5 mmol), ácido acético (1,8 ml) y 1,4-dioxano (600 ml) se le añadió acroleína (58,8 ml, 881,3 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 110 °C durante 24 h y se enfrió a 0 °C. Se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con éter de petróleo (200 ml) para dar 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol bruto (50,0 g, 69 %) como un sólido blanco. Se usó como tal en la siguiente etapa.



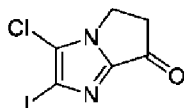
### Etapas 2: 3-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol

A una solución de 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol (10,0 g, 80,6 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (10,8 g, 80,6 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar 3-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol (8,0 g, 63 %) como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa.



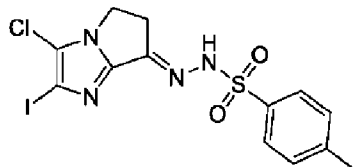
### Etapas 3: 3-cloro-2-yodo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol

A una solución de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol (5,6 g, 35,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (8,3 g, 37,1 mmol). Se calentó la mezcla a 60 °C durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar 3-cloro-2-yodo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol (5,3 g, 53 %) como sólido amarillo claro, que se usó como tal en la siguiente etapa.

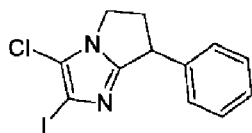


**Etapas 4: 3-cloro-2-yodo-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7(6H)-ona**

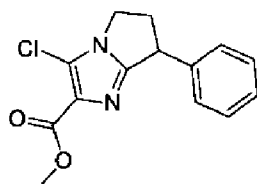
A una solución de 3-cloro-2-yodo-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ol (5,3 g, 18,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió dióxido de manganeso (8,1 g, 93,2 mmol). Se calentó la mezcla a 40 °C durante 5 h y se filtró. Se concentró el filtrado a sequedad bajo presión reducida para dar 3-cloro-2-yodo-5,6-dihidropirrol[1,2-a]imidazol-7-ona bruta (3,2 g, 61 %) como un sólido marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa.

**Etapas 5: N-[(Z)-(3-cloro-2-yodo-5,6-dihidropirrol[1,2-a]imidazol-7-iliden)amino]-4-metilbencenosulfonamida**

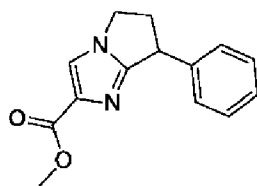
Se calentó una mezcla de 4-metilbencenosulfonhidracida (2,1 g, 11,3 mmol) y 3-cloro-2-yodo-5,6-dihidropirrol[1,2-a]imidazol-7-ona (3,2 g, 11,3 mmol) en etanol (70 ml) a 90 °C durante 7 h y se enfrió a 15 °C. Se recogió el sólido resultante por filtración y se secó bajo presión reducida para dar N-[(Z)-(3-cloro-2-yodo-5,6-dihidropirrol[1,2-a]imidazol-7-iliden)amino]-4-metilbencenosulfonamida bruta (2,8 g, 54 %) como un sólido verde pálido, que se usó como tal en la siguiente etapa.

**Etapas 6: 3-cloro-2-yodo-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol**

Se calentó una mezcla de N-[(Z)-(3-cloro-2-yodo-5,6-dihidropirrol[1,2-a]imidazol-7-iliden)amino]-4-metilbencenosulfonamida (1,8 g, 3,88 mmol), ácido fenilborónico (710 mg, 5,82 mmol), carbonato de potasio (1,6 g, 11,65 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 110 °C durante 18 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se filtró la mezcla y se concentró el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 3-cloro-2-yodo-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol (200 mg, 15 %) como un sólido marrón claro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,879 min, m/z = 334,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,879 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 334,9.

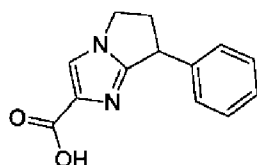
**Etapas 7: 3-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxilato de metilo**

Se calentó una mezcla de 3-cloro-2-yodo-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol (200 mg, 0,58 mmol), complejo de diclorometano dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (24 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (0,4 ml, 2,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (24 ml)/metanol (8 ml) a 90 °C durante 18 h bajo CO (50 psi). Se filtró la mezcla a través de una almohadilla pequeña de Celite y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R<sub>f</sub> = 0,4) para dar 3-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxilato de metilo (140 mg, 87 %) como un sólido marrón claro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,676 min, m/z = 277,0 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,676 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 277,0.



**Etapas 8: 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxilato de metilo**

- 5 Se hidrogenó (40 psi) una mezcla de 3-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0,43 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 103 mg, 0,10 mmol, 50 % húmedo) en metanol (50 ml) a 50 °C durante 24 h y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 95 %) bruto como un aceite marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85-7,60 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 4H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,40-4,15 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,513 min, m/z = 243,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,513 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 243,1.

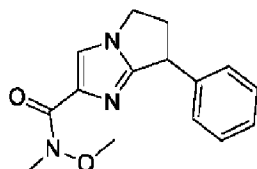


15

**Etapas 9: ácido 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxílico**

- Se calentó una mezcla de 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,41 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (118 mg, 2,89 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), agua (1 ml) y metanol (2 ml) a 25 °C durante 18 h. Se añadió hidróxido de sodio (100 mg) y se calentó la mezcla a 40 °C durante otras 2 h. Se concentró la mezcla resultante bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (5 ml) y se ajustó a pH = 3 por adición de HCl 2 M. Se liofilizó la mezcla resultante a sequedad para dar ácido 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxílico bruto (94 mg, 99 %) como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa.

20



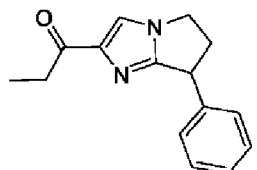
25

**Etapas 10: N-metoxi-N-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxamida**

- Se agitó una mezcla de ácido 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (60 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (77 mg, 0,79 mmol), trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (105 mg, 0,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a 15 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R<sub>f</sub> = 0,5) para dar N-metoxi-N-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxamida (70 mg, 98 %) como un sólido blanco. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,506 min, m/z = 272,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,506 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 272,1.

30

35



40

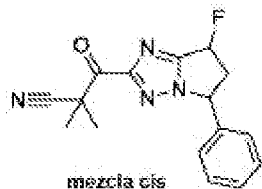
**Etapas 11: 1-(7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-il)propan-1-ona**

- A una solución enfriada (-70 °C) de N-metoxi-N-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxamida (50 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (3,0 M en THF, 0,61 ml, 1,83 mmol) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (3 ml). Se concentró la mezcla bajo presión

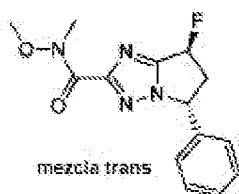
45

reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-2-il)propan-1-ona (4,6 mg, 9 %) como un sólido marrón claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 3H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 3H). CLEM,  $T_R$  = 0,634 min,  $m/z$  = 241,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,634 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 241,1.

### Procedimiento 13

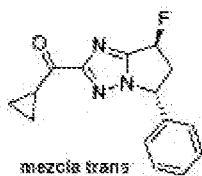


ciclopropil-[rac-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



**Etapla 1: trans-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida**

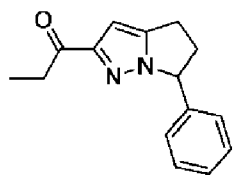
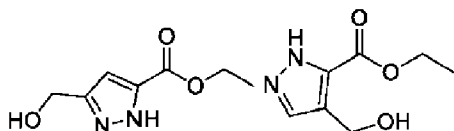
Se agitó una mezcla de ácido trans-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (50 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (46 mg, 0,24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (5 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 20 °C durante 18 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,7) para dar trans-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (30 mg, 51 %) como un sólido blanco.



**Etapla 2: ciclopropil-[rac-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución enfriada (-78 °C) de trans-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (15 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 0,2 ml, 0,10 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 35-65 %/clorhidrato al 0,05 % en agua) para dar ciclopropil-[rac-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (7,6 mg, 50 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44-7,40 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,29-6,26 (m, 0,5H), 6,14-6,12 (m, 0,5H), 5,92-5,87 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,01-3,02 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,849 min,  $m/z$  = 272,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,849 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 272,0.

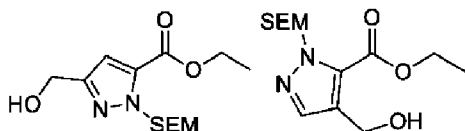
### Procedimiento 14

**Ejemplo 19****5 1-(6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona****10 Etapa 1: 3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

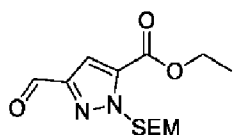
A la solución de prop-2-in-1-ol (30,0 g, 535,14 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió 2-diazoacetato de etilo (67,2 g, 588,66 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se recogió el producto bruto por filtración y se lavó con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo (50 ml) para dar una mezcla de 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (15,8 g, 17 %) y 3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (no separable, 1:3, 63,1 g, 69 %) como sólido amarillo claro, que se usó como mezcla en la siguiente etapa.

3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (isómero principal): RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 12,60 (1H, s ancho); 6,70 (1H, s); 4,70 (1H, s); 4,35 (2H, q, J = 7,0 Hz); 4,45 (1H, s ancho); 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz).

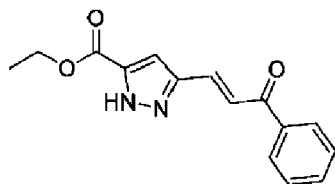
4-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (isómero menor): RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 12,60 (1H, s ancho); 7,65 (1H, s); 4,75 (1H, s); 4,35 (2H, q, J = 7,0 Hz); 4,13 (1H, s ancho); 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz).

**25 Etapa 2: 3-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 4-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

Se agitó una mezcla de 3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (3:1, 4,0 g, 23,5 mmol), (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (11,2 ml, 70,5 mmol) y carbonato de cesio (45,9 g, 141,0 mmol) en acetona (100 ml) a 25 °C durante 3 h y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 a 40 % en éter de petróleo) para dar 3-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 4-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (no separables, 3,7 g, 52 %), que se usaron como mezcla en la siguiente etapa. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,855 min, m/z = 322,9 (M+H)<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,855 min, [M+Na]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 322,9.

**40 Etapa 3: 3-formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

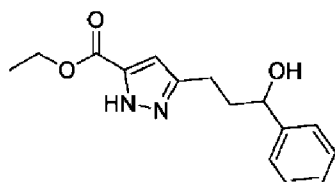
A una solución de 3-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 4-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,0 g, 6,66 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió dióxido de manganeso (7,0 g, 80,52 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 15 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 5-formil-2-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carboxilato de etilo (700 mg, 35 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,02 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,40 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 1,40 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,98-0,89 (m, 2H), 0,02-0,07 (m, 9H).



**Etapa 4: (E)-3-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

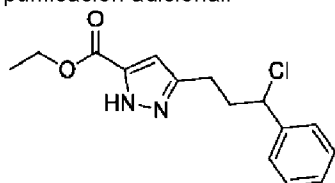
A una solución de 5-formil-2-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carboxilato de etilo (700 mg, 2,35 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió trimetil((1-fenilvinil)oxi)silano (499 mg, 2,59 mmol) y tetracloruro de titanio (875 mg, 4,61 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 48 h y, a continuación, se desactivó por adición de agua (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (3 x 50 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar (E)-3-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (310 mg, 49 %) como un sólido amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,853 min,  $m/z$  = 270,9 (M+H)<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,853 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 270,9.



**Etapa 5: 3-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

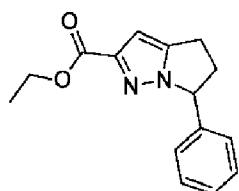
Se hidrogenó (15 psi) una mezcla de (E)-3-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (310 mg, 1,15 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 122 mg) en metanol (20 ml) a 25 °C durante 15 h y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 3-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo bruto (314 mg, 99 %) como un aceite amarillo claro. Se usó este bruto directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



**Etapa 6: 3-(3-cloro-3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

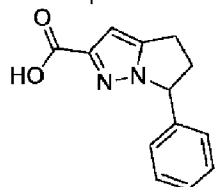
A una solución de 3-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (314 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió dicloruro sulfuroso (681 mg, 5,72 mmol). Se calentó la mezcla a 65 °C durante 15 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida para dar 3-(3-cloro-3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo bruto (335 mg, 100 %) como aceite amarillo. Se usó este bruto directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 0,861 min,  $m/z$  = 314,9 (M+H)<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,861 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 314,9.



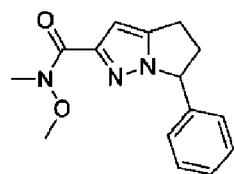
**Etapa 7: 6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-carboxilato de etilo**

Se agitó una mezcla de 3-(3-cloro-3-fenil-propil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (335 mg, 1,14 mmol) y carbonato de cesio (3,0 g, 9,21 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 15 °C durante 15 h y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 25 % en éter de petróleo) para dar 6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxilato de etilo (120 mg, 41 %) como aceite amarillo claro. CLEM,  $T_R = 0,824$  min,  $m/z = 279,0$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,824 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 279,0.



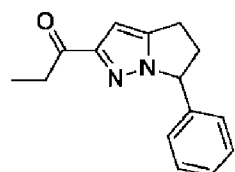
#### Etapa 8: ácido 6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico

Se agitó una mezcla de 6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxilato de etilo (60 mg, 0,23 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (50 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml) a 25 °C durante 3 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 5 por adición de ácido clorhídrico (2 N). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico bruto (30 mg, 56 %) como un sólido amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa.



#### Etapa 9: N-metoxi-N-metil-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida

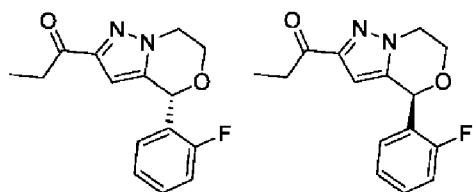
Se agitó una mezcla de ácido 6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico (30 mg, 0,13 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (17 mg, 0,17 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (65 mg, 0,17 mmol), N,N-diisopropiletilamina (42 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 25 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar N-metoxi-N-metil-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida (25 mg, 70 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,952$  min,  $m/z = 272,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,952 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 272,1.



#### Etapa 10: 1-(6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona

A una solución enfriada (-78 °C) de N-metoxi-N-metil-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida (24 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió cloruro de etilmagnesio (3,0 M en THF, 0,07 ml, 0,21 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 1-(6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona (13,0 mg, 61 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39-7,30 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 3H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,11 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 1,858$  min,  $m/z = 241,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,858 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 241,2.

#### Procedimiento 15

**Ejemplo 20 Ejemplo 21**

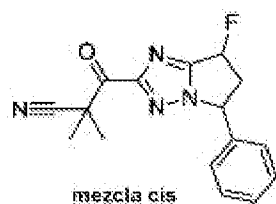
**1-[(4S)-4-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona y 1-[(4R)-4-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona**

A una solución enfriada (-78 °C) de 4-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacina-2-carboxilato (200 mg, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 0,63 ml, 1,26 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 1-[4-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona (120 mg, 70 %) como un sólido blanco. Se separó adicionalmente este material racémico por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

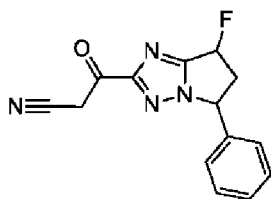
1-[(4S)-4-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona (pico 1, tiempo de retención = 2,979 min) (45,0 mg, 37 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,42-4,18 (m, 4H), 2,96-2,92 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,761 min, m/z = 275,2 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,761 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 275,2.

1-[(4R)-4-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona (pico 2, tiempo de retención = 3,234 min) (52 mg, 43 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,41-4,15 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,755 min, m/z = 275,2 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,752 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 275,2.

Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, a continuación, 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temperatura de columna: 40 °C.

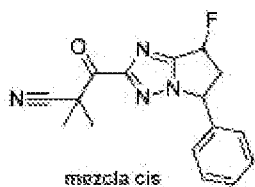
**Procedimiento 16****Ejemplo 22**

**3-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanonitrilo**



**Etapas 1: cis-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-il)-3-oxopropanonitrilo**

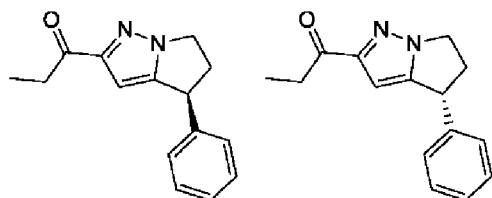
A una solución enfriada (-78 °C) de acetonitrilo (298 mg, 7,27 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió t-butoxido de potasio (611,4 mg, 5,45 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,82 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición lenta de cloruro de amonio acuoso saturado frío (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar cis-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-3-oxo-propanonitrilo bruto (150 mg, 31 %) como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa.



## Etap 2: 3-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-propanonitrilo

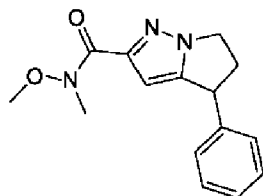
A una solución enfriada (0 °C) de cis-3-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-3-oxo-propanonitrilo (140 mg, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió carbonato de cesio (422 mg, 1,30 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió yodometano (2800 mg, 19,7 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 4 h. A continuación, se desactivó la mezcla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado frío (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 3-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-propanonitrilo (28,0 mg, 17 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,57-5,56 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,734 min, m/z = 299,2 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,734 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 299,2.

## Procedimiento 17



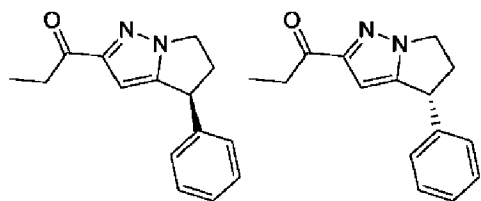
## Ejemplo 23 Ejemplo 24

1-[(4S)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il]propan-1-ona y 1-[(4R)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il]propan-1-ona



## Etap 1: N-metoxi-N-metil-4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico (93 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (80 mg, 0,81 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (163 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (124 mg, 1,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a 25 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por CCF preparativa (metanol al 10 % en diclorometano, R<sub>f</sub> = 0,7) para dar N-metoxi-N-metil-4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida (100 mg, 91 %) como un aceite incoloro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,593 min, m/z = 272,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,593 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 272,1.

**Etapas 2:**

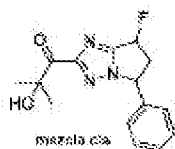
5 **1-[(4S)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il]propan-1-ona y 1-[(4R)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il]propan-1-ona**

10 A una solución enfriada (-78 °C) de N-metoxi-N-metil-4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida (100 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió cloruro de etilmagnesio (2,7 M en THF, 0,54 ml, 1,47 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar 1-(4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona bruta (80 mg, 90 %) como un sólido marrón claro que se separó adicionalmente por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

20 (R)-1-(4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona (pico 1, tiempo de retención = 2,581 min) (25,4 mg, 32 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32-7,21 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,843 min, m/z = 240,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,843 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 240,9.

25 (S)-1-(4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona (pico 2, tiempo de retención = 2,968 min) (22,7 mg, 28 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,22 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,838 min, m/z = 241,0 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,838 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 241,0.

30 Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 5 μm); Condiciones: NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 % en iPrOH; comienzo con B al 15 %, final con B al 15 %; caudal (60 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

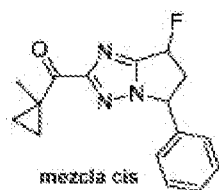
**Procedimiento 18**

35 **Ejemplo 25**

**1-(rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona**

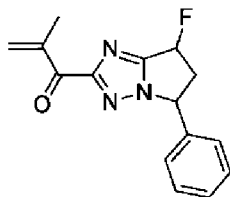
40 A una solución de 1-[cis-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-2-metil-propan-1-ona (50 mg, 0,18 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) se le añadió 1-bromo-2,5-pirrolidinediona (33 mg, 0,18 mmol). Se calentó la mezcla a 100 °C durante 15 h bajo aire. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) y adicionalmente por CCF preparativa (acetato de etilo, R<sub>f</sub> = 0,6) para dar 1-(rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona (48,6 mg, 91 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,20-6,03 (m, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,771 min, m/z = 290,1 (M+H)<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,771 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,1.

**Procedimiento 19**



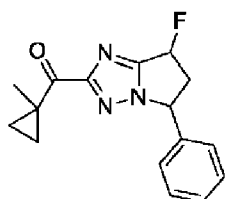
## Ejemplo 26

## 5 (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metilciclopropil)metanona



## 10 Etapa 1: cis-1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-metilprop-2-en-1-ona

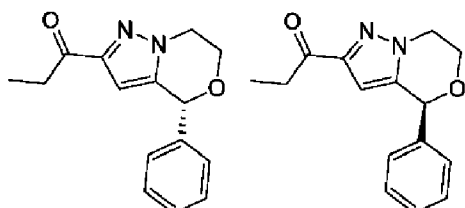
Se calentó una mezcla de cis-1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propan-1-ona (120 mg, 0,46 mmol), dibromometano (1931 mg, 11,11 mmol) y dietilamina (1625 mg, 22,22 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 100 °C durante 30 min bajo condiciones de microondas. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para dar cis-1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-metilprop-2-en-1-ona (52 mg, 41 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 1,020$  min,  $m/z = 272,1$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,020 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 272,1.



## 20 Etapa 2: (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metilciclopropil)metanona

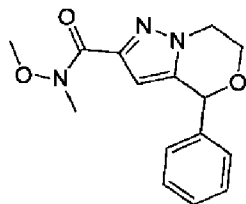
A una mezcla de dietilzinc (123 mg, 1,00 mmol) y cloruro de níquel (8 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió diiodometano (355 mg, 1,33 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió 1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-metilprop-2-en-1-ona (90 mg, 0,33 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado frío (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/HCl al 0,05 % en acetonitrilo) para dar (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metilciclopropil)metanona (3,0 mg, 3 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,41-7,37 (m, 3H), 7,24-7,23 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,60-5,59 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,97-0,92 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 1,068$  min,  $m/z = 286,1$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,068 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 286,1.

## Procedimiento 20



## 40 Ejemplo 27 Ejemplo 28

1-[(4S)-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona y 1-[(4R)-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona

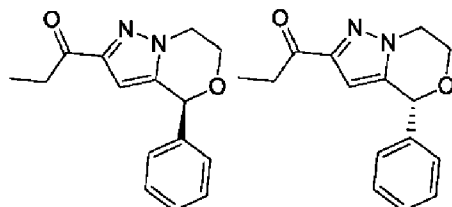


5

#### Etapla 1: N-metoxi-N-metil-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacina-2-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacina-2-carboxílico (156 mg, 0,64 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (125 mg, 1,28 mmol), hexafluorofosfato de 3 óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (291,42 mg, 0,77 mmol) y trietilamina (258 mg, 2,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 15 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (metanol al 10 % en diclorometano,  $R_f = 0,7$ ) para dar N-metoxi-N-metil-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacina-2-carboxamida (80 mg, 43,6 %) como aceite incoloro.

15



20

#### Etapla 2: 1-[(4S)-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona y 1-[(4R)-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona

A una solución enfriada (-78 °C) de N-metoxi-N-metil-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacina-2-carboxamida (60 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio (2,7 M en THF, 0,39 ml, 1,04 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar un producto racémico bruto, que se separó adicionalmente por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

25

1-[(4S)-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona (pico 1, tiempo de retención = 3,254 min) (11,5 mg, 21 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,39-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 1,026$  min,  $m/z = 257,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,026 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 257,1.

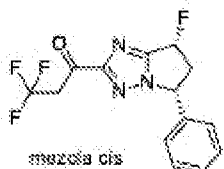
35

1-[(4R)-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona (pico 2, tiempo de retención = 4,381 min) (13,6 mg, 25 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,39-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 1,023$  min,  $m/z = 257,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,023 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 257,1.

40

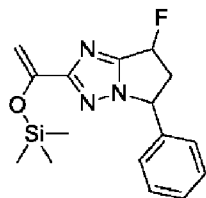
Condiciones de SFC: Columna: OD (250 mm x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); Condiciones:  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  al 0,1 % en EtOH; comienzo con B: 30 %; final con B: 30 %; caudal (60 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

#### 45 Procedimiento 21



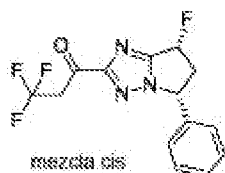
## Ejemplo 29

## 3,3,3-trifluoro-1-(rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propan-1-ona



## Etapas 1: 1-cis-7-fluoro-5-fenil-2-(1-((trimetilsilil)oxi)vinil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il

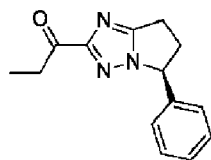
A una solución de 1-(cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)etanona (200 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió trietilamina (165 mg, 1,63 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (254 mg, 1,14 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado frío (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar 1-(cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)viniloxi-trimetil-silano bruto (245 mg, 95 %) como aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17-7,10 (m, 3H), 6,98-6,96 (m, 2H), 5,79-5,78 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 0,5H), 5,21-5,17 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 0,03 (s, 9H).



## Etapas 2: 3,3,3-trifluoro-1-(rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-il)propan-1-ona

Se agitó una mezcla de 1-trifluorometil-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (418 mg, 1,32 mmol), 1-(cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)viniloxi trimetilsilano (210 mg, 0,66 mmol) y tiocianato cuproso (16 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a 15 °C durante 15 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/HCl al 0,05 % en acetonitrilo) para dar 3,3,3-trifluoro-1-(rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)propan-1-ona (31 mg, 15 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,65-5,63 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,78-3,29 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,072 min, m/z = 314,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,072 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 314,1.

## Procedimiento 22



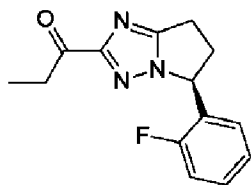
## Ejemplo 30

## 1-[(5S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona

A una solución enfriada (-78 °C) de (S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió cloruro de etilmagnesio (3,0 M en THF, 0,58 ml, 1,74 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 1-[(5S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona (60 mg, 32 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,32 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 5,49 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz,

1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 4H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 1,523$  min,  $m/z = 242,2$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,523 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 242,2.

## 5 Procedimiento 23



## Ejemplo 31

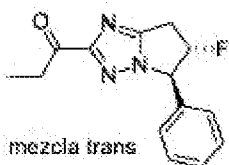
### 1-[(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona

A una solución enfriada ( $-70$  °C) de 5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (496 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió cloruro de etilmagnesio (2,7 M en THF, 8,6 ml, 3,6 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a  $-70$  °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto racémico bruto, que se purificó adicionalmente por SFC quiral y HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria:

1-[(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona (pico 2, tiempo de retención = 3,038 min) (17 mg, 8 %) como sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,45-7,35 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 3H), 5,80-5,75 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 0,977$  min,  $m/z = 260,1$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,977 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 260,1.

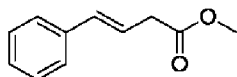
Condiciones de SFC: Columna: OJ (250 mm\*30 mm, 5  $\mu$ m); Condiciones:  $NH_3 \cdot H_2O$  al 0,1 % en EtOH; comienzo con B: 20 %; final con B: 20 %; caudal (60 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

## 30 Procedimiento 24



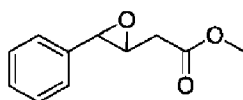
## Ejemplo 32

### 1-[rac-(5R,6S)-6-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona



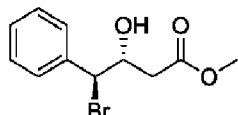
### 40 Etapa 1: (E)-metil 4-fenilbut-3-enoato

A una solución de ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico (15,0 g, 92,48 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió ácido sulfúrico (2,3 ml, 23,12 mmol). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 18 h y se enfrió. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 ml), solución de bicarbonato sódico acuosa saturada (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron y se concentraron bajo presión reducida para dar (E)-4-fenilbut-3-enoato de metilo bruto (14,8 g, 91 %) como aceite claro, que se usó como tal en la siguiente etapa. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,39-7,21 (m, 5H), 6,54-6,45 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H).

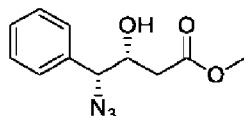


**Etapla 2: 2-(3-feniloxiran-2-il)acetato de metilo**

A una mezcla de (E)-4-fenilbut-3-enoato de metilo (14,8 g, 84,0 mmol) y bicarbonato de sodio (34,4 g, 409,0 mmol) en acetona (300 ml) se le añadió una solución de sal triple de monopersulfato de potasio (67,1 g, 109,2 mmol) en agua (80 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, se dejó atemperar la mezcla resultante a 25 °C y se agitó durante 4 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar 2-(3-feniloxiran-2-il)acetato de metilo (15,0 g, 93 %) como aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,799 min,  $m/z$  = 233,9  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,799 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 233,9.

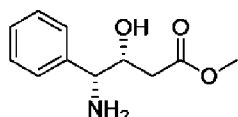
**Etapla 3: (rac-3R,4S)-4-bromo-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo**

A una solución de 2-(3-feniloxiran-2-il)acetato de metilo (15,0 g, 78,0 mmol) en acetonitrilo (400 ml) se le añadió bromuro de litio (6,8 g, 78,0 mmol) y perclorato de magnesio (1,7 g, 78,0 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 h y se diluyó con diclorometano (100 ml). Se lavó la mezcla resultante con ácido clorhídrico (1 N, 100 ml). Se lavó la capa acuosa separada con diclorometano (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar (rac-3R,4S)-4-bromo-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo bruto (20,0 g, 94 %) como aceite incoloro. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 0,610 min,  $m/z$  = 256,9  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,610 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 256,9.

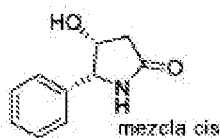
**Etapla 4: (rac-3R,4R)-4-acido-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo**

Se agitó una mezcla de (rac-3R,4S)-4-bromo-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (20,0 g, 73,2 mmol) y acida de sodio (14,3 g, 219,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 ml) a 20 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar (rac-3R,4R)-4-acido-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo bruto (17,0 g, 99 %) como aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,978 min,  $m/z$  = 208,3  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,978 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 208,3.

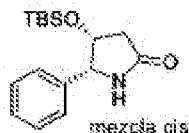
**Etapla 5: (rac-3R,4R)-4-amino-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo**

Se hidrogenó (15 psi) una mezcla de (rac-3R,4R)-4-acido-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (17,0 g, 72,3 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 7,7 g) en acetato de etilo (800 ml) a 25 °C durante 24 h y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar (rac-3R,4R)-4-amino-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo bruto (15,0 g, 99 %) como aceite incoloro. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 0,315 min,  $m/z$  = 210,2  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,315 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 210,2.

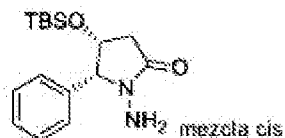


**Etapla 6: cis-4-hidroxi-5-fenilpirrolidin-2-ona**

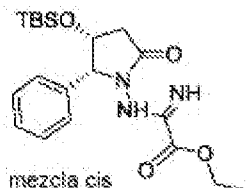
Se calentó una solución de (rac-3R,4R)-4-amino-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de metilo (15,0 g, 71,7 mmol) en metanol (200 ml) a 50 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para dar cis-4-hidroxi-5-fenilpirrolidin-2-ona (9,6 g, 76 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,26 (m, 5H), 6,39 (s an., 1H), 4,89-4,87 (m, 1H), 4,66-4,48 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 1H), 2,53-2,30 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,678 min,  $m/z$  = 178,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,678 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 178,2.

**Etapla 7: cis-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpirrolidin-2-ona**

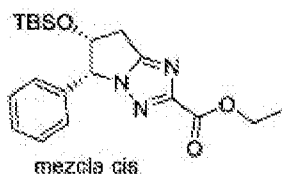
A una solución de cis-4-hidroxi-5-fenilpirrolidin-2-ona (9,6 g, 54,2 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió imidazol (11,1 g, 162,5 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (16,3 g, 108,4 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar cis-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpirrolidin-2-ona (10,0 g, 63 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 1,257 min,  $m/z$  = 292,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,257 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 292,3.

**Etapla 8: cis-1-amino-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpirrolidin-2-ona**

A una solución de cis-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpirrolidin-2-ona (10,0 g, 34,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 2,1 g, 51,5 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió en porciones óxido de (aminooxi)difenilfosfina (12,0 g, 51,47 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar cis-1-amino-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpirrolidin-2-ona bruta (9,0 g, 86 %) como un sólido marrón. Se usó este producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 1,225 min,  $m/z$  = 307,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,225 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 307,4.

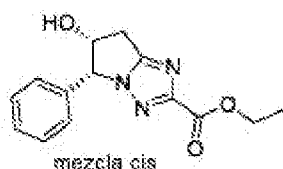
**Etapla 9: cis-2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-1-il)amino)-2-iminoacetato de etilo**

Se calentó una mezcla de cis-1-amino-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpirrolidin-2-ona (9,0 g, 29,4 mmol) y 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (21,3 g, 146,8 mmol) en tolueno (500 ml) a 90 °C durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar cis-2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-1-il)amino)-2-iminoacetato de etilo bruto (10,0 g, 84 %) como un aceite marrón. CLEM,  $T_R$  = 1,128 min,  $m/z$  = 406,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,128 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 406,4.



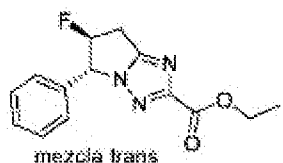
**Etapa 10: cis-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

Se calentó una mezcla de cis-2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-1-il)amino)-2-iminoacetato de etilo (10,0 g, 24,7 mmol) e hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (4,7 g, 24,7 mmol) en tolueno (300 ml) a 120 °C durante 16 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar cis-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (5,5 g, 58 %) como aceite marrón. CLEM,  $T_R$  = 1,345 min,  $m/z$  = 388,4  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,345 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 388,4.



**Etapa 11: cis-6-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

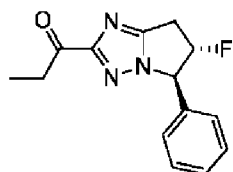
A una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (18,5 g, 70,9 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió cis-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (5,5 g, 14,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). Se lavó la mezcla con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar cis-6-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (1,8 g, 46 %) como un sólido amarillo. CLEM,  $T_R$  = 1,036 min,  $m/z$  = 274,3  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,036 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 274,3.



**Etapa 12: trans-6-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de cis-6-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,66 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (10,0 mg, 62,0 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición lenta de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para dar trans-6-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (400 mg, 40 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,41-7,24 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 2H), 5,70-5,55 (m, 1H), 5,62-5,48 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 1H), 3,35-3,15 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 3H). CLEM,  $T_R$  = 0,958 min,  $m/z$  = 276,2  $[M+H]^+$ .

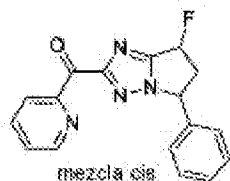
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,958 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 276,2.



### Etapla 13: 1-[rac-(5R,6S)-6-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona

- 5 A una solución enfriada (-78 °C) de trans-6-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (30 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió cloruro de etilmagnesio (3,0 M en THF, 0,25 ml, 0,75 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar, con asignación arbitraria, 1-[rac-(5R,6S)-6-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona (13,6 mg, 45 %) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,31 (m, 3H), 6,90-6,87 (m, 2H), 5,63-5,61 (m, 0,5H), 5,59-5,57 (m, 1H), 5,46-5,44 (m, 0,5H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,977 min, m/z = 260,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,977 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 260,1.

### Procedimiento 25

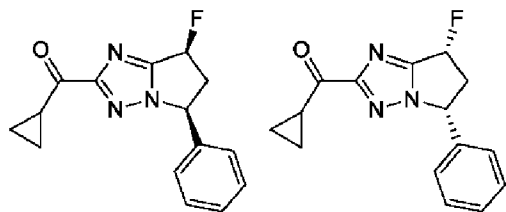


### Ejemplo 33

#### (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(2-piridil)metanona

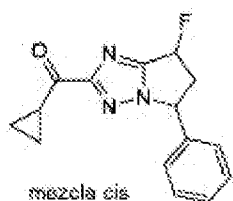
- 25 A una solución de 2-bromopiridina (435 mg, 2,76 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,10 ml, 2,76 mmol) a -78 °C. Después de la adición, se dejó atemperar la mezcla a 30 °C y se agitó durante 2 h. Se enfrió la mezcla a -78 °C y se añadió cis-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (200 mg, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 6 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(2-piridil)metanona (32,0 mg, 15 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69-8,65 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,30-6,22 (m, 0,5H), 6,18-6,14 (m, 0,5H), 5,75-5,55 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 2,74-2,45 (m, 1H). CLEM: T<sub>R</sub> = 1,510 min, m/z = 309,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,510 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 309,1.

### Procedimiento 26



### Ejemplo 34 Ejemplo 35

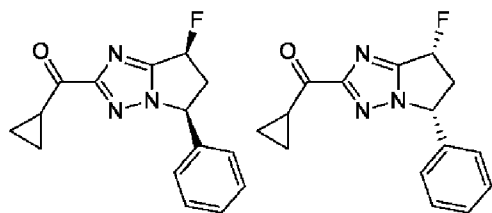
- 45 ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



## Ejemplo 42

### 5 Etapa 1: ciclopropil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

A una solución enfriada (-78 °C) de cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 1,45 ml, 0,73 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las capa orgánicas combinadas y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar ciclopropil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona cis racémico (15 mg, 10 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45-7,35 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,18-6,15 (m, 0,5H), 6,05-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 1H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,031 min, m/z = 272,3 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,031 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 272,3.



### 20 Etapa 2: ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

25 Se separó el ciclopropil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol [1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona racémico (100 mg, 0,37 mmol) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

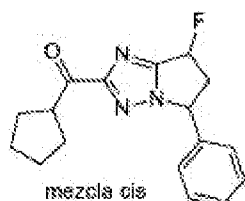
30 ciclopropil-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,575 min) (25,5 mg, 24 %) como un sólido blanco.

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, J = 5,6 Hz, 0,5H), 6,05 (d, J = 5,2 Hz, 0,5H), 5,66-5,62 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,29-1,09 (m, 4H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,816 min, m/z = 271,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,816 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 271,9.

40 ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,849 min) (18,5 mg, 17 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,27 (m, 5H), 6,20-6,17 (m, 0,5H), 6,06-6,03 (m, 0,5H), 5,66-5,64 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 4H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,817 min, m/z = 271,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,817 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 271,9.

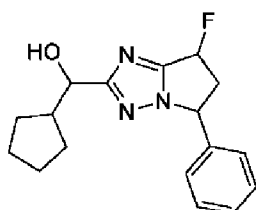
Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 μm); Condiciones: NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 % en iPrOH; comienzo con B al 25 %, final con B al 25 %; caudal (60 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

### 45 Procedimiento 27



### Ejemplo 36

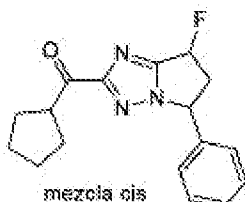
#### 5 ciclopentil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona



#### 10 Etapa 1: ciclopentil-(cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanol

Se añadió gota a gota bromuro de ciclopentilmagnesio (1 M en THF, 0,73 ml, 0,73 mmol) a una solución agitada y enfriada (-78 °C) de cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato (100 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar cis-ciclopentil(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanol bruto (100 mg, 91 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,611 min,  $m/z$  = 302,1  $[M+H]^+$ .

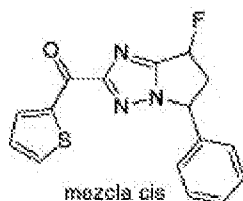
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,611 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 302,1.



#### 25 Etapa 2: ciclopentil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

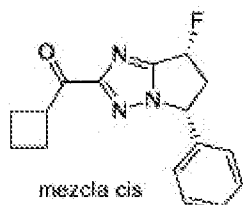
A una solución de cis-ciclopentil(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanol (100 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió dióxido de manganeso (288 mg, 3,32 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 35 °C durante 2 h y, a continuación, se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para dar ciclopentil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (18,2 mg, 18 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,44-7,40 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,64-5,63 (m, 1H), 3,89-3,68 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,02-1,60 (m, 8H). CLEM,  $T_R$  = 2,070 min,  $m/z$  = 300,2  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 2,070 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 300,2.

#### 35 Procedimiento 28

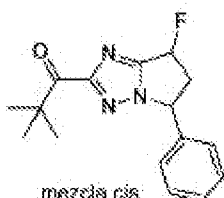


**Ejemplo 41****(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(2-tienil)metanona**

A una solución enfriada (-78 °C) de 2-yodotiofeno (289 mg, 1,38 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,55 ml, 1,38 mmol) gota a gota bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h, a continuación se añadió *cis*-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (100 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Se agitó la mezcla a -78 °C durante otras 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 40-70 %/clorhidrato al 0,05 % en agua) para dar (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(2-tienil)metanona (15,6 mg, 14 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50-8,49 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,24-6,22 (m, 0,5H), 6,10-6,08 (m, 0,5H), 5,74-5,68 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,891 min, *m/z* = 314,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,891 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 314,1.

**Procedimiento 29****Ejemplo 42****ciclobutil-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

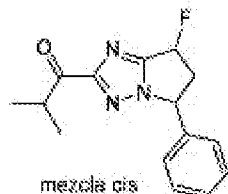
A una mezcla enfriada (0 °C) de magnesio (234 mg, 9,65 mmol), yodo (12 mg, 0,05 mmol), 1,2-dibromoetano (0,1 ml, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió gota a gota bromociclobutano (0,5 ml, 5,85 mmol) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a 35 °C durante aproximadamente 1 h. La solución de bromuro de ciclobutilmagnesio recién preparada anterior (1,0 ml, 0,39 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada y enfriada (-78 °C) de *cis*-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (28 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 5 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 42-62 %/clorhidrato al 0,05 % en agua) para dar ciclobutil-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (2 mg, 7 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40-7,30 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,15-6,10 (m, 0,5H), 6,01-5,95 (m, 0,5H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,883 min, *m/z* = 286,0 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,883 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 286,0.

**Procedimiento 30****Ejemplo 44****1-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona**

A una solución enfriada (-78 °C) de *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (30 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió *tert*-butil-litio (1,3 M en pentano, 0,17 ml, 0,22 mmol)

gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las capa orgánicas combinadas y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 45-75 %/clorhidrato al 0,05 % en agua) para dar 1-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona (12,7 mg, 40 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,42-7,36 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,16-6,13 (m, 0,5H), 6,02-5,99 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). CLEM,  $T_R = 0,907$  min,  $m/z = 288,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,907 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 288,0.

### Procedimiento 31

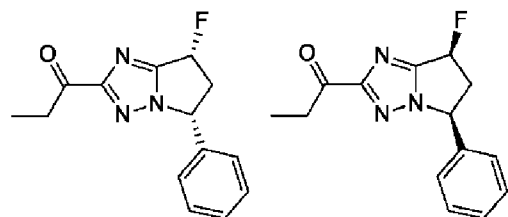


### Ejemplo 45

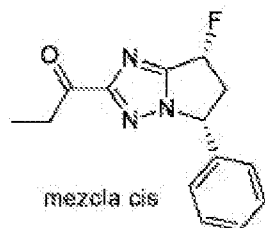
#### 1-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-metil-propan-1-ona

A una solución enfriada ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) de cis-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 1,1 ml, 2,20 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se secaron las capa orgánicas combinadas y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-metil-propan-1-ona racémico (6,9 mg, 3,4 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,46-7,36 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,18-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 1,19 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,17 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 1,971$  min,  $m/z = 274,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,971 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 274,2.

### Procedimiento 32

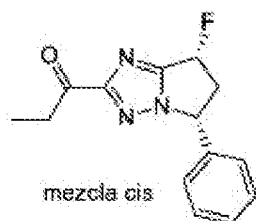


### Ejemplo 46 Ejemplo 47



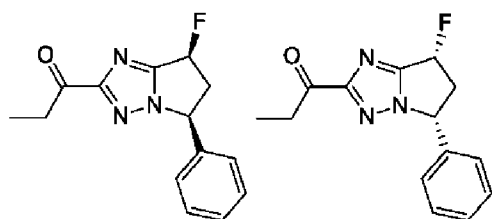
### Ejemplo 49

#### 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona y 1-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona



### Etapa 1: 1-[(rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona

- 5 A una solución enfriada (-70 °C) de cis-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (3,0 M en THF, 0,1 ml, 0,30 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a 30 °C durante aproximadamente 3 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se secaron las capa orgánicas combinadas y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona (6,3 mg, 23 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,38-7,35 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,59-5,53 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,038 min, m/z = 260,2 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,038 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 260,2.



### Etapa 2:

#### 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona y 1-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona

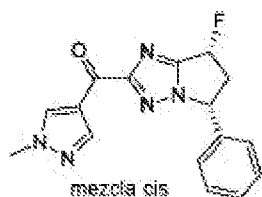
- 25 Se separó el 1-[(rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona racémico (220 mg) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

- 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona (pico 1, tiempo de retención = 2,265 min) (78 mg, 35 %, 88 % ee) como aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,88-2,69 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,822 min, m/z = 260,0 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,822 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 260,0.

- 35 1-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona (pico 2, tiempo de retención = 2,382 min) (80 mg, 35 %, 91 % ee) como aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,88-2,69 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,817 min, m/z = 260,0 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,817 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 260,0.

Condiciones de SFC: Columna: AS (250 mm x 30 mm, 5 μm); Condiciones: NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 % en EtOH; comienzo con B al 20 %, final con B al 20 %; caudal (60 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

### Procedimiento 33

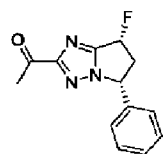


### Ejemplo 48

#### 5 (1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

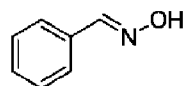
A una solución enfriada (-70 °C) de cis-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (137 mg, 0,47 mmol) y 1-metil-4-yodo-1H-pirazol (393 mg, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota terc-butil-litio (1,3 M en hexano, 1,45 ml, 1,89 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 27-57 %/clorhidrato al 0,05 % en agua) para dar (1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona cis racémico (53,4 mg, 36 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,22-6,19 (m, 0,5H), 6,08-6,05 (m, 0,5H), 5,72-5,65 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,70 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,791 min, m/z = 311,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,791 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 311,9.

#### 20 Procedimiento 34



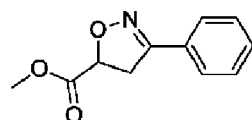
### Ejemplo 50

#### 25 1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]etanona



#### 30 Etapa 1: (E)-benzaldehído oxima

A una solución de benzaldehído (45,0 g, 424,1 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió carbonato de sodio (112,3 g, 1060,1 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (35,3 g, 508,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 3 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se diluyó el residuo con agua (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar (E)-benzaldehído oxima bruta como aceite incoloro (51,0 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



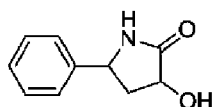
40

#### Etapa 2: 3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de (E)-benzaldehído oxima (20,0 g, 165,1 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se le añadió acrilato de metilo (14,2 g, 165,1 mmol), yoduro de sodio (24,7 g, 165,1 mmol), 2,6-lutidina (17,6 g, 165,1 mmol) y éster terc-butílico del ácido hipocloroso (17,9 g, 165,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 24 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (2,6 g, 39 %) como un sólido amarillo (25,0 g, 74 %). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,871 min, m/z = 206,2

45

[M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,871 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 206,2.

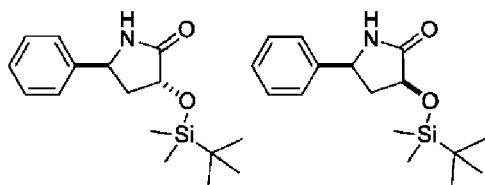


5

### **Etapla 3: 3-hidroxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona**

Se hidrogenó (50 psi) a 25 °C una mezcla de 3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (25,0 g, 121,8 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 2,5 g) en etanol (800 ml) durante 2 h y, a continuación, se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 3-hidroxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona bruta como un sólido amarillo (18,0 g, 83 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,270 min, *m/z* = 177,8 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,270 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 177,8.

10



15

### **Etapla 4: *cis*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona y *trans*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona**

A una solución de 3-hidroxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona (15,0 g, 84,6 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (19,1 g, 126,9 mmol) e imidazol (11,5 g, 169,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar, con asignación arbitraria:

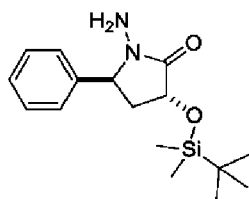
20

*cis*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona (12,4 g, 51 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,25 (m, 5H), 4,88-4,53 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,19-0,12 (m, 6H) y

25

*trans*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona como un aceite incoloro (9,3 g, 38 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,34 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,16-0,13 (m, 6H).

30



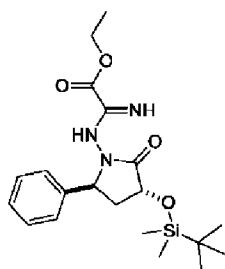
35

### **Etapla 5: *trans*-1-amino-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpirrolidin-2-ona**

A una solución de *trans*-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona (7,0 g, 24,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,44 g, 36,0 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 min. A continuación, se añadió *o*-(difenilfosforil)hidroxilamina (8,40 g, 36,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar *trans*-1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona (7,0 g, 95,1 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,775 min, *m/z* = 307,0 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,775 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 307,0.

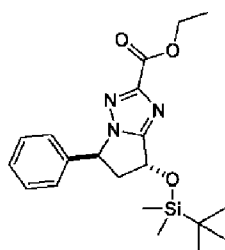
40

45



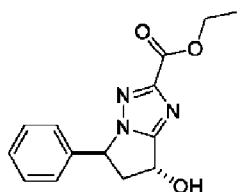
**Etapas 6:** *trans*-2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-oxo-5-fenilpirrolidin-1-il)amino-2-iminoacetato de etilo

- 5 A una solución de *trans*-1-amino-3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-pirrolidin-2-ona (7,0 g, 22,8 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (6,63 g, 45,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 16 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida para dar *trans*-2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-oxo-5-fenilpirrolidin-1-il)amino-2-iminoacetato de etilo bruto (8,50 g, 92 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 2,154$  min,  $m/z = 406,3$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 2,143 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 406,3.



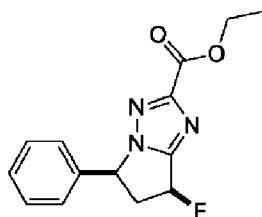
15 **Etapas 7:** *trans*-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

- 20 A una solución de 2-[[*trans*-3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (8,5 g, 21,0 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (4,4 g, 25,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida para dar *trans*-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (7,5 g, 92,3 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 1,022$  min,  $m/z = 374,2$   $[M+H]^+$ .
- 25 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,022 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 374,2.



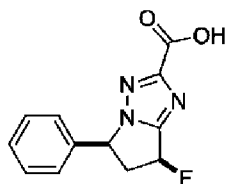
30 **Etapas 8:** *trans*-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

- 35 A una solución de *trans*-7-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (7,0 g, 18,06 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 N en THF, 18,06 ml, 18,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 3 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida para dar *trans*-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (3,5 g, 57 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,39-7,35 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 3H).



**Etapla 9: *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

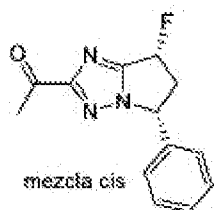
- 5 A una solución de *trans*-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (176,9 mg, 1,10 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y posteriormente se desactivó por adición de agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,5) para dar *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (54 mg, 54 %) como un aceite amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,31 (m, 3H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,09 (dd,  $J$  = 1,4 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,95 (dd,  $J$  = 1,4 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,53-4,37 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 1H), 3,05-2,82 (m, 1H), 1,48-1,33 (m, 3H).



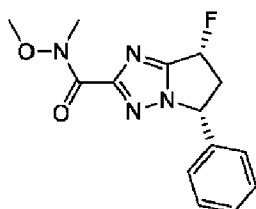
15

**Etapla 10: ácido *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico**

- 20 A una solución de *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (54 mg, 0,20 mol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (25 mg, 0,59 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 5 por adición de ácido clorhídrico (2 N). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto (45 mg, 93 %) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



- 30 **1-[*rac*-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]etanona**

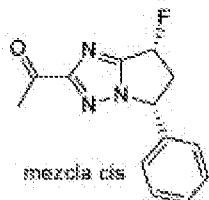


**Etapla 11: *cis*-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida**

- 35 Se agitó una mezcla de ácido *cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (350 mg, 1,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (201 mg, 1,49 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (407 mg, 2,12 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (180 mg, 1,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 20 °C durante 18 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,7) para dar *cis*-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-
- 40

pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (225 mg, 54,7 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,35 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,93 (m, 0,5H), 5,49-5,46 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,55-3,35 (s an., 3H), 2,99-2,88 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 0,564$  min,  $m/z = 291,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

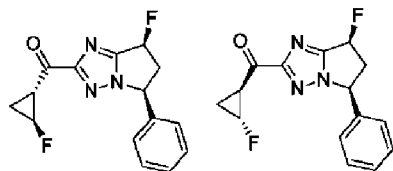
- 5 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,564 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 291,1.



## 10 Etapa 12: 1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]etanona

A una solución enfriada ( $-70^\circ\text{C}$ ) de cis-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M in THF, 0,1 ml, 0,30 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a  $30^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 3 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se secaron las capa orgánicas combinadas y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]etanona (4 mg, 15 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,41-7,35 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,16-6,14 (m, 0,5H), 6,01-6,00 (m, 0,5H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H). CLEM,  $T_R = 0,954$  min,  $m/z = 246,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,954 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 246,2.

## 25 Procedimiento 35



## Ejemplo 51 Ejemplo 52

- 30 **[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

35 A una solución enfriada ( $-70^\circ\text{C}$ ) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,53 mmol) y trans-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (157 mg, 1,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,64 ml, 1,60 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a  $-70^\circ\text{C}$  durante 1 h, a continuación se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 37-67 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar [trans-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (25 mg, 16 %) como un sólido rojo oscuro. Se separó adicionalmente este material por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

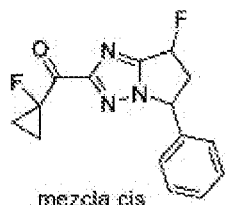
45 [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,130 min) (11,2 mg, 44 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51-7,33 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,03 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 1,765$  min,  $m/z = 290,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,765 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 290,1.

50 [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,464 min) (10,2 mg, 40 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51-7,33 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,21-6,04 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,00-4,82 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 1,756$  min,  $m/z = 290,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,756 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,1.

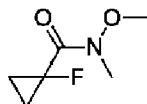
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu$ m. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min.

### Procedimiento 36



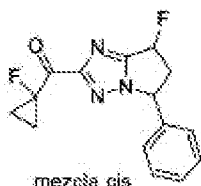
### Ejemplo 53

#### (1-fluorociclopropil)(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona



#### Etapla 1: 1-fluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida

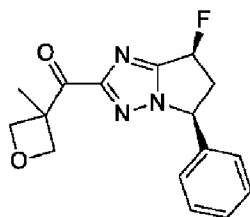
Se agitó una mezcla de ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (150 mg, 1,44 mmol), N,N-diisopropiletilamina (465 mg, 3,60 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (712 mg, 1,87 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (183 mg, 1,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 1-fluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (140 mg, 66 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,75 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,31-1,21 (m, 4H).



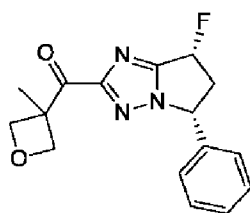
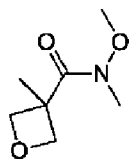
#### Etapla 2: (1-fluorociclopropil)(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

A una solución enfriada (-78 °C) de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmol) y 1-fluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (52 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,21 ml, 0,53 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-45 %/HCl al 0,05 % en agua) para dar el producto bruto (20 mg). Se purificó adicionalmente este producto bruto por CCF preparativa (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo, R<sub>f</sub> = 0,3) para dar (1-fluorociclopropil)(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (10,2 mg, 19 %) como un aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,41-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,93 (m, 0,5H), 5,51-5,50 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,726 min, m/z = 290,1  $[M+H]^+$ .

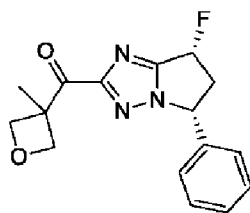
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención: 1,726 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,1.

**Procedimiento 37****Ejemplo 54****((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona**

A una solución enfriada (-78 °C) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (80 mg, 0,28 mmol) y N-metoxi-N,3-dimetil-oxetano-3-carboxamida (90 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,34 ml, 0,85 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanona (16,3 mg, 19 %) como un sólido rosa. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,675 min, m/z = 302,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,675 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 302,1.

**Procedimiento 38****Ejemplo 55****((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona****Etapas 1: N-metoxi-N,3-dimetiloxetano-3-carboxamida**

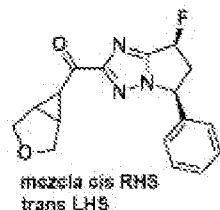
Se agitó una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (252 mg, 2,58 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (396 mg, 2,07 mmol), ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (200 mg, 1,72 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (140 mg, 1,03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (556 mg, 4,31 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar N-metoxi-N,3-dimetil-oxetano-3-carboxamida bruta (270 mg, 98 %) como un aceite incoloro. Se usó este producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,96-4,93 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).



### Etapas 2: ((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona

- 5 A una solución enfriada (-78 °C) de (5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmol) y N-metoxi-N,3-dimetil-oxetano-3-carboxamida (113 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,43 ml, 1,06 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar [(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanona (13,6 mg, 13 %) como un sólido rosa. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,678 min, m/z = 302,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,678 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 302,1.

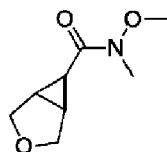
### Procedimiento 39



20

### Ejemplo 56

- 25 **3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-il-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

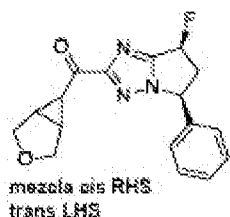


30

### Etapas 1: N-metoxi-N-metil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida

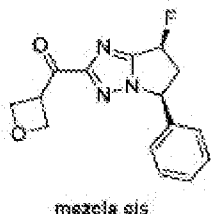
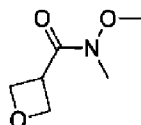
- 35 Se agitó una mezcla de ácido 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (trans, 300 mg, 2,34 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (297 mg, 3,04 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1157 mg, 3,04 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (756 mg, 5,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar N-metoxi-N-metil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (180 mg, 45 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,95-3,93 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 3H).

40

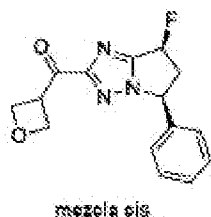


**Etapla 2: 3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il]metanona**

- 5 A una solución enfriada (-70 °C) de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmol) y N-metoxi-N-metil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (61 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,21 ml, 0,53 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se
- 10 concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il]metanona (2,2 mg, 3,9 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,27-7,26 (m, 2H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,821 min, *m/z* = 313,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 %
- 15 durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,821 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 313,9.

**Procedimiento 40****Ejemplo 57****oxetan-3-il-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il]metanona****Etapla 1: N-metoxi-N-metil-oxetano-3-carboxamida**

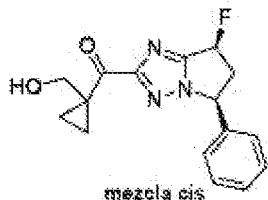
- 30 Se agitó una mezcla de ácido oxetano-3-carboxílico (300 mg, 2,94 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (524 mg, 3,23 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (286 mg, 2,94 mmol) en diclorometano (8 ml) a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo, R<sub>f</sub> = 0,3) para dar N-metoxi-N-
- 35 metil-oxetano-3-carboxamida (60 mg, 14 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,92-4,89 (m, 2H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

**Etapla 2: oxetan-3-il-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il] metanona**

- A una solución enfriada (-70 °C) de cis-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol (38 mg, 0,13 mmol) y N-metoxi-N-metil-oxetano-3-carboxamida (39 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,16 ml, 0,40 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición,
- 45 se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar oxetan-3-il-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il]metanona (2,2 mg, 3,9 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,27-7,26 (m, 2H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,821 min, *m/z* = 313,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,821 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 313,9.

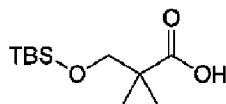
b)[1,2,4]triazol-2-il]metanona (6,3 mg, 15,5 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,40 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 4H), 4,72-4,68 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 0,782$  min,  $m/z = 287,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,782 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 287,9.

#### Procedimiento 41



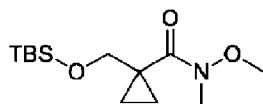
#### Ejemplo 58

**[1-(hidroximetil)ciclopropil]-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**



#### Etapa 1: ácido 1-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico

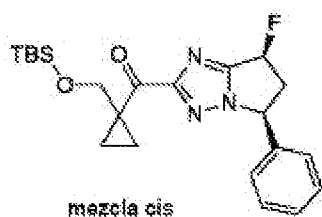
A una solución de ácido 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxílico (200 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (532 mg, 3,53 mmol) e imidazol (240 mg, 3,53 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 h y, a continuación, se desactivó por adición de agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (6 ml)/agua (6 ml) y se añadió hidróxido de sodio (138 mg, 3,44 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 10 h y, a continuación, se ajustó a pH = 4 por adición de ácido cítrico. Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopropanocarboxílico bruto (400 mg, 100 %) como un aceite incoloro.



#### Etapa 2:

#### 1-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida

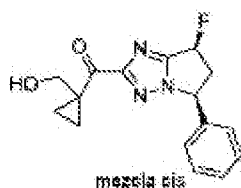
Se agitó una mezcla de ácido 1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopropanocarboxílico (400 mg, 1,74 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (423 mg, 4,34 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (499 mg, 2,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (235 mg, 1,74 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,23 ml, 6,95 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 18 h. Se repartió la mezcla resultante entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). Se secó la capa orgánica separada y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (200 mg, 42 %) como un aceite incoloro. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,848 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 274,1.



**Etapla 3:**

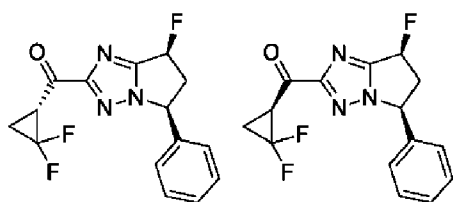
**(1-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución enfriada (-78 °C) de *cis*-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (60 mg, 0,21 mmol) y 1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (116 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,26 ml, 0,64 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,4) para dar [1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopropil]-[*cis*-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (34 mg, 38 %) como un aceite marrón claro.

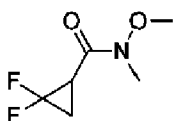


**Etapla 4: [1-(hidroximetil)ciclopropil]-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

Se agitó una mezcla de [1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopropil]-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (34 mg, 0,08 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,50 ml) en diclorometano (3 ml) a 20 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar [1-(hidroximetil)ciclopropil]-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (4,1 mg, 16 %) como un aceite marrón claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,43-7,37 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,63-5,61 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,648 min,  $m/z$  = 302,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,648 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 302,1.

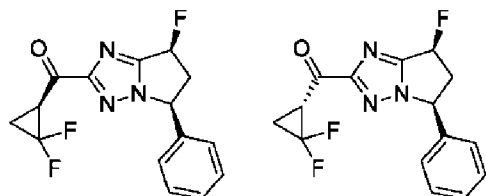
**Procedimiento 42****Ejemplo 59 Ejemplo 60**

**((1S)-2,2-difluorociclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona y ((1R)-2,2-difluorociclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

**Etapla 1: 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (1,00 g, 8,19 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2646 mg, 20,5 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (4,05 g, 10,6 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,04 g, 10,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso

saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 20 ml), salmuera (30 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (700 mg, 52 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,77 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H).



**Etapla 2: ((1S)-2,2-difluorociclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona y ((1R)-2,2-difluorociclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

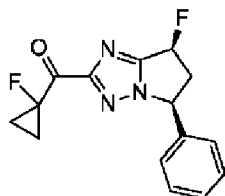
A una solución enfriada ( $-78^\circ\text{C}$ ) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (300 mg, 1,06 mmol) y 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (351 mg, 2,13 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,28 ml, 3,19 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-45 %/HCl al 0,225 % en agua) para dar (2,2-difluorociclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (120 mg, 37 %) como un sólido blanco. Se separó adicionalmente este material por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

((1S)-2,2-difluorociclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,069 min) (35,0 mg, 29 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,42-7,38 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 0,5H), 6,07-6,05 (m, 0,5H), 5,68-5,66 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 1,834 min,  $m/z$  = 308,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención: 1,834 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 308,1.

((1R)-2,2-difluorociclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,055 min) (35,0 mg, 29 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,45-7,41 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 0,5H), 6,07-6,05 (m, 0,5H), 5,66-5,65 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 1,822 min,  $m/z$  = 308,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención: 1,822 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 308,1.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 (150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ ). Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: iso-propanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna:  $35^\circ\text{C}$ .

**Procedimiento 43**



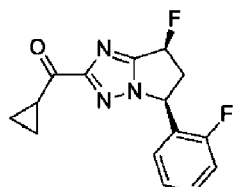
**Ejemplo 61**

**(1-fluorociclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

A una solución enfriada ( $-78^\circ\text{C}$ ) de 1-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (313 mg, 2,13 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (300 mg, 1,06 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,28 ml, 3,19 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC-FI

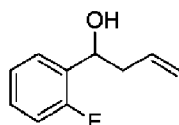
(acetonitrilo al 20-45 %/HCl al 0,05 % en agua) y, a continuación, por CCF preparativa (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,3$ ) para dar (1-fluorociclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (80 mg, 25 %) como un aceite amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,94 (m, 0,5H), 5,51-5,49 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 1,736$  min,  $m/z = 290,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención: 1,736 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 290,1.

#### Procedimiento 44



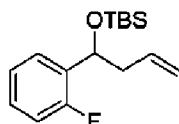
#### Ejemplo 62

#### ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



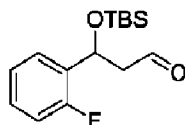
#### Etapa 1: 1-(2-fluorofenil)but-3-en-1-ol

A una solución de 2-fluorobenzaldehído (15,0 g, 120,86 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) se le añadió bromuro de alilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano, 150,0 ml, 150,0 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se dejó atemperar la mezcla a 25 °C y se agitó durante 2 h antes de desactivarla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar 1-(2-fluorofenil)but-3-en-1-ol (6,0 g, 24 %) como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49-7,27 (m, 1H), 7,29-7,12 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 5,20-5,13 (m, 2H), 5,15-5,07 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,57-5,48 (m, 1H).



#### Etapa 2: terc-butil((1-(2-fluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)dimetilsilano

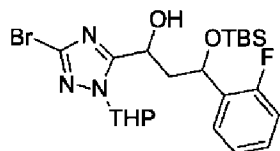
A una solución de 1-(2-fluorofenil)but-3-en-1-ol (6,0 g, 36,1 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió imidazol (4,9 g, 72,2 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (7,1 g, 146,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición de agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, éter de petróleo al 100 %) para dar terc-butil-[1-(2-fluorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano (8,5 g, 84 %) como un aceite claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60-7,36 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 1H), 5,97-5,85 (m, 1H), 5,21-5,07 (m, 3H), 2,60-2,48 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).



#### Etapa 3: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2-fluorofenil)propanal

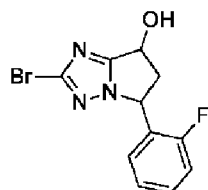
A una solución de terc-butil-[1-(2-fluorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano (8,50 g, 30,3 mmol) en agua (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió tetróxido de osmio (0,15 g, 0,6 mmol). Después de agitar durante 30 min a

25 °C, se añadió peryodato de sodio (25,90 g, 121,2 mmol) en pequeñas porciones durante 2 h. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a 25 °C y se desactivó por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado frío (100 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-fluorofenil)propanal (5,5 g, 64 %) como un aceite negro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,84-9,77 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 1H), 5,58-5,55 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,09 (s, 3H).



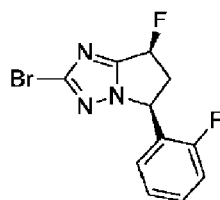
**Etapla 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2-fluorofenil)propan-1-ol**

A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (6,3 g, 20,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 8,6 ml, 21,4 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-fluorofenil)propanal (5,5 g, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-fluorofenil)propan-1-ol (8,0 g, 80 %) como un aceite amarillo. Se usó como tal en la siguiente etapa.



**Etapla 5: 2-bromo-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

Se agitó una mezcla de 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-fluorofenil)propan-1-ol (8,0 g, 15,55 mmol) y ácido trifluoroacético (30,0 ml) en diclorometano (3,0 ml) a 50 °C durante 5 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 9 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (2,0 g, 43 %) como un sólido amarillo claro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,505 min, m/z = 298,1 [M+H]<sup>+</sup>.



**Etapla 6: (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol**

A una solución de 2-bromo-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (750 mg, 2,52 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,62 g, 10,06 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h y, a continuación, se añadió lentamente a agua con hielo (20 ml) a 0 °C. Se extrajo la

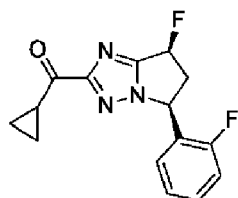
mezcla con diclorometano (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo) para dar rac-(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (250 mg, 33 %) como un sólido amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,27 (q,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,10-5,89 (m, 1H), 5,84-5,75 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 1H), 2,96-2,75 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 1,112$  min,  $m/z = 300,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,112 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 300,0.

Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 2, tiempo de retención = 3,408 min) (100 mg, 40 %) como un sólido blanco. (También se recogió el isómero 5R,7R (pico 1, tiempo de retención = 3,139 min) (100 mg, 40 %)).

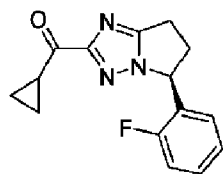
Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ . Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35  $^\circ\text{C}$ .



#### Etapa 7: ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il] metanona

A una solución de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,33 mmol) y N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (86 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,27 ml, 0,67 mmol) a -78  $^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78  $^\circ\text{C}$  durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (7,2 mg, 7 %) como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,47-7,41 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 1,043$  min,  $m/z = 290,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,043 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 290,2.

#### Procedimiento 45



#### Ejemplo 63

#### (S)-ciclopropil(5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

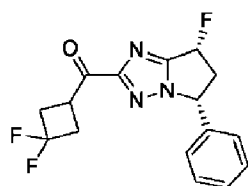
A una solución de (5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,72 ml, 0,36 mmol) a -78  $^\circ\text{C}$  gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78  $^\circ\text{C}$  durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 40-50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar ciclopropil-[(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-

b[1,2,4]triazol-2-il]metanona (50 mg, 51 %) como un sólido blanco (80 % ee). Se purificó adicionalmente el producto por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria, (S)-ciclopropil(5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (17,5 mg, 34 %) como un aceite marrón. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44-7,35 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 3H), 5,81-5,77 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,21-3,03 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 0,699$  min,  $m/z = 272,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,699 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 272,1.

Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ . Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 40  $^\circ\text{C}$ .

#### Procedimiento 46



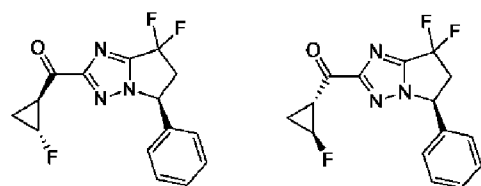
#### Ejemplo 64

##### (3,3-difluorociclobutil)((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución de 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metil-ciclobutanocarboxamida (76 mg, 0,43 mmol) y (5R,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (60 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,26 ml, 0,64 mmol) gota a gota a -78  $^\circ\text{C}$ . Después de la adición, se agitó la mezcla a -78  $^\circ\text{C}$  durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-45 %/ácido clorhídrico al 0,225 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, (3,3-difluorociclobutil)-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (11,0 mg, 16 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,43-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,64-5,63 (m, 1H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 5H). CLEM,  $T_R = 1,904$  min,  $m/z = 322,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

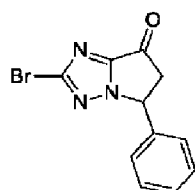
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,904 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 322,1.

#### Procedimiento 47



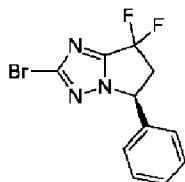
#### Ejemplos 66 y 67

[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona y [(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metanona



Etapas 1: 2-bromo-5-fenil-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7(6H)-ona

A una solución de 2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (2,0 g, 7,14 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (1,7 g, 7,85 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 18 h y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ona (1,8 g, 88 %) como un sólido blanco. Se usó como tal en la siguiente etapa.



## 10 Etapa 2: (S)-2-bromo-7,7-difluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución enfriada de 2-bromo-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ona (1,7 g, 6,11 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (7,88 ml, 61,13 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 2 h, se vertió la mezcla en agua con hielo (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol racémico (1,5 g, 82 %) como un sólido rosa. CLEM,  $T_R = 0,774$  min,  $m/z = 303,1$   $[M+H]^+$ .

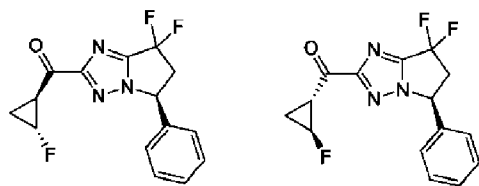
20 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,774 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 303,1.

Se separó adicionalmente este material racémico (950 mg, 3,17 mmol) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

25 (5R)-2-bromo-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 1, tiempo de retención = 2,308 min) (410 mg, 43 %) como un sólido marrón claro.

30 (5S)-2-bromo-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 2, tiempo de retención = 2,614 min) (440 mg, 46 %) como un sólido marrón claro.

Condiciones de SFC: Columna: OJ (250 mm x 50 mm, 10  $\mu$ m); Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 % en EtOH. Gradiente: de un 20 % a un 20 % de B, Caudal: 180 ml/min, Temperatura de columna: 40 °C.



## 40 Etapa 3: [(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona y [(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metanona

A una mezcla de (5S)-2-bromo-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (200 mg, 0,67 mmol) y *trans*-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (196 mg, 1,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,8 ml, 2,0 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a sequedad bajo presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC-FI (acetonitrilo al 45-75 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar el [(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[*trans*-2-fluorociclopropil]metanona (50 mg, 24 %) como aceite marrón. Se separó este material racémico por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

50 [(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,365 min) (15,1 mg, 30 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,49-7,44 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 2H), 5,99-5,92 (m, 1H), 5,02-5,00 (m, 0,5H), 4,86-4,82 (m, 0,5H), 3,89-3,86 (m, 1H),

3,51-3,47 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 0,5H), 3,32-3,22 (m, 0,5H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,822 min,  $m/z$  = 308,0  $[M+H]^+$ .

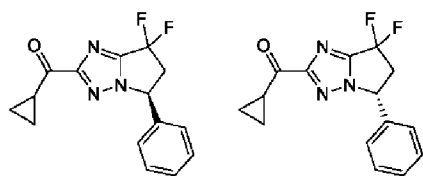
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,822 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 308,0.

[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,163 min) (13,6 mg, 27 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47-7,43 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 5,98-5,94 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 0,5H), 4,86-4,83 (m, 0,5H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,818 min,  $m/z$  = 308,1  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,818 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 308,1.

Condiciones de SFC: Columna: Columna: AD (250 mm x 30 mm, 5 μm); Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 % en EtOH; Gradiente: de un 20 % a un 20 % de B; Caudal: 50 ml/min. Temperatura de columna: 40 °C.

#### Procedimiento 48



#### Ejemplo 68

#### ciclopropil-[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5R)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución de 7,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (100 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 2,6 ml, 1,3 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar ciclopropil-(7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (60 mg, 64 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,31 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 2H), 5,66-5,60 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 1,31-1,19 (m, 2H), 1,11-0,96 (m, 2H).

Se separó adicionalmente este racemato por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria: ciclopropil-[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 2,971 min) (22,4 mg, 37 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,41 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 5,73-5,68 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,238 min,  $m/z$  = 290,2  $[M+H]^+$ .

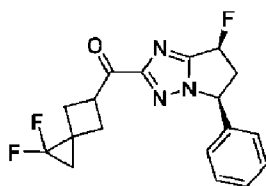
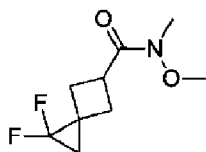
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,238 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,2.

ciclopropil-[(5R)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,677 min) (24,7 mg, 41 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,41 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 2H), 5,72-5,68 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,17-1,05 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,239 min,  $m/z$  = 290,2  $[M+H]^+$ .

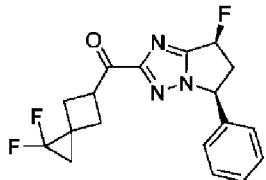
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,239 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ (250 mm x 30 mm, 5 μm). Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 %). Gradiente: del 25 % al 25 % de B en 5 min: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

#### Procedimiento 49

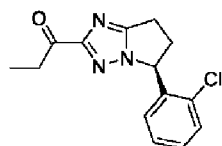
**Ejemplo 70****5 (2,2-difluoro-5-oxo-5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-ylidene)-2,2-difluorocyclohexane-1-carboxamide****10 Etapa 1: 1,1-difluoro-N-metoxi-N-metilespiro[2.3]hexano-5-carboxamida**

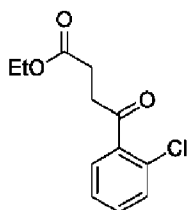
Se agitó una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (83 mg, 0,62 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (180 mg, 1,85 mmol), ácido 2,2-difluoro-5-oxo-5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-ylidene-2,2-difluorocyclohexane-1-carboxylic acid (200 mg, 1,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (284 mg, 1,48 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (478 mg, 3,70 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 12 h y se diluyó con agua (30 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-espiro[2.3]hexano-5-carboxamida (130 mg, 51 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,67 (s, 3H), 3,65-3,51 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,32-1,13 (m, 2H).

**25 Etapa 2: (2,2-difluoro-5-oxo-5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-ylidene)-2,2-difluorocyclohexane-1-carboxamide**

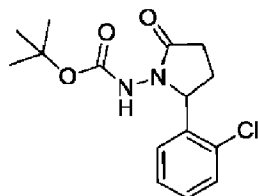
A una solución enfriada (-78 °C) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (50 mg, 0,18 mmol) y 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-espiro[2.3]hexano-5-carboxamida (73 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en n-hexano, 0,28 ml, 0,71 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 47-77 %/ácido fórmico al 0,2 % en agua) para dar (2,2-difluoro-5-oxo-5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-ylidene)-2,2-difluorocyclohexane-1-carboxamide (10,8 mg, 17 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,64-5,62 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 2,68-2,28 (m, 4H), 1,32-1,23 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,281 y 1,298 min, m/z = 348,1 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,281 y 1,298 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 348,1.

**Procedimiento 50****Ejemplo 71**

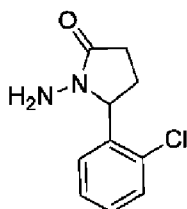
**1-[(5S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona****Etapa 1: 4-(2-clorofenil)-4-oxobutanoato de etilo**

A una solución de 2-cloroacetofenona (100,0 g, 646,87 mmol), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (156,4 ml, 1293,70 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió [bis(trimetilsilil)amino]lito (1,0 M en tetrahidrofurano, 711,6 ml, 711,56 mmol) a -60 °C. Se agitó la mezcla a -60 °C durante 100 min y se añadió rápidamente bromoacetato de etilo (143,5 ml, 1293,7 mmol). Se dejó atemperar la mezcla resultante a 25 °C y se agitó durante 15 h. Se desactivó la reacción por adición de agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 500 ml), salmuera (1500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 4-(2-clorofenil)-4-oxo-butanoato de etilo (50,0 g, 32 %) como un aceite incoloro. Se usó como tal en la siguiente etapa.

**Etapa 2: (2-(2-clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo**

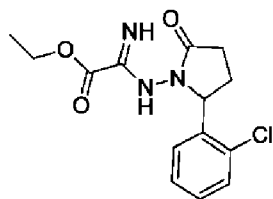
A una solución de 4-(2-clorofenil)-4-oxo-butanoato de etilo (10,0 g, 41,55 mmol) en ácido acético (33 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió hidracinacarboxilato de terc-butilo (11,0 g, 83,10 mmol). Se agitó la mezcla a 85 °C durante 12 h y se añadió cianoborohidruro de sodio (7,8 g, 124,65 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 85 °C durante otras 12 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con carbonato de sodio saturado (80 ml), ácido clorhídrico (2 M, 80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 20 al 50 % en éter de petróleo) para dar N-[2-(2-clorofenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]carbamato de terc-butilo (5,0 g, 39 %) como un aceite amarillo claro. CLEM,  $T_R = 0,840$  min,  $m/z = 255,0$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,840 min,  $[M-55]$  hallado por  $ESI^+ = 255,0$ .

**Etapa 3: 1-amino-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona**

Se agitó una solución de N-[2-(2-clorofenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]carbamato de terc-butilo (5,0 g, 16,09 mmol) en ácido clorhídrico (4,0 M en 1,4-dioxano, 40,2 ml, 160,89 mmol) a 25 °C durante 12 h y se filtró. Se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml) y se disolvió en agua (20 ml). Se ajustó la solución a pH = 9 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-amino-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona bruta (3,3 g, 97 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,615$  min,  $m/z = 211,0$   $[M+H]^+$ .

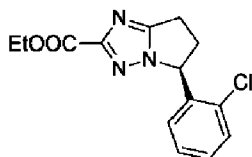
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,615 min,  $[M+H]$  hallado por  $ESI^+ = 211,0$ .



#### Etapa 4: 1-amino-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona

Se agitó una mezcla de 1-amino-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona (3,3 g, 15,67 mmol) y 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (4,6 g, 31,33 mmol) en etanol (50 ml) a 70 °C durante 18 h y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[[2-(2-clorofenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo bruto (4,8 g, 99 %) como un aceite marrón. CLEM,  $T_R = 0,675$  min,  $m/z = 310,0$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,675 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 310,0.



#### Etapa 5: (S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

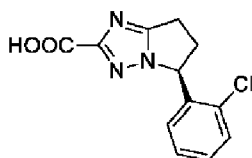
Se agitó una mezcla de 2-[[2-(2-clorofenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (4,8 g, 15,5 mmol) y oxocloruro de fósforo (21,4 g, 139,5 mmol) a 100 °C durante 3 h y se enfrió a 25 °C. Se vertió la mezcla cuidadosamente en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para dar 5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 66 %) como un aceite marrón. CLEM,  $T_R = 0,741$  min,  $m/z = 292,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,741 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 292,1.

Se separó adicionalmente el material racémico anterior (1,0 g, 3,43 mmol) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

(S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (pico 2, tiempo de retención = 4,111 min) (400 mg, 40 %) y (R)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (pico 1, tiempo de retención = 3,762 min) (400 mg, 40 %), ambos como sólidos amarillos.

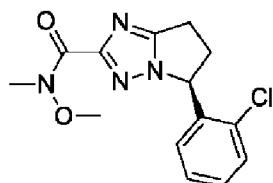
Condiciones de SFC: Columna: AD-3 (250 mm x 30 mm, 5  $\mu$ m); Condiciones:  $NH_3 \cdot H_2O$  al 0,1 % en EtOH; comienzo con B al 30 %, final con B al 30 %; caudal (60 ml/min), temperatura de columna 40 °C.



#### Etapa 6: ácido (S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico

Se agitó una mezcla de (S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1,37 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (287 mg, 6,86 mmol) en etanol (2 ml), agua (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) a 25 °C durante 12 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua con hielo (2 ml) y se ajustó a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico (2 M). Se recogió el producto sólido por filtración y se lavó con acetonitrilo para dar ácido (S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto (350 mg, 97 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,642$  min,  $m/z = 264,0$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,642 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 264,0.



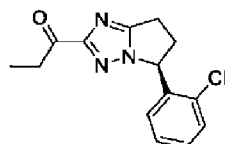
5

#### Etapla 7: (S)-5-(2-clorofenil)-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

Se agitó una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (215 mg, 1,59 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (194 mg, 1,99 mmol), ácido (S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (350 mg, 1,33 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (305 mg, 1,59 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (515 mg, 3,98 mmol) en diclorometano (8 ml) a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la reacción con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 10 al 35 % en éter de petróleo) para dar (S)-5-(2-clorofenil)-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (300 mg, 74 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,700 min,  $m/z$  = 307,0  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,700 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 307,0.

20



#### Etapla 8: 1-[(5S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona

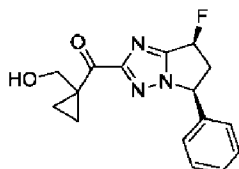
A una solución enfriada (0 °C) de (S)-5-(2-clorofenil)-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (20 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (1,0 M en hexano, 0,42 ml, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla a 0-5 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 32-62 %/ácido fórmico al 0,2 % en agua) para dar 1-[(5S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona (5,7 mg, 31 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,52-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,96-6,94 (m, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 1,18 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). CLEM,  $T_R$  = 1,185 min,  $m/z$  = 276,1  $[M+H]^+$ .

35

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,185 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 276,1.

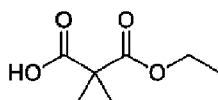
#### Procedimiento 51

40



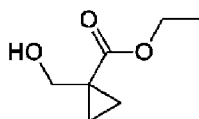
#### Ejemplo 72

1-(hidroximetil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

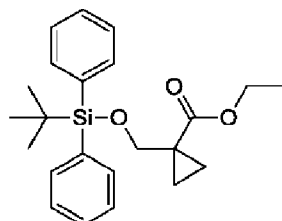


**Etapla 1: ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico**

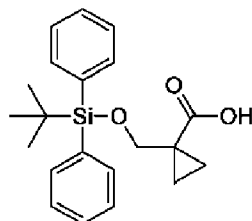
A una mezcla de 1,1-ciclopropanodicarboxilato de dietilo (10,0 g, 53,7 mmol) en etanol (70 ml) y agua (35 ml) se le añadió hidróxido de sodio (2,1 g, 53,7 mmol). Se agitó la reacción a 25 °C durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo (60 ml). Se descartó la capa orgánica. La fase acuosa se ajustó a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso (4 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 1-etoxicarbonilciclopropanocarboxílico bruto (6,6 g, 78 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,86 (s an., 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 3H).

**Etapla 2: 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo**

A una mezcla de ácido 1-etoxicarbonilciclopropanocarboxílico (6,6 g, 41,7 mmol) y trietilamina (6,98 ml, 50,1 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió clorofornato de isobutilo (8,12 ml, 62,6 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h y se filtró. A continuación se añadió el filtrado a una mezcla de borohidruro de sodio (1,6 g, 41,7 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de ácido acético al 10 % (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (3,8 g, 63 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,17-4,08 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,29-1,21 (m, 5H), 0,87-0,84 (m, 2H).

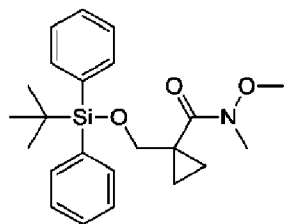
**Etapla 3: 1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo**

A una solución agitada de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1,0 g, 6,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió imidazol (1,4 g, 20,81 mmol) y terc-butildifenilclorosilano (3,8 g, 13,87 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h y se vertió en agua (30 ml). Se extrajo la solución con diclorometano (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 1-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]ciclopropanocarboxilato de etilo (2,3 g, 87 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,70-7,61 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,93-0,87 (m, 2H).

**Etapla 4: ácido 1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico**

Se agitó una mezcla de 1-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]ciclopropanocarboxilato de etilo (1,0 g, 2,61 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (438 mg, 10,46 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml), alcohol metílico (16 ml) y agua (8 ml) a 25 °C durante 18 h. Se eliminó el disolvente orgánico bajo presión reducida. Se lavó el residuo acuoso con acetato de etilo (15 ml) y se ajustó a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso (4 M) a 0 °C. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 1-[[terc-

butil(difenil)silil]oximetil]ciclopropanocarboxílico bruto (950 mg, 100 %) como un sólido blanco. Se usó este producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

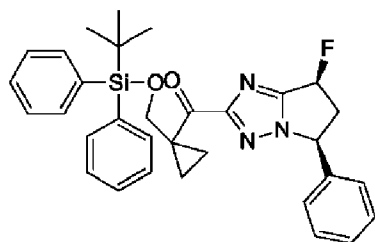


5

#### Etapa 5: 1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]ciclopropanocarboxílico (950 mg, 2,68 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (523 mg, 5,36 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,43 ml, 8,04 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (217 mg, 1,61 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (771 mg, 4,02 mmol) en diclorometano (20 ml) a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla resultante en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,4$ ) para dar 1-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (700 mg, 66 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68-7,63(m, 4H), 7,42-7,25 (m, 6H), 3,79 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,04-0,99 (m, 9H), 0,75-0,71 (m, 2H).

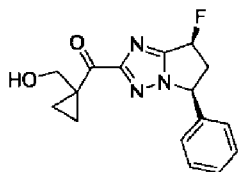
15



#### Etapa 6: (1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmol) y 1-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (282 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,43 ml, 1,06 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,4$ ) para dar [1-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (60 mg, 31 %) como un aceite marrón claro.

30



#### Etapa 7: 1-(hidroximetil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución de [1-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (60 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,17 ml, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 h y se vertió en agua (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, [1-(hidroximetil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (7,8 mg, 18 %) como un aceite marrón claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44-7,38 (m, 3H),

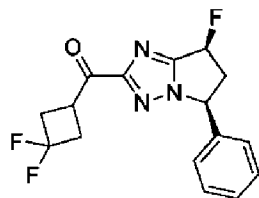
40

45

7,30-7,26 (m, 2H), 6,19-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,695 min,  $m/z$  = 302,1  $[M+H]^+$ .

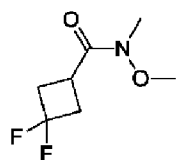
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,695 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 302,1.

#### Procedimiento 52



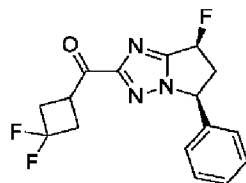
#### Ejemplo 73

**(3,3-difluorociclobutil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)[1,2,4]triazol-2-il)metanona**



#### Etapa 1: 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida

Se agitó una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (297 mg, 2,20 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (845 mg, 4,41 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (500 mg, 3,67 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (537 mg, 5,51 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1187 mg, 9,18 mmol) en diclorometano (8 ml) a 25 °C durante 5 h y se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (430 mg, 65 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,67 (s, 3H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H).

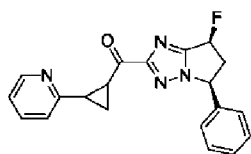
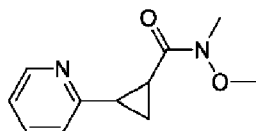


#### Etapa 2: (3,3-difluorociclobutil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)[1,2,4]triazol-2-il)metanona

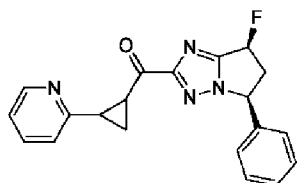
A una solución de 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (76 mg, 0,43 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)[1,2,4]triazol (60 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,26 ml, 0,64 mmol) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-45 %/ácido clorhídrico al 0,225 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, (3,3-difluorociclobutil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)[1,2,4]triazol-2-il)metanona (12,4 mg, 18 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,20-6,17 (m, 0,5H), 6,06-6,03 (m, 0,5H), 5,66-5,64 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 5H). CLEM,  $T_R$  = 1,241 min,  $m/z$  = 322,2  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,241 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 322,2.

#### Procedimiento 53

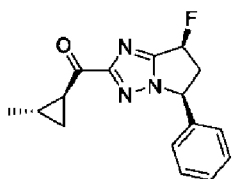
**Ejemplo 74****5 ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(2-(piridin-2-il)ciclopropil)metanona****Etapa 1: N-metoxi-N-metil-2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida**

Se agitó una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (149 mg, 1,10 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (423 mg, 2,21 mmol), ácido 2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxílico (300 mg, 1,84 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (269 mg, 2,76 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (594 mg, 4,60 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 16 h y se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar N-metoxi-N-metil-2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (300 mg, 79 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47-8,43 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H).

**Etapa 2: ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(2-(piridin-2-il)ciclopropil)metanona**

A una solución enfriada (-78 °C) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,53 mmol) y N-metoxi-N-metil-2-(2-piridil)ciclopropanocarboxamida (219 mg, 1,06 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (3 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en n-hexano, 0,64 ml, 1,6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante aproximadamente 30 min y se desactivó por adición de solución de cloruro de amonio saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 32-62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, [(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[2-(2-piridil)ciclopropil]metanona (11,0 mg, 6 %) como un sólido rosa pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,39-8,37 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,83-3,67 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,745 min, m/z = 348,9 [M+H]<sup>+</sup>.

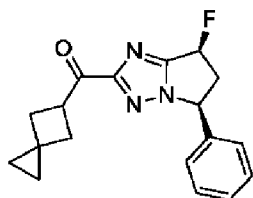
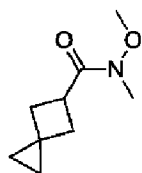
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 0,745 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 348,9.

**Procedimiento 54****Ejemplo 75**

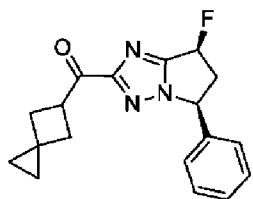
**[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona**

A una solución de trans-N-metoxi-N,2-dimetil-ciclopropanocarboxamida (137 mg, 0,96 mmol), (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (180 mg, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (3,0 M en tetrahidrofurano, 0,85 ml, 2,55 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la solución resultante con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,2) para dar, con asignación arbitraria, [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona (mezcla trans mezcla de metilciclopropilo) (80 mg, 44 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,63 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 3H), 1,01-0,91 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,793 min,  $m/z$  = 286,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,793 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 286,1.

**Procedimiento 55****Ejemplo 76****[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexan-5-il-metanona****Etapa 1: N-metoxi-N-metil-espiro[2.3]hexano-5-carboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido espiro[2.3]hexano-5-carboxílico (150 mg, 1,19 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,97 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (96,4 mg, 0,71 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (174 mg, 1,78 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 16 h y se diluyó con agua (30 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar N-metoxi-N-metil-espiro[2.3]hexano-5-carboxamida (170 mg, 84 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,66 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 2H), 0,50-0,40 (m, 4H).

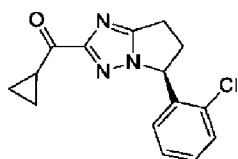
**Etapa 2: [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexan-5-il-metanona**

A una solución de N-metoxi-N-metil-espiro[2.3]hexano-5-carboxamida (43 mg, 0,25 mmol), (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,21 ml, 0,42 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla

a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). A continuación, se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo al 45-70 %) para dar, con asignación arbitraria, [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexan-5-il-metanona (42 mg, 75 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,01-2,70 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,904 min, m/z = 312,0 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,904 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 312,0.

#### Procedimiento 56



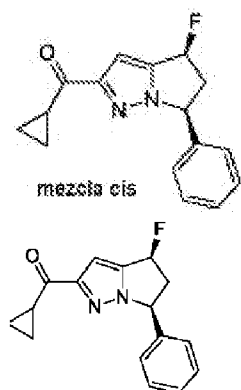
#### Ejemplo 77

##### ciclopropil-[(5S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución enfriada (-78 °C) de (5S)-5-(2-clorofenil)-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-carboxamida (100 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 4,24 ml, 2,12 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 38-68 %/ácido fórmico al 0,2 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[(5S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (23,5 mg, 25 %) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,187 min, m/z = 288,1 [M+H]<sup>+</sup>.

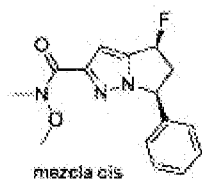
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,187 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 288,1.

#### Procedimiento 57



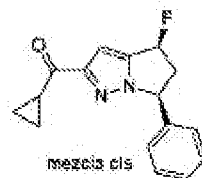
#### Ejemplo 78

ciclopropil-[rac-(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-1,2-b]pirazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-1,2-b]pirazol-2-il]metanona



### Etapa 1: rac-(4S,6S)-4-fluoro-N-metoxi-N-metil-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-carboxamida

- 5 Se agitó una mezcla de ácido rac-(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-carboxílico (800 mg, 3,25 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (412 mg, 4,22 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,34 ml, 8,12 mmol) y hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (1,6 g, 4,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 25 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar rac-(4S,6S)-4-fluoro-N-metoxi-N-metil-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-carboxamida (800 mg, 85 %) como un sólido blanco. CLEM, TR = 0,707 min, m/z = 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10
- 15 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,707 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 290,1.

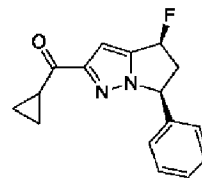


### Etapa 2: ciclopropil-[rac-(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-il]metanona

- A una solución enfriada (0 °C) de rac-(4S,6S)-4-fluoro-N-metoxi-N-metil-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-carboxamida (40 mg, 2,77 mmol) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 1,5 ml, 0,75 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[rac-(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-il]metanona (28,6 mg, 75 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,27-6,90 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,09-5,92 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H). CLEM, TR = 0,870 min, m/z = 270,9 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25
- 30

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,870 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 270,9.

35



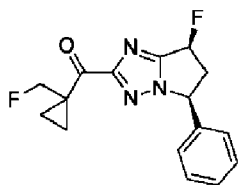
### Etapa 3: ciclopropil-[(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-il]metanona (G03280299)

- 40 Se separó adicionalmente el ciclopropil-[rac-(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-il]metanona (600 mg, 2,22 mmol, de otro lote ampliado) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria: ciclopropil-[(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,306 min) (250 mg, 41,7 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 5,51-5,49 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H). CLEM, TR = 0,883 min, m/z = 271,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,883 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 271,0.

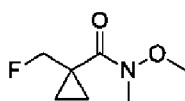
Condiciones de SFC: Columna: OD-H (250 mm x 30 mm, 5  $\mu$ m); Condiciones:  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  al 0,1 % en EtOH; comienzo con B al 30 %, final con B al 30 %; caudal (60 ml/min), temperatura de columna 40  $^\circ\text{C}$ .

## 5 Procedimiento 58



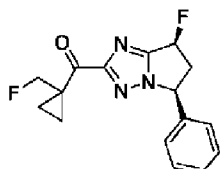
## Ejemplo 79

**[1-(fluorometil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**



## 15 Etapa 1: 1-(fluorometil)-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(fluorometil)ciclopropanocarboxílico (543 mg, 4,60 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1057 mg, 5,52 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (372 mg, 2,76 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (897 mg, 9,19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (594 mg, 4,60 mmol) en diclorometano (15 ml) a 30  $^\circ\text{C}$  durante 18 h y se desactivó por adición de agua (10 ml). Se lavó la capa orgánica separada con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 1-(fluorometil)-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (135 mg, 18 %) como un aceite marrón. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,63-4,47 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,30-1,23 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 2H).

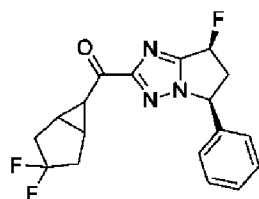


## 30 Etapa 2: [1-(fluorometil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

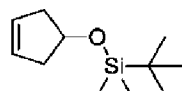
A una solución de 1-(fluorometil)-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (80 mg, 0,50 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (70 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,3 ml, 0,75 mmol) gota a gota a -78  $^\circ\text{C}$ . Después de la adición, se agitó la mezcla a -78  $^\circ\text{C}$  durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,4) para dar, con asignación arbitraria, [1-(fluorometil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (15,6 mg, 20 %) como aceite marrón. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,43-7,33 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,12 (m, 0,5H), 6,01-5,98 (m, 0,5H), 5,62-5,60 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,188 min,  $m/z$  = 304,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,188 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 304,2.

## Procedimiento 59

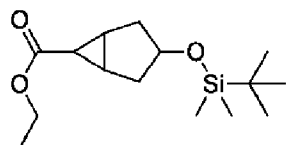
**Ejemplo 80**

- 5 **(3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-6-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)metanona**



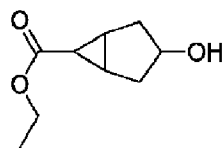
10 **Etapla 1: terc-butil(ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano**

A una solución de 3-ciclopenten-1-ol (10,0 g, 118,88 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió imidazol (16,0 g, 237,76 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (23,0 g, 154,54 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 30 °C durante 16 h y se desactivó por adición de agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 3 % en éter de petróleo) para dar terc-butil-ciclopent-3-en-1-iloxi-dimetil-silano (22,0 g, 93 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,61 (s, 2H), 4,49-4,44 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).



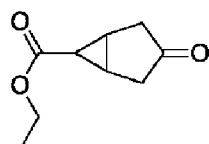
20 **Etapla 2: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo**

25 A una solución de terc-butil-ciclopent-3-en-1-iloxi-dimetil-silano (20,0 g, 100,82 mmol) en diclorometano (160 ml) se le añadió diazoacetato de etilo (13,8 g, 120,98 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a 25 °C y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (15,0 g, 52 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,49-4,44 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,65-1,24 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).



30 **Etapla 3: 3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo**

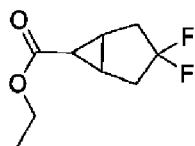
35 A una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (15,0 g, 52,73 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (20,7 g, 79,09 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 12 h y se diluyó con agua (200 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo bruto (8,8 g, 98 %) como un aceite amarillo.



40 **Etapla 4: 3-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo**

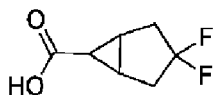
45

A una solución de peryodinano de Dess-Martin (32,9 g, 77,55 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió 3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (8,8 g, 51,70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 12 h y se diluyó con agua (200 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 3-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (8,0 g, 92 %) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,15-4,12 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 4H).



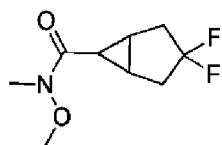
#### Etapa 5: 3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

A una solución de 3-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (2,0 g, 11,89 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (19,2 g, 118,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 12 h y se desactivó por adición de agua (100 ml) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 40 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (1,7 g, 75 %) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,12-4,07 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,93-1,92 (m, 2H), 1,63-1,62 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 3H).



#### Etapa 6: ácido 3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

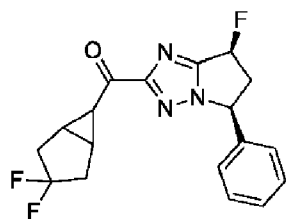
A una solución de 3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (500 mg, 2,63 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (330 mg, 7,89 mmol) en agua (7 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo acuoso a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso (4 M) a 0 °C. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico bruto (250 mg, 59 %) como un aceite incoloro.



#### Etapa 7: 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilbiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida

Se agitó una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (250 mg, 1,85 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (426 mg, 2,22 mmol), ácido 3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (300 mg, 1,85 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (271 mg, 2,78 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (598 mg, 4,63 mmol) en diclorometano (40 ml) a 25 °C durante 16 h y se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilbiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (102 mg, 27 %) como un aceite incoloro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,522 min, m/z = 206,1 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,522 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 206,1.

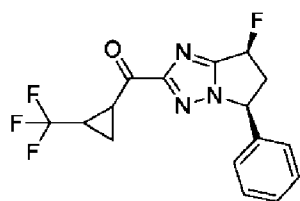


**Etapa 8: (3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metil-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (102 mg, 0,50 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (70 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,37 ml, 0,74 mmol) gota a gota a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-45 %/ácido clorhídrico al 0,225 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, (3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (11 mg, 13 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,03-3,02 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,255 min, m/z = 348,2 [M+H]<sup>+</sup>.

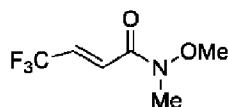
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,255 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 348,2.

**Procedimiento 60**



**Ejemplo 81**

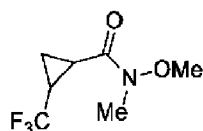
**[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona**



**Etapa 1: (E)-4,4,4-trifluoro-N-metoxi-N-metilbut-2-enamida**

Se agitó una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,42 g, 45,30 mmol), N,N-diisopropiletilamina (10,2 ml, 56,94 mmol), ácido 4,4,4-trifluorobut-2-enoico (5,00 g, 35,70 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8,21 g, 42,84 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C durante 5 h. Se lavó la mezcla con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar (E)-4,4,4-trifluoro-N-metoxi-N-metil-but-2-enamida (2,50 g, 38 %) como un aceite incoloro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,522 min, m/z = 184,1 [M+H]<sup>+</sup>.

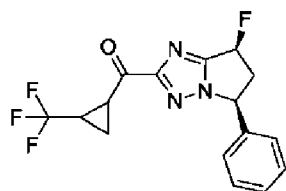
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,522 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 184,1.



**Etapla 2: N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida**

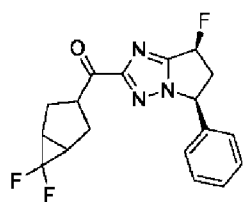
A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (6,01 g, 27,30 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 1,09 g, 27,30 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h y se añadió una solución de (E)-4,4,4-trifluoro-N-metoxi-N-metil-but-2-enamida (2,50 g, 13,65 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (700 mg, 26 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,722 min,  $m/z$  = 197,9  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,722 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 197,9.

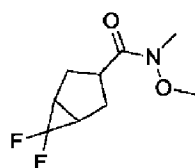
**Etapla 3: [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona**

A una solución de N-metoxi-N-metil-2-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (98 mg, 0,50 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 1,06 ml, 2,13 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para dar [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona (30 mg, 24 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,45-7,39 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,22-6,05 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,904 min,  $m/z$  = 339,9  $[M+H]^+$ .

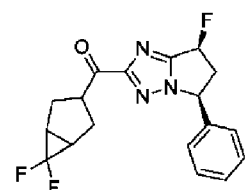
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,904 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 339,9.

**Procedimiento 61****Ejemplo 82**

**(6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

**Etapla 1: 6,6-difluoro-N-metoxi-N-metilbiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido 6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (150 mg, 0,93 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (355 mg, 1,85 mmol), N,N-diisopropiletilamina (359 mg, 2,78 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (180 mg, 1,85 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (125 mg, 0,93 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 18 h. Se diluyó la mezcla con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 6,6-difluoro-N-metoxi-N-metil-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (100 mg, 53 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,540 y 0,572 min,  $m/z$  = 206,0  $[M+H]^+$ .

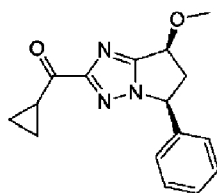


**Etapla 2: (6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de 6,6-difluoro-N-metoxi-N-metil-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (33 mg, 0,16 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol (30 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,16 ml, 0,32 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, (6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (3,9 mg, 11 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,42-7,39 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,12-5,94 (m, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 0,5H), 3,88-3,85 (m, 0,5H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 4H), 2,08-2,04 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,896 min,  $m/z$  = 347,9  $[M+H]^+$ .

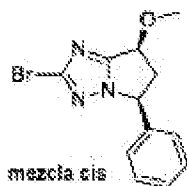
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,896 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 347,9.

**Procedimiento 63**



**Ejemplo 84**

**ciclopropil-[(5S,7S)-7-metoxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

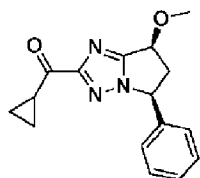


**Etapla 1: cis-2-bromo-7-metoxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol**

A una solución de 2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,20 g, 4,28 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 342 mg, 8,57 mmol). Se agitó la mezcla durante

20 min y se añadió yodometano (3,00 g, 21,14 mmol) gota a gota. Después de la adición, se agitó la mezcla se durante 2 h y se vertió en agua con hielo (70 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 70 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 8 al 12 % en éter de petróleo) para dar cis-2-bromo-7-metoxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (330 mg, 26 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,748 min,  $m/z$  = 294,0  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,748 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 294,0.



#### Etapa 2: ciclopropil-[(5S,7S)-7-metoxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución de cis-2-bromo-7-metoxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (220 mg, 0,75 mmol) y N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (193 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 2,24 ml, 4,49 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. Se agitó la mezcla a -25 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio saturado (25 ml). Se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para dar ciclopropil(cis-7-metoxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (180 mg, 85 %) como un aceite marrón.

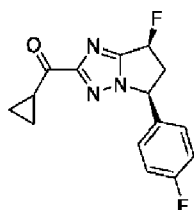
Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7S)-7-metoxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 4,247 min) (29,8 mg, 16 %) como un sólido amarillo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,40-7,31 (m, 5H), 5,56-5,52 (m, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,02-3,01 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,709 min,  $m/z$  = 284,1  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,709 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 284,1.

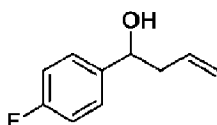
Condiciones de SFC: Columna: Lux Cellulose-2 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu m$ . Fase móvil: 40 % de etanol (DEA al 0,05 %) en  $CO_2$ . Caudal: 2,5 ml/min. Temperatura de columna: 40 °C.

#### Procedimiento 64



#### Ejemplo 85

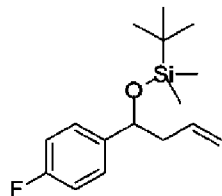
#### ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



#### Etapa 1: 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol

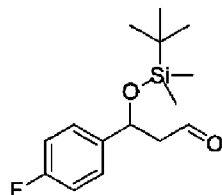
A una solución de 4-fluorobenzaldehído (50,0 g, 402,87 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió cloruro de alilmagnesio (1,82 M en tetrahidrofurano, 288,0 ml, 523,73 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Se dejó atemperar la mezcla de reacción a 25 °C y se agitó durante 2 h antes de desactivarla por adición de cloruro de amonio acuoso

saturado (200 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol bruto (66,8 g, 99 %) como aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,28 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,80-5,73 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 2H), 4,70-4,67 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H).



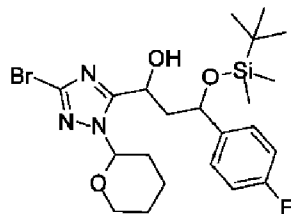
#### **Etapla 2: terc-butil((1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)dimetilsilano**

- 10 A una solución de 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol (66,8 g, 401,95 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió imidazol (54,7 g, 803,9 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (72,7 g, 482,34 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y se diluyó con agua (500 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (2 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar terc-butil-[1-(4-fluorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano bruto (111,0 g, 98 %) como aceite claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,37 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 2H), 5,92-5,85 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 2H), 4,81-4,79 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).



#### **Etapla 3: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-fluorofenil)propanal**

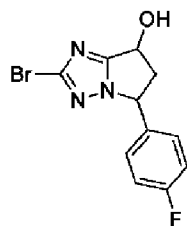
- 20 A una solución de terc-butil-[1-(4-fluorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano (110,0 g, 392,23 mmol) en agua (500 ml) y tetrahydrofurano (500 ml) se le añadió tetróxido de osmio (0,5 g, 1,97 mmol). Después de agitar durante 30 min a 25 °C, se añadió peryodato de sodio (335,6 g, 1568,90 mmol) en pequeñas porciones durante 2 h y se agitó la mezcla resultante durante otras 2 h a 25 °C. Se desactivó la mezcla por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado frío (500 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 2 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(4-fluorofenil)propanal (70,0 g, 63 %) como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,95-9,90 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,37-5,34 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).



#### **Etapla 4: 1-(3-bromo-1-(terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol**

- 40 A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (70,1 g, 225,32 mmol) en tetrahydrofurano (500 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 98,2 ml, 245,37 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min y se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(4-fluorofenil)propanal (63,0 g, 223,06 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 12 % en éter de petróleo) para dar

1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol (95,0 g, 83 %) como aceite amarillo.



5

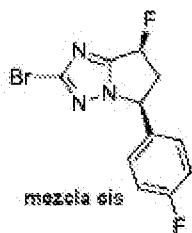
#### **Etapas 5: 2-bromo-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

Se agitó una mezcla de 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol (40,0 g, 77,75 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 ml, 1554,9 mmol) a 55 °C durante 8 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (300 ml) y se ajustó a pH = 9 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 20 al 33 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (23,5 g, 100 %) como un sólido amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,679 min,  $m/z$  = 300,0  $[M+H]^+$ .

10

15

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,679 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 300,0.



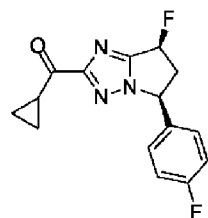
20

#### **Etapas 6: cis-2-bromo-7-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

A una solución enfriada (0 °C) de 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (6,0 g, 20,13 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (10,7 ml, 80,51 mmol) en diclorometano (8 ml). Después de agitar durante 30 min, se vertió la mezcla en agua con hielo (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 12 % en éter de petróleo) para dar cis-2-bromo-7-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (2,1 g, 35 %) como un sólido amarillo claro. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,26-7,23 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,07-5,91 (m, 1H), 5,45-5,42 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H).

25

30



#### **Etapas 7: ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (378 mg, 2,94 mmol) y cis-2-bromo-7-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (400 mg, 1,34 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 2,66 ml, 5,34 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 8 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,25) para dar ciclopropil-[cis-7-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-

40

b)[1,2,4]triazol-2-il]metanona (180 mg, 47 %) como un sólido amarillo pálido. CLEM,  $T_R = 0,733$  min,  $m/z = 290,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,733 min,  $[M+H]$  hallado por ESI $^+$  = 290,1.

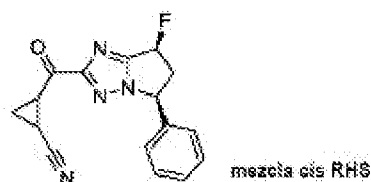
Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria: ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,981 min) (71 mg, 39 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,36-7,32 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,20-6,04 (m, 1H), 5,65-5,65 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 0,833$  min,  $m/z = 289,9$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,833 min,  $[M+H]$  hallado por ESI $^+$  = 289,9.

También se recogió el isómero 5R,7R (pico 1, tiempo de retención = 3,439 min) (65 mg, 36 %) como un sólido blanco.

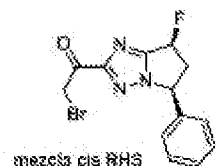
Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu m$ . Fase móvil: A:  $CO_2$ , B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temperatura de columna: 40 °C.

#### Procedimiento 65



#### Ejemplo 86

2-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo

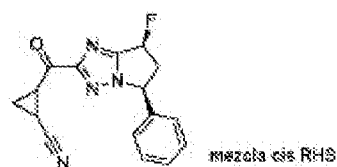


#### Etapas 1: 2-bromo-1-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)etanona

A una mezcla de 1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]etanona (250 mg, 1,02 mmol) en ácido acético (3 ml) se le añadió perbromuro hidrobromuro de piridina (370 mg, 1,16 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 h y se diluyó con acetato de etilo (40 ml).

Se lavó la solución con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]etanona (185 mg, 56 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,771$  min,  $m/z = 326,0$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,771 min,  $[M+H]$  hallado por ESI $^+$  = 326,0.

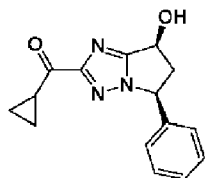


**Etapa 2: 2-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil)ciclopropanocarbonitrilo**

A una solución de 2-bromo-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]etanona (120 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) se le añadió 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (53 mg, 0,48 mmol). Después de agitar a 20 °C durante 30 min, se añadió carbonato de sodio (76 mg, 0,72 mmol) y acrilonitrilo (6,2 ml, 94,23 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 20 h y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). Se lavó la solución con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo al 30-60 %) para dar, con asignación arbitraria, 2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo (3 mg, 3 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,42 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,56-5,53 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,818 min, m/z = 296,9 [M+H]<sup>+</sup>.

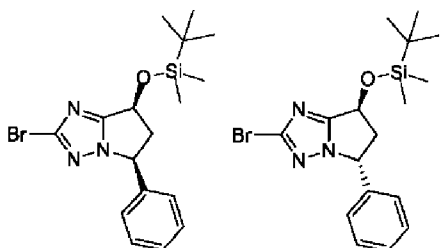
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,771 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 296,9.

**Procedimiento 66**



**Ejemplo 87**

**ciclopropil-[(5S,7S)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

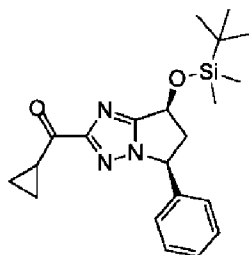


**Etapa 1: (cis)-2-bromo-7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol y (trans)-2-bromo-7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol**

A una mezcla de 2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1000 mg, 3,57 mmol) y trietilamina (1083 mg, 10,71 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (1415 mg, 5,35 mmol). Se agitó la mezcla durante 14 h a 25 °C y se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo la solución resultante con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar:

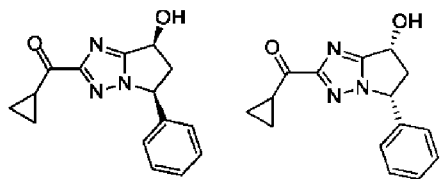
(trans)-2-bromo-7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (870 mg, 62 %) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,36 (m, 5H), 5,31-5,28 (m, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,23 (s, 3H), 0,20 (s, 3H).

(cis)-2-bromo-7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (430 mg, 31 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,11-7,10 (m, 2H), 5,61-5,58 (m, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,23 (s, 3H), 0,19 (s, 3H).



**Etapla 2: [cis-7-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona**

A una solución de N-metoxi-n-metil-ciclopropanocarboxamida (242 mg, 1,88 mmol) y (cis)-2-bromo-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (370 mg, 0,94 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 1,41 ml, 2,81 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para dar [cis-7-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona (220 mg, 61 %) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,34 (m, 5H), 5,39-5,36 (m, 1H), 5,29-5,28 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 1,30-1,28 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,24 (s, 3H), 0,22 (s, 3H).



**Etapla 3: ciclopropil-[(5S,7S)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5R,7R)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

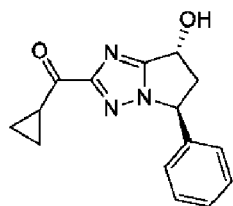
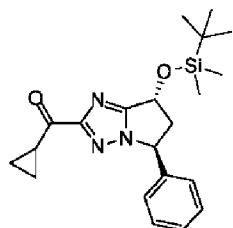
A una solución de [cis-7-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona (200 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 2,09 ml, 2,09 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 14 h y se diluyó con diclorometano (30 ml). Se lavó la mezcla resultante con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 90 % en éter de petróleo) para dar ciclopropil-[cis-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (95 mg, 67 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,36 (m, 5H), 5,46-5,40 (m, 2H), 4,79-4,78 (d, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 2H).

Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[(5S,7S)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1 tiempo de retención = 3,345 min) (22,2 mg, 24 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,36 (m, 5H), 5,44-5,41 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 1,30-1,29 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 2,061 min, m/z = 270,2 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 7,0 min), tiempo de retención de 2,061 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 270,2. ciclopropil-[(5R,7R)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,975 min) (32,2 mg, 35 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,34 (m, 5H), 5,44-5,39 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,07-1,04 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,896 min, m/z = 270,2 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,896 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 270,2.

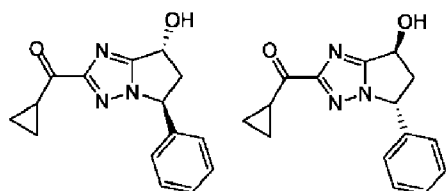
Condiciones de SFC: Columna: OD (250 mm x 30 mm, 5 μm); fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 % en EtOH. Gradiente: 40 % de B. Caudal: 60 ml/min; Temp. de columna: 40 °C.

**Procedimiento 67**

**Ejemplo 88****5** **ciclopropil-[(5S,7R)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]metanona****10** **Etapas 1: [trans-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona**

A una solución de N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (47 mg, 0,36 mmol) y [trans-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano (100 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,3 ml, 0,60 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,5$ ) para dar [trans-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona (50 mg, 51 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R = 1,008$  min,  $m/z = 384,2$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,008 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 384,2.

**25** **Etapas 2: ciclopropil-[(5S,7R)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5R,7S)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de [trans-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropilmetanona (50 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,52 ml, 0,52 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 14 h y se diluyó con diclorometano (20 ml). Se lavó la solución con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (metanol al 2,5 % en diclorometano,  $R_f = 0,5$ ) para dar ciclopropil-[(trans)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]metanona (20 mg, 57 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,43-7,38 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H).

Se separó adicionalmente esta mezcla trans (70 mg de otro lote) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7R)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,515 min) (10,5 mg, 15 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,44-7,38 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 0,906$  min,  $m/z = 270,2$   $[M+H]^+$ .

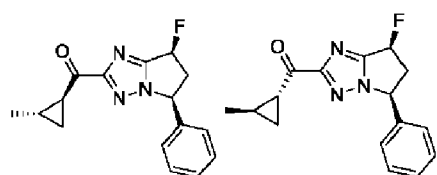
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,906 min, [M+H] hallado por ESI+ = 270,2.

ciclopil-[[(5R,7S)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,729 min) (17,0 mg, 24 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,38 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,65 (s an., 1H), 5,51-5,50 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,905 min,  $m/z$  = 270,2 [M+H] $^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,905 min, [M+H] hallado por ESI+ = 270,2.

Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ . Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: IPA (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 25 ml/min. Temp. de columna: 40  $^\circ\text{C}$ .

#### Procedimiento 68



#### Ejemplo 89

**[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona y [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]metanona**

Se separó adicionalmente el [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona racémico (mezcla trans LHS) (80 mg) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,714 min) (28 mg, 35 %, ee: 96,1 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,62 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,18 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 3H), 0,99-0,96 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,756 min,  $m/z$  = 286,1 [M+H] $^+$ .

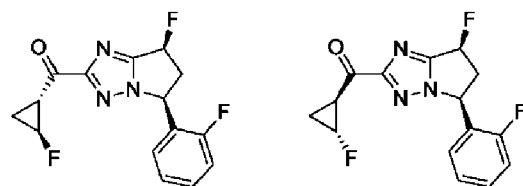
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,756 min, [M+H] hallado por ESI+ = 286,1.

[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,901 min) (48 mg, 60 %, ee: 86 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,06-6,02 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,17 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,757 min,  $m/z$  = 286,1 [M+H] $^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % de en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,757 min, [M+H] hallado por ESI+ = 286,1.

Condiciones de SFC: Columna: AD (250 mm x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B:  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  al 0,1 % en EtOH; Gradiente: de un 25 % a un 25 % de B; Caudal: 50 ml/min Temperatura de columna: 40  $^\circ\text{C}$ .

#### Procedimiento 69



#### Ejemplo 90

**[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

5 A una solución de trans-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (mezcla trans) (245 mg, 1,65 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (250 mg, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,1 ml, 4,15 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se desactivó la mezcla de reacción por adición de agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,6) para dar [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (mezcla trans) (105 mg, 41 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,739 min,  $m/z$  = 308,1  $[M+H]^+$ .

15 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,739 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 308,1.

Se separó adicionalmente la mezcla trans anterior por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

20 [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,773 min) (48,1 mg, 45 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,48-7,42 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 0,5H), 4,85-4,82 (m, 0,5H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,852 min,  $m/z$  = 308,0  $[M+H]^+$ .

25 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,852 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 308,0.

30 Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

Se separó un lote más grande de mezcla trans (215 mg, 0,70 mmol) por SFC quiral para dar:

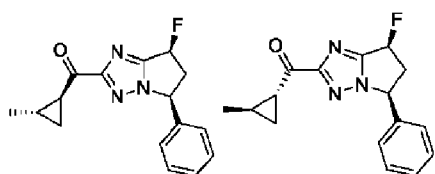
35 [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,445 min) (19,5 mg, 9 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,13-6,11 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,89-4,88 (m, 0,5H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,763 min,  $m/z$  = 308,1  $(M+H)^+$ .

40 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,763 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 308,1. Nota: el isómero 1R,2S fue el pico 2 (tiempo de retención = 2,728 min) en condiciones de SFC con AD.

45 Condiciones de SFC: Columna: Daicel Chiralpak AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm). Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 % en metanol). Gradiente: del 15 % al 15 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

**Procedimiento 70**

50



**Ejemplo 91**

55 **[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona y [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]metanona**

60 Se separó adicionalmente el [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona racémico (mezcla trans LHS) (80 mg) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,714 min) (28 mg, 35 %, ee: 96,1 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,62 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,18 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 3H), 0,99-0,96 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,756 min,  $m/z$  = 286,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

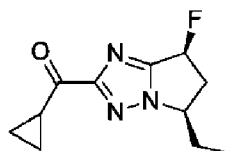
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,756 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 286,1.

[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,901 min) (48 mg, 60 %, ee: 86 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,06-6,02 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,17 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,757 min,  $m/z$  = 286,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % de en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,757 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 286,1.

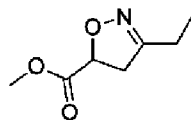
Condiciones de SFC: Columna: AD (250 mm x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B:  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  al 0,1 % en EtOH; Gradiente: de un 25 % a un 25 % de B; Caudal: 50 ml/min Temperatura de columna: 40  $^\circ\text{C}$ .

### Procedimiento 71



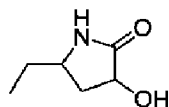
### Ejemplo 92

ciclopropil-[(5R,7S)-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



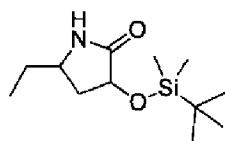
### Etapas 1: 3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de acrilato de etilo (89,6 ml, 841,85 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (58,0 ml, 252,55 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,1 g, 16,84 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió una solución de 1-nitropropano (15,1 ml, 168,37 mmol) a 25  $^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla a 25  $^\circ\text{C}$  durante 5 h y se desactivó por adición de una solución de cloruro de amonio saturada (80 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (25,5 g, 88 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,94-4,86 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H), 1,16-1,11 (m, 3H).



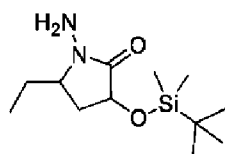
### Etapas 2: 5-etil-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona

Se agitó una mezcla de 3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (15,0 g, 87,62 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 6,7 g) en etanol (300 ml) bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 40  $^\circ\text{C}$  durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 5-etil-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona bruta (11,0 g, 97 %) como un aceite incoloro.



### Etapa 3: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-pirrolidin-2-ona

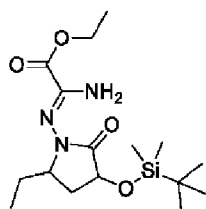
- 5 A una solución de 5-etil-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (11,0 g, 85,17 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió imidazol (11,6 g, 170,33 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (19,2 g, 127,75 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-pirrolidin-2-ona (10,0 g, 48 %) como un aceite incoloro.



### Etapa 4: 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-pirrolidin-2-ona

- 15 A una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-pirrolidin-2-ona (10,0 g, 41,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 2,5 g, 61,62 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 20 min, se añadió O-(difenilfosforil)hidroxilamina (14,4 g, 61,62 mmol) a la mezcla y se agitó a 25 °C durante 16 h. Se filtro la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar (1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-pirrolidin-2-ona bruta (10,0 g, 94 %) como un aceite amarillo. CLEM, TR = 1,130 min, m/z = 259,2 [M+H]<sup>+</sup>.

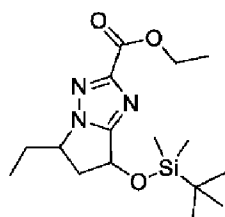
20 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,130 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 259,2.



### Etapa 5: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo

- 25 Se agitó una mezcla de 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-pirrolidin-2-ona (10,0 g, 38,7 mmol) y 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (14,0 g, 96,74 mmol) en etanol (250 ml) a 90 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo bruto (13,0 g, 94 %) como un aceite amarillo. CLEM, TR = 1,148 min, m/z = 358,3 [M+H]<sup>+</sup>.

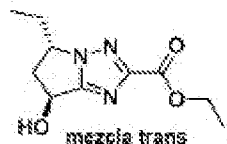
30 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,148 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 358,3.



### Etapa 6: 7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

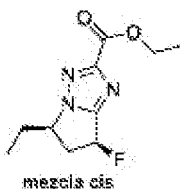
- 40 Se agitó una mezcla de 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (13,0 g, 36,36 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (7,5 g, 43,63 mmol) en tolueno (250 ml) a 120 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (12,0 g, 97 %) como un aceite amarillo. CLEM, TR = 0,823 min, m/z = 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,823 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI $^+$  = 340,2.



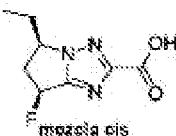
#### **Etapas 7: trans-5-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de 7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-etil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (12,0 g, 35,35 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 35,35 ml, 35,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, del 0 al 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar trans-5-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,3 g, 29 %) como aceite rojo pálido (junto con el isómero cis (2,8 g, 35 %)). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,32-5,27 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 3H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,36 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).



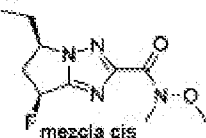
#### **Etapas 8: cis-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de trans-5-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,3 g, 10,21 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (6,6 g, 40,85 mmol) a 0 °C gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y se desactivó por adición de solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar cis-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (800 mg, 34 %) como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,00-5,78 (m, 1H), 4,53-4,37 (m, 3H), 3,35-3,16 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,43 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 3H).



#### **Etapas 9: ácido cis-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico**

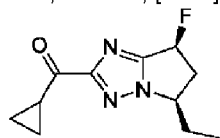
A una mezcla de cis-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), agua (2 ml) y metanol (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (148 mg, 3,52 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua con hielo (20 ml) y se ajustó a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso (4 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar ácido cis-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto (150 mg, 86 %) como un aceite amarillo.



**Etapla 10: cis-5-etil-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida, mezcla cis**

Se agitó una mezcla de ácido cis-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (100 mg, 0,50 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,25 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,26 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (74 mg, 0,75 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (116 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (5 ml) a 25 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para dar cis-5-etil-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (120 mg, 99 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,99-5,79 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,36-3,16 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,07-1,03 (m, 3H). CLEM T<sub>R</sub> = 0,481 min, m/z = 243,1 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,481 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 243,1.

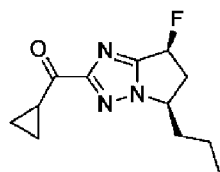
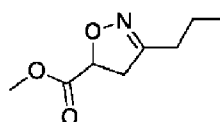
**Etapla 11: ciclopropil-[(5R,7S)-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de cis-5-etil-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (100 mg, 0,41 mmol) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 2,0 ml, 1,0 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R<sub>f</sub> = 0,4) para dar ciclopropil-[(5R,7S)-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (80 mg, 87 %) como un aceite amarillo. Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5R,7S)-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,928 min) (22,5 mg, 28 %) como un sólido naranja (el isómero (5S,7R) también se recogió como pico 2 (tiempo de retención = 4,391 min, 18,8 mg, 22 %)). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,09-5,89 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,770 min, m/z = 224,0 [M+H]<sup>+</sup>.

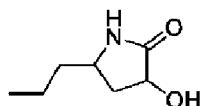
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,770 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 224,0.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel IC 100 x 4,6 mm D.I., 3 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: metanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 3,5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 3 ml/min. Temperatura de columna: 40 °C.

**Procedimiento 72****Ejemplo 93****ciclopropil-[(5R,7S)-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

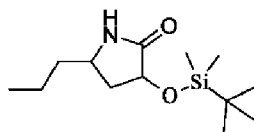
**Etapla 1: 3-propil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo**

A una solución de acrilato de etilo (10,32 ml, 96,97 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (6,68 ml, 29,09 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,24 g, 1,94 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió una solución de 1-nitrobutano (2,01 ml, 19,39 mmol) a 25 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 h y se desactivó por adición de una solución de cloruro de amonio saturada (80 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-propil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (3,2 g, 89 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,98-4,93 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,37-2,33 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 3H), 0,98-0,94 (m, 3H).

**Etapla 2: hidroxi-5-propil-pirrolidin-2-ona**

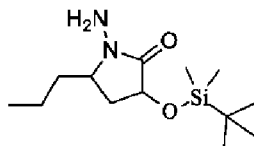
Se agitó una mezcla de 3-propil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (8,0 g, 43,19 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 3,3 g) en etanol (200 ml) bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 40 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 3-hidroxi-5-propil-pirrolidin-2-ona bruta (6,1 g, 99 %) como un aceite amarillo claro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,263 min, *m/z* = 144,3 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,263 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 144,3.

**Etapla 3: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-pirrolidin-2-ona**

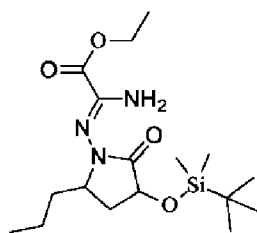
A una solución de 3-hidroxi-5-propil-pirrolidin-2-ona (6,1 g, 42,60 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió imidazol (5,8 g, 85,21 mmol) y terc-butildimetildorosilano (9,6 g, 63,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-pirrolidin-2-ona (7,5 g, 68 %) como un aceite amarillo. CLEM, T<sub>R</sub> = 1,474 min, *m/z* = 258,2 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,474 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 258,2.

**Etapla 4: 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-pirrolidin-2-ona**

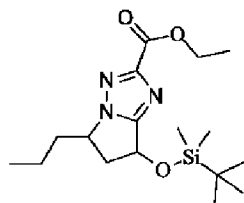
A una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-pirrolidin-2-ona (7,0 g, 27,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 1,6 g, 40,79 mmol, 60 %). Después de agitar a 0 °C durante 20 min, se añadió O-(difenilfosforil)hidroxilamina (9,5 g, 40,79 mmol) a la mezcla y se agitó a 25 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar (1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-pirrolidin-2-ona bruta (6,8 g, 92 %) como un aceite amarillo. Se usó este producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,766 min, *m/z* = 273,3 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,766 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 273,3.



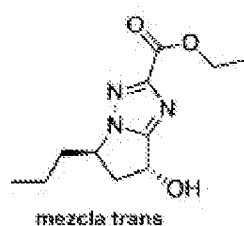
**Etapla 5: 2-[[3-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-2-oxo-5-propil-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo**

- 5 Se agitó una mezcla de 1-amino-3-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-pirrolidin-2-ona (6,6 g, 24,22 mmol) y 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (8,8 g, 60,56 mmol) en etanol (100 ml) a 90 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 2-[[3-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-2-oxo-5-propil-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo bruto (9,0 g, 100 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 1,192$  min,  $m/z = 372,3$   $[M+H]^+$ .
- 10 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,192 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 372,3.



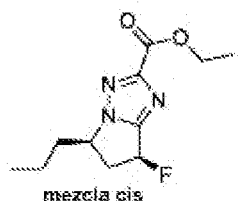
**15 Etapla 6: 7-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- Se agitó una mezcla de 2-[[3-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-2-oxo-5-propil-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (9,0 g, 24,22 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (6,3 g, 36,33 mmol) en tolueno (150 ml) a 120 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 7-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (8,3 g, 97 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,803$  min,  $m/z = 240,2$   $[M-TBS]^+$ .
- 20
- 25 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,803 min,  $[M-TBS]$  hallado por ESI+ = 240,2.



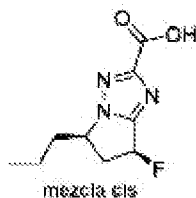
**30 Etapla 7: trans-7-hidroxi-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- A una solución de 7-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (8,30 g, 23,48 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (11,74 ml, 11,74 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 15 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para dar trans-7-hidroxi-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 18 %) como un aceite amarillo claro (junto con la misma cantidad del producto cis): RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,33-5,31 (m, 1H), 4,64-4,63 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,66-2,06 (m, 1H), 1,63-1,33 (m, 6H), 0,96-0,92 (m, 3H).
- 35
- 40



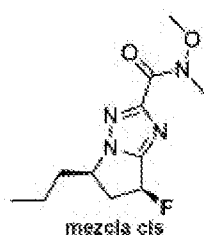
**Etapas 8: cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- 5 A una solución de trans-7-hidroxi-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (800 mg, 3,34 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,2 ml, 13,37 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y se desactivó por adición de solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para dar cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (270 mg, 34 %) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,99-5,78 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 3,34-3,15 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



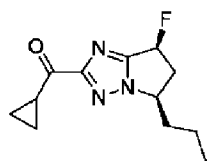
**Etapas 9: ácido cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico**

- 20 Se agitó una mezcla de cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (260 mg, 1,08 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (135 mg, 3,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), agua (1 ml) y alcohol metílico (0,5 ml) a 25 °C durante 4 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua con hielo (20 ml) y se ajustó a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso (4 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar ácido cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto (225 mg, 98 %) como un sólido amarillo.



**Etapas 10: ciclopropil-[cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

- 30 Se agitó una mezcla de ácido cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (200 mg, 0,94 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (63 mg, 0,47 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (137 mg, 1,41 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,35 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (215 mg, 1,13 mmol) a 25 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para dar cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (180 mg, 75 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,00-5,76 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,33-3,17 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



#### Etapa 11: ciclopropil-[(5R,7S)-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

5 A una solución de cis-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (170 mg, 0,66 mmol) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 3,21 ml, 1,61 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de solución de cloruro de amonio acuosa saturada (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,4$ ) para dar ciclopropil-[cis-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (100 mg, 64 %) como un aceite incoloro. Se separó adicionalmente la mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

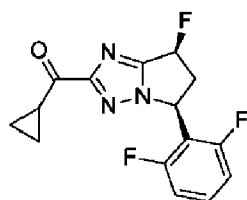
15 ciclopropil-[(5R,7S)-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,997 min) (40,0 mg, 40 %) como aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,07-5,91 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,23-1,11 (m, 4H), 1,01 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 0,972$  min,  $m/z = 238,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,972 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por  $\text{ESI}^+ = 238,2$ .

25 Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel IC 100 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ . Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: metanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 3,5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 3 ml/min. Temperatura de columna: 40 °C.

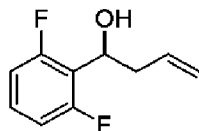
Nota: el isómero 5S,7R también se recogió como aceite incoloro (pico 2, tiempo de retención = 4,420 min) (42,0 mg, 42 %).

#### Procedimiento 73



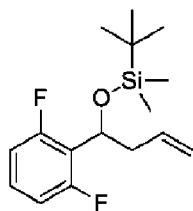
#### Ejemplo 94

#### ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



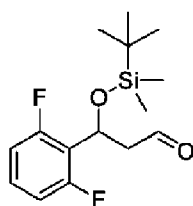
#### Etapa 1: 1-(2,6-fluorofenil)but-3-en-1-ol

45 A una solución de 2,6-fluorobenzaldehído (90,0 g, 633,36 mmol) en tetrahidrofurano (2000 ml) se le añadió bromuro de alilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano, 760,0 ml, 760,0 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó atemperar la mezcla a 25 °C y se agitó durante 2 h antes de desactivarla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (2000 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 2000 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(2,6-difluorofenil)but-3-en-1-ol bruto (116 g, 99 %) como aceite incoloro.



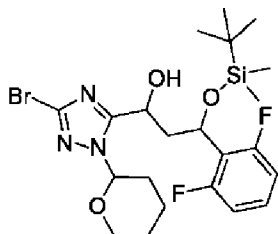
#### Etapa 2: terc-butil((1-(2,6-difluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)dimetilsilano

5 A una solución de 1-(2,6-fluorofenil)but-3-en-1-ol (116,0 g, 629,82 mmol) en diclorometano (2000 ml) se le añadió imidazol (85,8 g, 1259,60 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (113,9 g, 755,78 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 4 h y se filtró. Se lavó el filtrado con agua (2 x 2000 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 2000 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar terc-butil-[1-(2,6-difluorofenil)but-3-enoxi]-dimetilsilano bruto (180,0 g, 96 %) como un aceite amarillo claro.



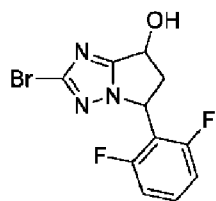
#### Etapa 3: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,6-fluorofenil)propanal

15 A una solución de terc-butil-[1-(2,6-fluorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano (180,0 g, 603,14 mmol) en agua (1000 ml) y tetrahidrofurano (1000 ml) se le añadió tetróxido de osmio (0,88 g, 3,45 mmol). Después de agitar durante 30 min a 15 °C, se añadió peryodato de sodio (516,0 g, 2412,6 mmol) en pequeñas porciones durante 2 h. Se agitó la mezcla resultante durante otras 2 h a 25 °C y se desactivó por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado frío (300 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2000 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2000 ml), salmuera (2000 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto bruto 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,6-difluorofenil)propanal (180,0 g, 99 %) como un aceite amarillo.



#### Etapa 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,6-fluorofenil)propan-1-ol

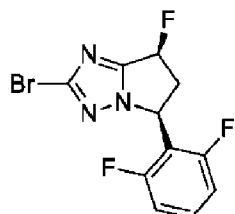
30 A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (190,0 g, 610,99 mmol) en tetrahidrofurano (2000 ml) se le añadió lentamente n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 268,8 ml, 672,09 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,6-fluorofenil)propanal (177,0 g, 589,17 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 2000 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 12 % en éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-(2,6-difluorofenil)-2-(3-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)propyl)-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,6-fluorofenil)propan-1-ol (160 g, 49 %) como un aceite amarillo.



**Etapla 5: 2-bromo-5-(2,6-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

- 5 Se agitó una mezcla de 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,6-fluorofenil)propan-1-ol (80,0 g, 150,24 mmol), ácido trifluoroacético (400 ml, 6009,5 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (40 ml, 600,95 mmol) a 50 °C durante 12 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 9 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (2 x 700 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 300 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter metil-terc-butílico (80 ml) para dar 2-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol bruto (40 g, 84 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,694 y 0,711 min,  $m/z$  = 317,9  $[M+H]^+$ .

15 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,694 y 0,711 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 317,9.



**Etapla 6: (5S,7S)-2-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol**

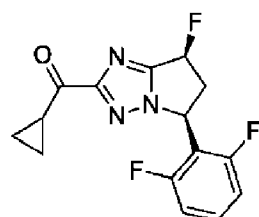
- 20 A una solución enfriada (0 °C) de 2-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,5 g, 4,75 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,5 ml, 18,98 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 12 % en éter de petróleo) para dar cis-2-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,25 g, 16 %) como un sólido amarillo claro. CLEM,  $T_R$  = 0,808 min,  $m/z$  = 319,9  $[M+H]^+$ .

30 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,808 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 319,9.

Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

- 35 (5S,7S)-2-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 2, tiempo de retención = 3,293 min) (115 mg, 46 %) como un sólido amarillo claro.

Condiciones de SFC: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu$ m. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temperatura de columna: 40 °C.



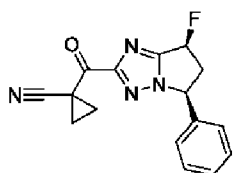
**Etapla 7: ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

45

A una solución de (5S,7S)-2-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (115 mg, 0,36 mmol) y N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (93 mg, 0,72 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,36 ml, 0,72 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 37-67 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (32,6 mg, 29 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,54-7,48 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,24-6,21 (m, 0,5H), 6,10-6,07 (m, 0,5H), 5,98-5,94 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,740 min, m/z = 308,1 [M+H]<sup>+</sup>.

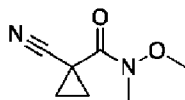
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,740 min, [M+H]<sup>+</sup> hallado por ESI<sup>+</sup> = 308,1.

#### Procedimiento 74



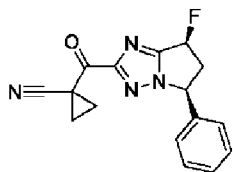
#### Ejemplo 95

##### 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo



#### Etapas 1: 1-ciano-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (500 mg, 4,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (365 mg, 2,7 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,0 g, 5,4 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (878 mg, 9,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,5 mmol) en diclorometano (40 ml) a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición de agua (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 50 % al 60 % en éter de petróleo) para dar 1-ciano-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (410 mg, 59 %) como aceite amarillo.

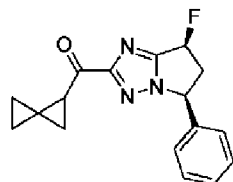


#### Etapas 2: 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo

A una mezcla enfriada (0 °C) de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (200 mg, 0,71 mmol) y 1-ciano-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (164 mg, 1,06 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 1,06 ml, 2,13 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, 1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo (20 mg, 9,2 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,40 (m, 3H), 7,78-7,27 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,813 min, m/z = 296,9 [M+H]<sup>+</sup>.

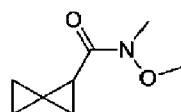
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,813 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 296,9.

#### Procedimiento 75



#### Ejemplo 96

**[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-espino[2.2]pentan-2-il-metanona**

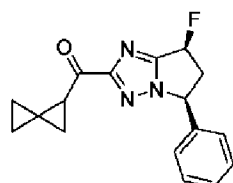


#### Etapas 1: N-metoxi-N-metilespiro[2.2]pentano-1-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido espino[2.2]pentano-2-carboxílico (0,5 g, 4,46 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,65 g, 6,69 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1,70 g, 4,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,44 g, 11,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 25 °C durante 5 h. Se vertió la reacción en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida para dar N-metoxi-N-metil-espino[2.2]pentano-2-carboxamida bruta (690 mg, 100 %) como un aceite incoloro. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM,  $T_R$  = 0,638 min,  $m/z$  = 156,1  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % de en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,638 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 156,1.

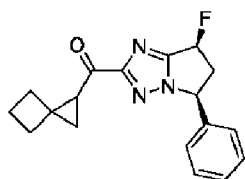
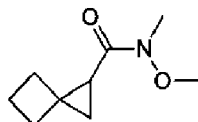


#### Etapas 2: [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-espino[2.2]pentan-2-il-metanona

A una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il-1,2,4-triazol (100 mg, 0,35 mmol) y N-metoxi-N-metil-espino[2.2]pentano-2-carboxamida (110 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (3,0 M en 2-metil-tetrahidrofurano, 0,71 ml, 2,13 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, [(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-espino[2.2]pentan-2-il-metanona (18,6 mg, 18 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,41-7,33 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,09-5,93 (m, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,786 min,  $m/z$  = 298,1  $[M+H]^+$ .

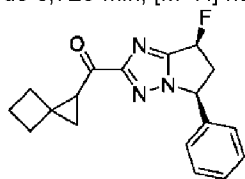
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % de en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,786 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 298,1.

#### Procedimiento 76

**Ejemplo 97****5 [(5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexan-2-il-metanona****Etapa 1: N-metoxi-N-metilespiro[2.3]hexano-1-carboxamida**

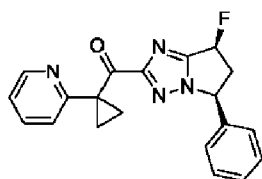
10 Se agitó una mezcla de ácido espiro[2.3]hexano-2-carboxílico (300 mg, 2,38 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (464 mg, 4,76 mmol), N,N-diisopropiletilamina (922 mg, 7,13 mmol), hexafluorofosfato de 3 óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (949 mg, 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 20 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar N-metoxi-N-metil-espiro[2.3]hexano-2-carboxamida bruta (400 mg, 99 %) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 0,725$  min,  $m/z = 170,2$   $[M+H]^+$ .

20 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,725 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 170,2.

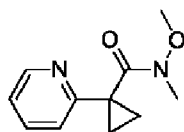
**25 Etapa 2: [(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexan-2-il-metanona**

A una solución de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,35 mmol) y N-metoxi-N-metil-espiro[2.3]hexano-2-carboxamida (120 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (3,0 M en 2-metil-tetrahidrofurano, 0,71 ml, 2,13 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 5 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 45-75 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, [(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexan-2-il-metanona (21,6 mg, 19 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,42-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,51-5,48 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 0,821$  min,  $m/z = 312,1$   $[M+H]^+$ .

40 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % de en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,821 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 312,1.

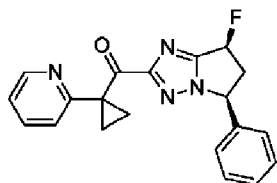
**Procedimiento 77**

45

**Ejemplo 98****[1-(2-piridil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona****Etapla 1: N-metoxi-N-metil-1-(2-piridil)ciclopropanocarboxamida**

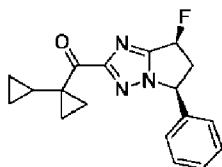
Se agitó una mezcla de ácido 1-(2-piridil)ciclopropanocarboxílico (200 mg, 1,23 mmol), N,N-diisopropiletilamina (475 mg, 3,68 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (198 mg, 1,47 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (282 mg, 1,47 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (179 mg, 1,84 mmol) en diclorometano (10 ml) a 30 °C durante 18 h y se diluyó con agua (30 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar N-metoxi-N-metil-1-(2-piridil)ciclopropanocarboxamida (200 mg, 79 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,733$  min,  $m/z = 207$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

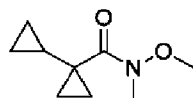
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,733 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 207.

**Etapla 2: [1-(2-piridil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de N-metoxi-N-metil-1-(2-piridil)ciclopropanocarboxamida (55 mg, 0,27 mmol), (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,4 ml, 0,80 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo al 35-65 %) para dar, con asignación arbitraria, [1-(2-piridil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (15,4 mg, 24 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42-8,40 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,26-7,10 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,00-5,83 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 1,678$  min,  $m/z = 349,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

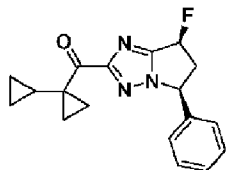
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,678 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 349,2.

**Procedimiento 78****Ejemplo 99****(1-ciclopropilciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**



#### Etapa 1: 1-ciclopropil-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida

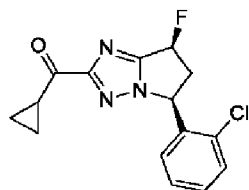
- 5 Se agitó una mezcla de ácido 1-ciclopropilciclopropanocarboxílico (500 mg, 3,96 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (321 mg, 2,38 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (773 mg, 7,93 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (912 mg, 4,76 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (512 mg, 3,96 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 18 h y se desactivó por adición de agua (10 ml). Se lavó la capa orgánica separada con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 50 al 60 % en éter de petróleo) para dar 1-ciclopropil-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (370 mg, 55 %) como un aceite amarillo.



#### 15 Etapa 2: (1-ciclopropilciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona

- A una solución de 1-ciclopropil-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (340 mg, 2,01 mmol), (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (288 mg, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 3,57 ml, 7,15 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,6$ ) para dar, con asignación arbitraria, (1-ciclopropilciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (100 mg, 31 %) como un aceite marrón. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,36 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,09-5,91 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,07-0,03 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 0,816$  min,  $m/z = 312,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 30 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,935 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 312,2.

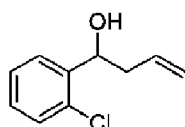
#### Procedimiento 79



35

#### Ejemplo 100

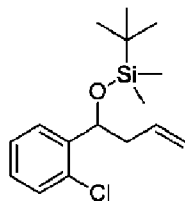
40 ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona



#### Etapa 1: 1-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol

- 45 A una solución de 2-clorobenzaldehído (90,0 g, 640,25 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml) se le añadió cloruro de alilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 448,1 ml, 896,35 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó atemperar la mezcla resultante a 25 °C y se agitó durante 1 h antes de desactivarla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se secaron las

capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol bruto (116,0 g, 99 %) como un aceite amarillo.

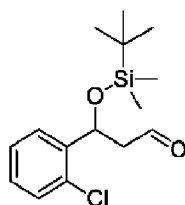


5

#### **Etapla 2: terc-butil-[1-(2-clorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano**

A una solución de 1-(2-clorofenil)but-3-en-1-ol (116,0 g, 634,55 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se le añadió imidazol (86,4 g, 1269,1 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (124,3 g, 824,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición de agua (1 l). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 1 l). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar terc-butil-[1-(2-clorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano bruto (188,0 g, 99 %) como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,59-7,54 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 5,92-5,79 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,10 - -0,13 (m, 3H).

15

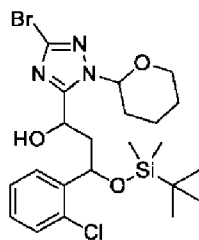


#### **Etapla 3: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-clorofenil)propanal**

20

A una solución de terc-butil-[1-(2-clorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano (188,0 g, 633,19 mmol) en agua (1,0 l) y tetrahidrofurano (1,0 l) se le añadió tetróxido de osmio (0,04 % en agua, 41,55 g, 6,65 mmol). Después de agitar durante 30 min a 15 °C, se añadió peryodato de sodio (541,7 g, 2532,8 mmol) en pequeñas porciones durante 2 h. Se agitó la mezcla resultante durante otras 2 h a 30 °C y se desactivó por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado frío (500 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y, se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-clorofenil)propanal (189,0 g, 99 %) como un aceite con color. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9,84-9,81 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,66-5,62 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,10 (s, 3H).

30



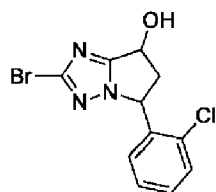
35

#### **Etapla 4: 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-clorofenil)propan-1-ol**

A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (194,6 g, 626,04 mmol) en tetrahidrofurano (1100 ml) se le añadió lentamente n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 278,2 ml, 695,6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-clorofenil)propanal (189,0 g, 632,4 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 800 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2-

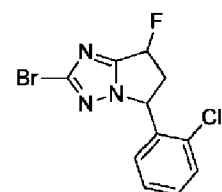
45

clorofenil)propan-1-ol (202,0 g, 60 %) como aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 2,657$  min,  $m/z = 446,1$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 2,657 min,  $[M+H]$  hallado por ESI $^+$  = 446,1.



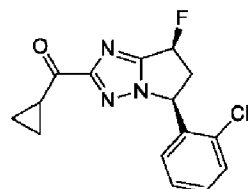
#### Etapa 5: 2-bromo-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Se agitó una mezcla de 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3,6-trifluorofenil)propan-1-ol (50,0 g, 94,17 mmol) y ácido trifluoroacético (280,7 ml, 3766,8 mmol) a 55 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 9 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (9,2 g, 31 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3Cl$ )  $\delta$  7,48-7,41 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,10-6,79 (m, 1H), 6,08-5,83 (m, 1H), 5,70-5,53 (m, 1H), 5,41 (s an., 1H), 3,74-3,57 (m, 0,5H), 3,35-3,21 (m, 0,5H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 0,5H). CLEM,  $T_R = 0,614$  min,  $m/z = 314,0$   $[M+H]^+$ .



#### Etapa 6: 2-bromo-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución enfriada (0 °C) de 2-bromo-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (5,2 g, 16,53 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (8,8 ml, 66,12 mmol) en diclorometano (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 12 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (3,9 g, 75 %) como un aceite amarillo oscuro.



#### Etapa 7: ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una mezcla de N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (402 mg, 3,11 mmol), 2-bromo-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (500 mg, 1,58 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 5,5 ml, 11,06 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de agua (30 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,5$ ) para dar [5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropilmetanona (250 mg, 52 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,685$  min,  $m/z = 306,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,685 min, [M+H] hallado por ESI+ = 306,1.

5 Se separó adicionalmente la mezcla cis/trans anterior por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

10 ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 2,509 min) (50,6 mg, 12 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,43 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 0,5H), 6,01-5,95 (m, 1H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,049 min,  $m/z$  = 306,1 [M+H] $^+$ .

15 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,049 min, [M+H] hallado por ESI+ = 306,1.

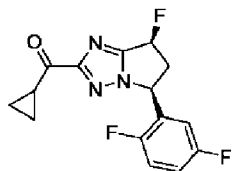
20 ciclopropil-[(5R,7R)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 4, tiempo de retención = 3,571 min) (65,6 mg, 15 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,43 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1,5H), 7,25-7,22 (m, 0,5H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 0,5H), 6,01-5,96 (m, 1H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,776 min,  $m/z$  = 306,1 [M+H] $^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,776 min, [M+H] hallado por ESI+ = 306,1.

25 **Nota: el pico 1 y el pico 3 son isómeros trans.**

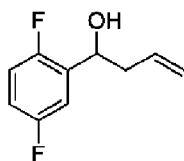
Procedimiento de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ . Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, un 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35  $^\circ\text{C}$ .

#### Procedimiento 80



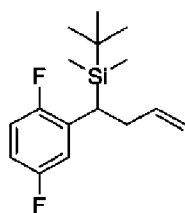
#### 35 Ejemplo 101

ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,5-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



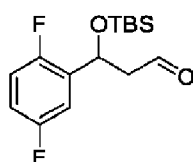
#### 40 Etapa 1: 1-(2,5-fluorofenil)but-3-en-1-ol

45 A una solución de 2,5-difluorobenzaldehído (10,0 g, 70,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió bromuro de alilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 49,3 ml, 98,5 mmol) a 0  $^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se dejó atemperar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se desactivó la mezcla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(2,5-difluorofenil)but-3-en-1-ol bruto (11,0 g, 85 %) como un aceite amarillo.



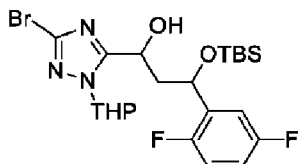
#### **Etapla 2: terc-butil((1-(2,5-difluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)dimetilsilano**

- 5 A una solución de 1-(2,5-difluorofenil)but-3-en-1-ol (11,0 g, 59,7 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió imidazol (8,1 g, 119,5 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (11,7 g, 77,6 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición de agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar terc-butil-[1-(2,5-difluorofenil)but-3-enoxi]-dimetilsilano bruto (17,0 g, 95 %) como un aceite claro.



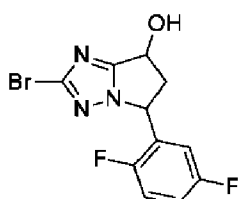
#### **Etapla 3: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,5-fluorofenil)propanal**

- 15 A una solución de terc-butil-[1-(2,5-difluorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano (17,0 g, 57,0 mmol) en tetrahidrofurano/agua (100 ml, 1:1) se le añadió tetróxido de osmio (80,0 mg, 0,33 mmol). Después de agitar durante 30 min a 15 °C, se añadió peryodato de sodio (48,7 g, 227,9 mmol) en pequeñas porciones durante 2 h y se agitó la mezcla resultante durante otras 2 h a 30 °C. Se desactivó la mezcla por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado frío (100 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,5-difluorofenil)propanal (10,8 g, 63 %) como un aceite amarillo claro.



#### **Etapla 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,5-fluorofenil)propan-1-ol**

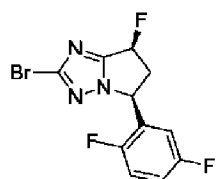
- 30 A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (11,4 g, 36,6 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió lentamente n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 16,1 ml, 40,3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,5-fluorofenil)propanal (10,8 g, 36,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-(3-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-3-(2,5-difluorophenyl)propyl)-1,2,4-triazol-5-yl)-1,2,4-triazol-5-ol (10,0 g, 52 %) como un aceite amarillo.



#### **Etapla 5: 2-bromo-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

A una solución de 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,5-difluorofenil)propan-1-ol (3,96 g, 8,83 mmol) en ácido trifluoroacético (25 ml, 88,3 mmol) se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (2,5 ml, 8,83 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 60 °C durante 2 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 9 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 50 al 60 % en éter de petróleo) para dar el producto bruto, que se lavó con éter metil t-butilico (20 ml) para dar 2-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,1 g, 39 %) como un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11-7,03 (m, 1H), 6,98-6,75 (m, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 5,47-5,30 (m, 2H), 3,64-3,18 (m, 1H), 3,02-2,63 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,727 min, m/z = 318,0 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,727 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 318,0.



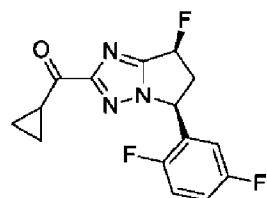
#### **Etapla 6: (5S,7S)-2-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol**

A una solución de 2-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (5,0 g, 15,8 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (10,2 g, 63,3 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 16 h y, a continuación, se añadió lentamente a bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo) para dar rac-(5S,7S)-2-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (1,3 g, 26 %) como un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15-7,05 (m, 2H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,07-5,91 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,821 min, m/z = 317,9 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,821 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 317,9.

Se separó adicionalmente esta mezcla cis (500 mg, 1,7 mmol) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria: (5S,7S)-2-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 2, tiempo de retención = 2,600 min) (220 mg, 44 %) como un sólido marrón. (Junto con el isómero 5R,7R (pico 1, tiempo de retención = 2,295 min) (220 mg, 44 %)).

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temperatura de columna: 40 °C.



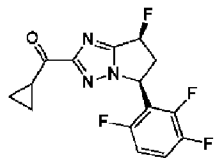
#### **Etapla 7: ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una mezcla de (5S,7S)-2-bromo-5-(2,5-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (100 mg, 0,31 mmol), N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (81 mg, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,31 ml, 0,63 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa para dar ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,5-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-

il]metanona (22,1 mg, 23 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,28-7,17 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 1,007$  min,  $m/z = 308,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

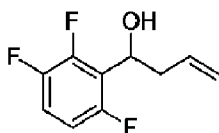
- 5 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,007 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 308,1.

#### Procedimiento 81



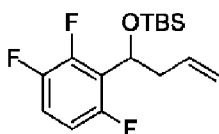
#### Ejemplo 102

ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



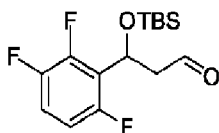
#### Etapas 1: 1-(2,3,6-trifluorofenil)but-3-en-1-ol

- 20 A una solución de 2,3,6-trifluorobenzaldehído (25,0 g, 156,2 mmol) en tetrahidrofurano (350 ml) se le añadió bromuro de alilmagnesio (2,5 M en hexano, 93,7 ml, 187,4 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó atemperar la mezcla resultante a 25 °C y se agitó durante 1 h antes de desactivarla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se secaron las
- 25 capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(2,3,6-trifluorofenil)but-3-en-1-ol bruto (30 g, 95 %) como un aceite amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,01-7,17 (m, 1H), 6,79-6,92 (m, 1H), 5,72-5,91 (m, 1H), 5,07-5,26 (m, 3H), 2,74-2,88 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,44 (s, 1H).



#### Etapas 2: terc-butildimetil((1-(2,3,6-trifluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)silano

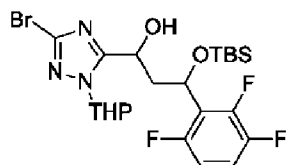
- 35 A una solución de 1-(2,3,6-trifluorofenil)but-3-en-1-ol (30,0 g, 148,4 mmol) en diclorometano (250 ml) se le añadió imidazol (20,2 g, 296,8 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (29,1 g, 192,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y, a continuación, se desactivó por adición de agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar terc-butil-dimetil-[1-(2,3,6-trifluorofenil)but-3-enoxi]silano bruto (46,0 g, 98 %) como un aceite amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26 (s, 1H), 7,07-6,95 (m, 1H), 6,97-6,77 (m, 1H), 5,58-5,82 (m, 1H), 4,97-5,11 (m, 3H), 2,84-2,64 (m, 1H), 2,62-2,44 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 9H), 0,03-0,07 (m, 3H), -0,17- -0,13 (m, 3H).



#### Etapas 3: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,3,6-trifluorofenil)propanal

- 45 A una solución de terc-butil-dimetil-[1-(2,3,6-trifluorofenil)but-3-enoxi]silano (5,0 g, 15,8 mmol) en agua (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió tetróxido de osmio (0,5 g, 1,97 mmol). Después de agitar durante 30 min a 15 °C, se añadió peryodato de sodio (13,5 g, 63,2 mmol) en pequeñas porciones durante 2 h. Se agitó la mezcla resultante durante otras 2 h a 30 °C y, a continuación, se desactivó por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado frío (300 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x

200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto bruto 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3,6-trifluorofenil)propanal (5 g, 99 %) como aceite amarillo.

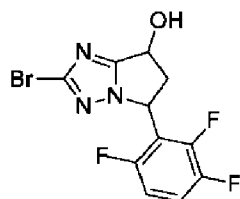


5

**Etap 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,3,6-trifluorofenil)propan-1-ol**

10 A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (26,9 g, 86,4 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 38,0 ml, 95,0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3,6-trifluorofenil)propanal (27,0 g, 84,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 1-(3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,3,6-trifluorofenil)propan-1-ol (23 g, 49 %) como un aceite amarillo.

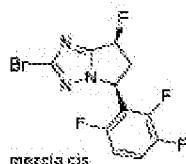
20



**Etap 5: 2-bromo-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,4]triazol-7-ol**

25 Se calentó una mezcla de 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3,6-trifluorofenil)propan-1-ol (22,9 g, 41,6 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (12,2 ml, 138,4 mmol) en diclorometano (200 ml) a 55 °C durante 4 d y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (100 ml) y se ajustó a pH = 9 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,4]triazol-7-ol (9,2 g, 66 %) como un sólido amarillo. CLEM,  $T_R = 0,873$  y  $0,897$  min,  $m/z = 334,0/336,0$   $[M+H]^+$ .

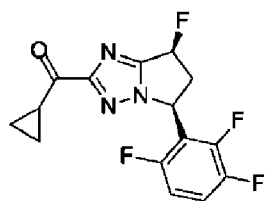
35 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de  $0,897$  y  $0,897$  min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ =  $334,0/336,0$ .



**Etap 6: rac-(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,4]triazol**

40 A una solución enfriada (0 °C) de 2-bromo-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,4]triazol-7-ol (9,2 g, 27,5 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (14,6 ml, 110,2 mmol) en tolueno (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h y, a continuación, se añadió lentamente a bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 12 % en éter de petróleo) para dar rac-(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,4]triazol (1,8 g, 19 %) como un sólido amarillo claro.

45



### Etapa 7: ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución enfriada (0 °C) de N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (188 mg, 1,47 mmol) y rac-(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,72 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,73 ml, 1,46 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de agua (30 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4] triazol-2-il]metanona (95 mg, 40 %) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,16 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,23-5,96 (m, 1H), 5,91-5,77 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,14-2,97 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,655 min, m/z = 326,1 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,655 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 326,1.

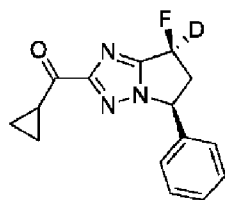
Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,856 min) (40 mg, 42 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,20 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,19-6,03 (m, 1H), 5,86-5,83 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,864 min, m/z = 325,9 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,864 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 325,9.

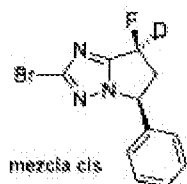
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

### Procedimiento 82



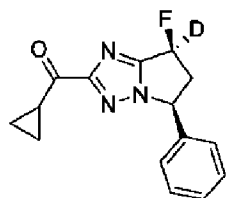
### Ejemplo 103

ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



Etapa 1: cis-2-bromo-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol-1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución enfriada (0 °C) de trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (400 mg, 1,42 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (917 mg, 5,69 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de bicarbonato de sodio saturado (30 ml) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 12 % en éter de petróleo) para dar cis-2-bromo-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (0,22 g, 55 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 2H), 5,47-5,42 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H).



#### Etapla 2: ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución de cis-2-bromo-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (210 mg, 0,74 mmol) y N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (192 mg, 1,48 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,74 ml, 1,48 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 44-74 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar ciclopropil-[cis-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (55 mg, 27 %) como un sólido blanco. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,646 min, m/z = 273,2 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,646 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 273,2.

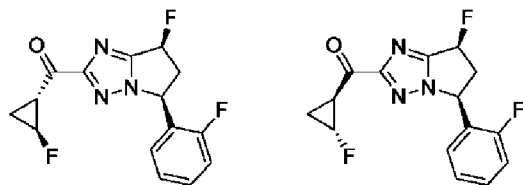
Se separó adicionalmente la mezcla cis anterior por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 4,354 min) (16,6 mg, 29 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 5,67-5,63 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,738 min, m/z = 273,1 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención: 0,738 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 273,1.

Condiciones de SFC: Columna: Daicel Chiralpak AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm) D.I., 5 µm; fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 % en IPA). Gradiente: del 30 % al 30 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

#### Procedimiento 83



#### Ejemplo 104

[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución de trans-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (mezcla trans) (245 mg, 1,65 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (250 mg, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,1 ml, 4,15 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) a

0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se desactivó la mezcla de reacción por adición de agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,6$ ) para dar [(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (mezcla trans) (105 mg, 41 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,739$  min,  $m/z = 308,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,739 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI $^+$  = 308,1.

Se separó adicionalmente la mezcla trans anterior por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,773 min) (48,1 mg, 45 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,48-7,42 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 0,5H), 4,85-4,82 (m, 0,5H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 0,852$  min,  $m/z = 308,0$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,852 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI $^+$  = 308,0.

No se aisló el isómero 1S,2R.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu m$ . Fase móvil: A:  $CO_2$ , B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

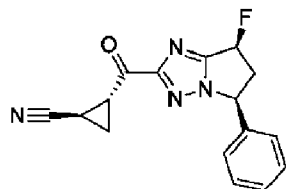
Se separó un lote más grande de mezcla trans (215 mg, 0,70 mmol) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,445 min) (19,5 mg, 9 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,40-7,38 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,13-6,11 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,89-4,88 (m, 0,5H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 1,763$  min,  $m/z = 308,1$   $(M+H)^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,763 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI $^+$  = 308,1. Nota: el isómero 1R,2S fue el pico 2 (tiempo de retención = 2,728 min) en condiciones de SFC con AD.

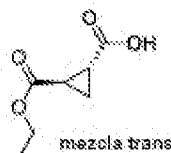
Condiciones de SFC: Columna: Daicel Chiralpak AD-H (250 mm x 30 mm, 5  $\mu m$ ). Fase móvil: A:  $CO_2$ , B: etanol ( $NH_3 \cdot H_2O$  al 0,1 % en metanol). Gradiente: del 15 % al 15 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

#### Procedimiento 84



#### Ejemplo 105

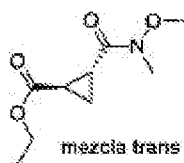
**rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo**



**Etapla 1: ácido trans-2-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico**

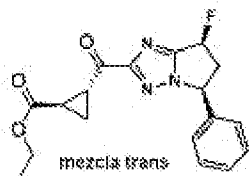
A una solución de trans-ciclopropano-1,2-dicarboxilato de dietilo (2000 mg, 10,74 mmol) en etanol (26 ml) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (429 mg, 10,74 mmol) en agua (3 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo acuoso a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso (4 M) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido trans-2-etoxicarbonilciclopropanocarboxílico (820 mg, 48 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,430 min,  $m/z$  = 159,1  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,430 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 159,1.

**Etapla 2: trans-2-(metoxi(metil)carbamoil)ciclopropanocarboxilato de etilo**

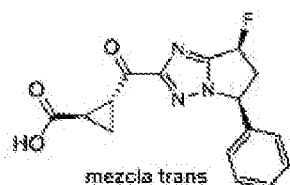
Se agitó una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (684 mg, 5,06 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1164 mg, 6,07 mmol), ácido trans-2-etoxicarbonilciclopropanocarboxílico (800 mg, 5,06 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (740 mg, 7,59 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1634 mg, 12,65 mmol) en diclorometano (20 ml) a 25 °C durante 16 h y se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar trans-2-[metoxi(metil)carbamoil]ciclopropanocarboxilato de etilo (600 mg, 59 %) como un aceite amarillo claro. CLEM,  $T_R$  = 0,525 min,  $m/z$  = 202,2  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,525 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 202,2.

**Etapla 3: trans-2-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil)ciclopropanocarboxilato de etilo**

A una solución de trans-2-[metoxi(metil)carbamoil]ciclopropanocarboxilato de etilo (571 mg, 2,84 mmol) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol (400 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 2,84 ml, 5,67 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para dar trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarboxilato de etilo (350 mg, 72 %) como un aceite amarillo claro. CLEM,  $T_R$  = 0,693 min,  $m/z$  = 344,1  $[M+H]^+$ .

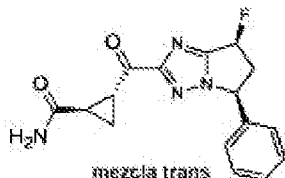
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,693 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 344,1.



**Etapas 4:** ácido trans-2-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil)ciclopropanocarboxílico

A una solución de trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (42 mg, 1,75 mmol) en agua (2 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo acuoso a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso (4 M) a 0 °C. A continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarboxílico bruto (90 mg, 98 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,590$  min,  $m/z = 316,2$   $[M+H]^+$ .

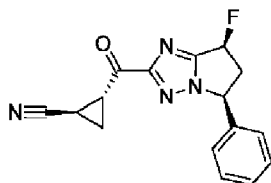
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,590 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 316,2.



**Etapas 5:** trans-2-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil)ciclopropanocarboxamida

Se agitó una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (49 mg, 0,25 mmol), cloruro de amonio (27 mg, 0,51 mmol), N,N-diisopropiletilamina (98 mg, 0,76 mmol) y ácido trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarboxílico (80 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a 25 °C durante 18 h y se diluyó con agua (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en metanol) para dar trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarboxamida (75 mg, 94 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,555$  min,  $m/z = 315,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,555 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 315,1.



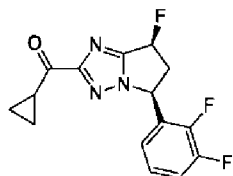
**Etapas 6:** rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo

A una solución de trans-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarboxamida (65 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió trietilamina (62 mg, 0,62 mmol) y anhídrido trifluoroacético (87 mg, 0,41 mmol). Se agitó la reacción a 25 °C durante 2 h y se diluyó con agua (15 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 15-45 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo (24,0 mg, 38 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,45-7,39 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 6,22-6,20 (m, 0,5H), 6,08-6,06 (m, 0,5H), 5,70-5,67 (m, 1H), 3,81-

3,75 (m, 1H), 3,62-3,31(m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,957 min,  $m/z$  = 297,2  $[M+H]^+$ .

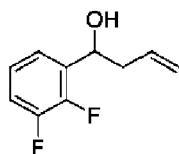
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 0,957 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 297,2.

#### Procedimiento 85



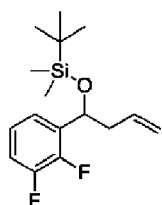
#### Ejemplo 106

ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



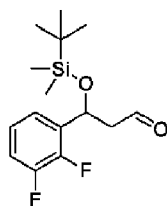
#### Etapas 1: 1-(2,3-fluorofenil)but-3-en-1-ol

A una solución enfriada (0 °C) de 2,3-difluorobenzaldehído (10,0 g, 70,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió cloruro de alilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 46,0 ml, 92,0 mmol) durante 30 min. Después de la adición, se dejó atemperar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(2,3-difluorofenil)but-3-en-1-ol bruto (12,9 g, 99 %) como un aceite amarillo claro. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,27-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 5,87-5,77 (m, 1H), 5,20-5,08 (m, 3H), 2,62-2,47 (m, 2H).



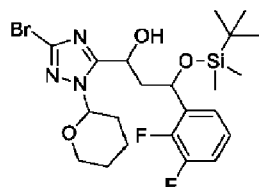
#### Etapas 2: terc-butil((1-(3,4-difluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)dimetilsilano

A una solución agitada de 1-(2,3-fluorofenil)but-3-en-1-ol (12,9 g, 70,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió imidazol (9,6 g, 141,2 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (12,8 g, 84,7 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición de agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar terc-butil[1-(2,3-difluorofenil)but-3-enoxi]-dimetilsilano bruto (21,0 g, 99 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,25-7,22 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,82-5,75 (m, 1H), 5,10-4,99 (m, 3H), 2,49-2,42 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,67 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).



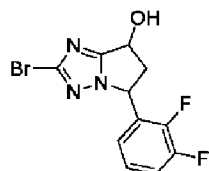
#### Etapas 3: 3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-fluorofenil)propanal

A una solución de terc-butil-[1-(2,3-difluorofenil)but-3-enoxi]-dimetil-silano (21,0 g, 70,4 mmol) en tetrahidrofurano/agua (200 ml, 1:1) se le añadió tetróxido de osmio (0,1 g, 0,39 mmol). Después de agitar durante 30 min a 15 °C, se añadió a la mezcla peryodato de sodio (60,2 g, 281,5 mmol) en pequeñas porciones durante 2 h. Se agitó la mezcla resultante durante otras 2 h a 30 °C y, a continuación, se desactivó por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado frío (300 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 3 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3-difluorofenil)propanal (15,0 g, 71 %) como aceite amarillo.



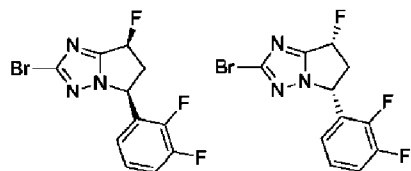
**Etapas 4:** 1-(3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-fluorofenil)propan-1-ol

A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (15,7 g, 50,4 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 22,0 ml, 54,9 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min, a continuación se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3-difluorofenil)propanal (15,0 g, 49,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,5 h y, a continuación, se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 12 % en éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3-difluorofenil)propan-1-ol (12,0 g, 45 %) como aceite amarillo.



**Etapas 5:** 2-bromo-5-(2,3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Se calentó una solución de 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(3,4-difluorofenil)propan-1-ol (56,0 g, 105,2 mmol) y ácido trifluoroacético (150 ml) a 55 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo a pH = 9 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-bromo-5-(2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol bruto (22,0 g, 66 %) como un sólido blanco.



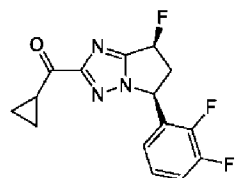
**Etapas 6:** (5S,7S)-2-bromo-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol y (5R,7R)-2-bromo-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

A una solución agitada de 2-bromo-5-(2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (30,0 g, 94,9 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (45,9 g, 284,7 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 16 h y, a continuación, se añadió lentamente a bicarbonato de sodio acuoso saturado agitado (200 ml) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo) para dar cis-2-bromo-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-

pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol. Se separó adicionalmente este material cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

(5S,7S)-2-bromo-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 1, tiempo de retención = 2,828 min) (1,1 g, 3,7 %) como un sólido blanco y (5R,7R)-2-bromo-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 2, tiempo de retención = 2,935 min) (1,1 g, 3,7 %) como un sólido blanco.

Condiciones de SFC: Columna: ChiralCel OJ-H, 150 x 4,6 mm D.I., 5 µm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 40 °C.

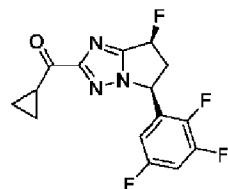


#### **Etapla 7: ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de (5S,7S)-2-bromo-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150 mg, 0,47 mmol), N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (122 mg, 0,94 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,47 ml, 0,94 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,225 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (49,1 mg, 34 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 0,5H), 5,99-5,96 (m, 0,5H), 5,88-5,84 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,666 min, m/z = 308,1 [M+H]<sup>+</sup>.

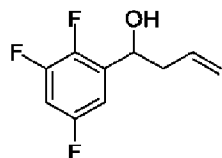
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,666 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 308,1.

#### **Procedimiento 86**



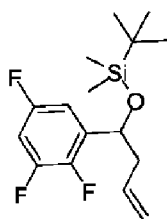
#### **Ejemplo 107**

#### **ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**



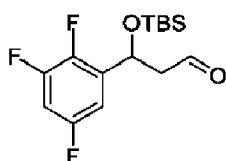
#### **Etapla 1: 1-(2,3,5-trifluorofenil)but-3-en-1-ol**

A una solución de 2,3,5-trifluorobenzaldehído (20,0 g, 124,93 mmol) en diclorometano (120 ml) y agua (120 ml) se le añadió yoduro de tetrabutilamonio (4,6 g, 12,49 mmol) y aliltrifluoroborato de potasio (40,7 g, 137,42 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla durante 2 h a 25 °C y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml) y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(2,3,5-trifluorofenil)but-3-en-1-ol bruto (29,0 g, 100 %) como un aceite amarillo.



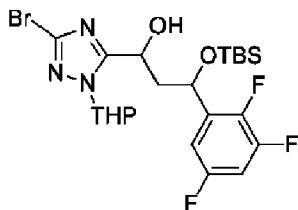
## Etapa 2: terc-butildimetil((1-(2,3,5-trifluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)silano

- 5 A una mezcla de 1-(2,3,5-trifluorofenil)but-3-en-1-ol (20,5 g, 101,4 mmol) e imidazol (13,8 g, 202,7 mmol) en diclorometano (120 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (19,9 g, 131,9 mmol). Se agitó la mezcla a 35 °C durante 16 h y se diluyó con diclorometano (50 ml). Se lavó la mezcla con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar terc-butildimetil((1-(2,3,5-trifluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)silano (28,0 g, 87 %) como un aceite incoloro.



## Etapa 3: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,3,5-trifluorofenil)propanal

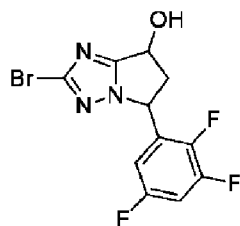
- 15 Se agitó una mezcla de terc-butil-dimetil-[1-(2,3,5-trifluorofenil)but-3-enoxi]silano (5,0 g, 15,8 mmol) y tetróxido de osmio (5,0 g, 19,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) a 20 °C durante 0,5 h y, a continuación, se añadió peryodato de sodio (13,5 g, 63,2 mmol) en 3 porciones durante 0,5 h. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 3 h y se desactivó por adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado (30 ml).  
 20 Se retiró el sólido por filtración. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3,5-trifluorofenil)propanal (1,6 g, 32 %) como un aceite marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,78 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 5,56-5,53 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 0,89 (s, 1H), 0,11 (s, 1H), -0,05 (s, 1H).



## Etapa 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2,3,5-trifluorofenil)propan-1-ol

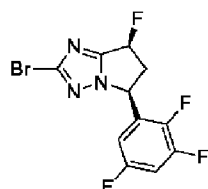
- 35 A una mezcla de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (1,6 g, 5,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 2,1 ml, 5,2 mmol) gota a gota a -78 °C bajo nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 0,5 h y se añadió gota a gota una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3,5-trifluorofenil)propanal (1,5 g, 4,71 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante 4 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3,5-trifluorofenil)propan-1-ol (1,78 g, 69 %) como una goma amarilla. CLEM, T<sub>R</sub> = 1,056 min, m/z = 466,0 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,056 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 466,0.



**Etapla 5: 2-bromo-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

- 5 Se agitó una solución de 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(2,3,5-trifluorofenil)propan-1-ol (1,8 g, 3,2 mmol) en ácido trifluoroacético (250,0 ml, 32,3 mmol) a 50 °C durante 1 h y, a continuación, se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1 ml, 3,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 3 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (50 ml) y se ajustó a pH = 8 por adición de hidróxido de sodio acuoso (20 %). Se lavó la capa orgánica separada con agua (2 x 50 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 40 al 60 % en éter de petróleo) para dar un producto bruto. Este producto bruto se lavó con éter metil-terc-butilico (20 ml) para dar 2-bromo-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (0,55 g, 51 %) como un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01-6,94 (m, 1H), 6,980-6,56 (m, 1H), 5,88-5,60 (m, 2H), 5,47-5,40 (m, 1H), 3,66-3,22 (m, 1H), 3,01-3,64 (m, 1H).

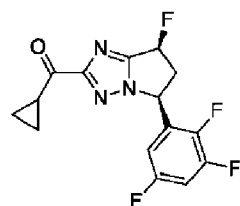


**Etapla 6: (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol**

- 20 A una mezcla de 2-bromo-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (550 mg, 1,65 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,06 ml, 6,6 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 16 h y, a continuación, se desactivó por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 15 al 20 % en éter de petróleo) para dar rac-(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (197 mg, 36 %) como un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,00-6,95 (m, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,08-5,92 (m, 1H), 5,81-5,77 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H).

- 30 Se separó adicionalmente este racemato por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria: (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (pico 2, tiempo de retención = 2,866 min) (80 mg, 41 %) como un sólido marrón (junto con el isómero 5R,7R (pico 1, tiempo de retención = 2,345 min) (80 mg, 41 %)).

- 35 Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 μm. Fase móvil: A: CO<sub>2</sub>, B: isopropanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

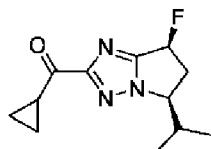


**Etapla 7: ciclopropil-((5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

- 45 A una solución de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (80 mg, 0,24 mmol), N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (62 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió

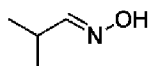
cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 0,24 ml, 0,48 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetoniitrilo al 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (11 mg, 14 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29-7,26 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,23-6,06 (m, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 1,22-1,11 (m, 4H). CLEM, T<sub>R</sub> = 1,029 min, m/z = 326,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Procedimiento 87



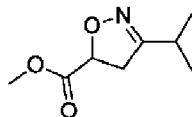
#### Ejemplo 109

ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona



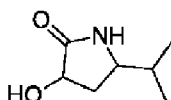
#### Etapas 1: (1E)-2-metilpropanal oxima

A una solución de isobutiraldehído (200,0 g, 2773,5 mmol) en agua (2,0 l) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (231,3 g, 3328,3 mmol) y carbonato de sodio (587,9 g, 5547,1 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 4 h y se filtró. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 x 1 l). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 1 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar (1E)-2-metilpropanal oxima bruta (220 g, 91 %) como un aceite incoloro.



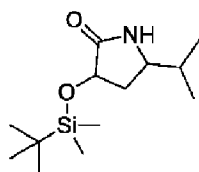
#### Etapas 2: 3-isopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de *n*-clorosuccinimida (268,2 g, 2008,7 mmol) en cloroformo (1500 ml) se le añadió piridina (9,73 ml, 120,5 mmol) y (1E)-2-metilpropanal oxima (175,0 g, 2008,7 mmol) a 25 °C. Después de agitar durante 0,5 h a 25 °C, se añadió gota a gota una solución de acrilato de metilo (227,2 ml, 2506,9 mmol) y trietilamina (292,4 ml, 2109,2 mmol) en cloroformo (100 ml) durante 30 min a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h y se diluyó con diclorometano (1000 ml). Se lavó la capa orgánica separada con agua (3 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 3-isopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (240 g, 70 %) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,98-4,93 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H).



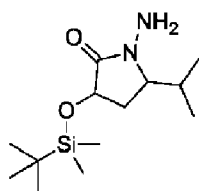
#### Etapas 3: 3-hidroxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona

Se hidrogenó (50 psi) una mezcla de 3-isopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (240,0 g, 1402 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 14,9 g) en etanol (2 l) a 45 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 3-hidroxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona bruta (70 g, 35 %) como un sólido blanco.



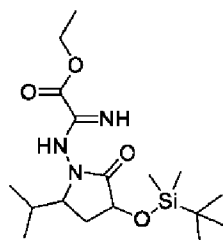
#### Etapa 4: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona

- 5 A una mezcla enfriada (0 °C) de 3-hidroxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona (49,0 g, 342,2 mmol) e imidazol (69,9 g, 1026,7 mmol) en diclorometano (1120 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (77,4 g, 513,3 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se vertió en agua (1000 ml). Se lavó la capa orgánica separada con salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona (35,0 g, 40 %) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,63 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 2H), 0,92-0,89 (m, 14H), 0,15 (d, J = 10,4 Hz, 6H).



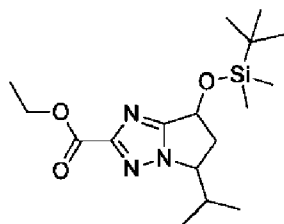
#### 15 Etapa 5: 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona

- 20 A una solución enfriada (0 °C) de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona (5,0 g, 19,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 1,2 g, 29,13 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min, a continuación se añadió O-(difenilfosforil)hidroxilamina (6,8 g, 29,13 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 20 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar (1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona bruta (5,3 g, 100 %) como un aceite amarillo. CLEM, T<sub>R</sub> = 1,178 min, m/z = 273,3 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min), tiempo de retención de 1,178 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 273,3.



#### 30 Etapa 6: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo

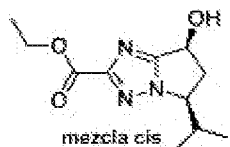
- 35 A una solución de 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-pirrolidin-2-ona (5,28 g, 19,38 mmol) en etanol (250 ml) se le añadió 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (8,44 g, 58,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (7,10 g, 98 %) como un aceite amarillo. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,948 min, m/z = 372,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- 40 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,948 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 372,2.



**Etapa 7: 7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

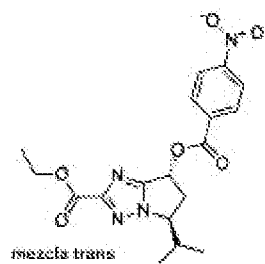
A una solución de 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (7,1 g, 19,11 mmol) en tolueno (140 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (4,4 g, 22,93 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (6,6 g, 98 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,952 min,  $m/z$  = 354,2  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,952 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 354,2.



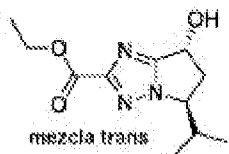
**Etapa 7: cis-7-hidroxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de 7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (6,6 g, 18,67 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 18,67 ml, 18,67 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 16 h y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 70 % en éter de petróleo) para dar cis-7-hidroxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,8 g, 62,7 %) como un sólido amarillo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,34-5,31 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 3H), 1,07 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).



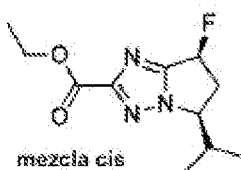
**Etapa 8: trans-5-isopropil-7-(4-nitrobenzoi)oxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una mezcla de cis-7-hidroxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 8,36 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (2,1 g, 12,54 mmol) y trietilfosfina (6,6 g, 25,08 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (5,0 ml, 25,08 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 17 % en éter de petróleo) para dar trans-5-isopropil-7-(4-nitrobenzoi)oxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 77 %) como un sólido amarillo.



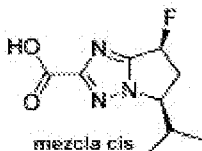
**Etapas 9: trans-7-hidroxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- 5 Se agitó una mezcla de carbonato de potasio (1,23 g, 8,88 mmol) y trans-5-isopropil-7-(4-nitrobenzoil)oxi-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,3 g, 5,92 mmol) en etanol (10 ml)/tetrahidrofurano (5 ml)/agua (5 ml) a 25 °C durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar trans-7-hidroxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (1,10 g, 78 %) como un aceite incoloro.



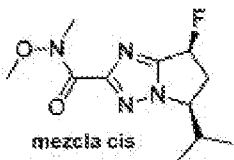
**Etapas 10: cis-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- 15 A una mezcla de trans-7-hidroxi-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,18 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,23 ml, 16,72 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). Se extrajo la solución con diclorometano (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 7 % en éter de petróleo) para dar cis-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxilato de etilo (550 mg, 55 %) como aceite incoloro.



**Etapas 11: ácido cis-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxílico**

- 25 Se agitó una mezcla de cis-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxilato de etilo (550 mg, 2,28 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (191 mg, 4,56 mmol) en metanol (10 ml)/tetrahidrofurano (5 ml)/agua (5 ml) a 20 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (20 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH = 6 por adición de ácido clorhídrico (1 M) y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido cis-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxílico bruto (420 mg, 86 %) como un aceite amarillo.

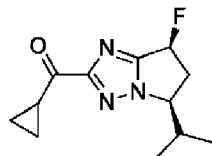


**Etapas 12: cis-7-fluoro-5-isopropil-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxamida**

- 40 Se agitó una mezcla de ácido cis-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,4]triazol-2-carboxílico (420 mg, 1,97 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 5,91 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (453 mg, 2,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (160 mg, 1,18 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (384 mg, 3,94 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición

de agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, del 50 al 60 % para dar *cis*-7-fluoro-5-isopropil-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (200 mg, 40 %) como aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,692$  min,  $m/z = 257,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,692 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 257,1.



### Etapas 13: ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

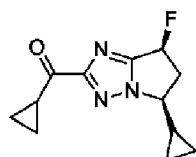
A una solución enfriada (0 °C) de *cis*-7-fluoro-5-isopropil-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (200 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 1,0 ml, 0,50 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para dar ciclopropil-[(*cis*-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (100 mg, 52 %) como un sólido blanco. Se separó adicionalmente esta mezcla *cis* por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 5,136 min) (24 mg, 23 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,99-5,83 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,34-1,33 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H), 1,08 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,94 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 0,822$  min,  $m/z = 238,0$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,822 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 238,0.

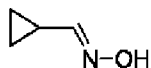
Condiciones de SFC: Columna: Lux 3u Cellulose-2 150 x 4,6 mm, Fase móvil: A:  $CO_2$ , B: metanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

### Procedimiento 88



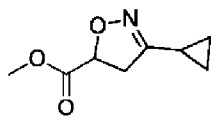
### Ejemplo 110

### ciclopropil-[(5S,7S)-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



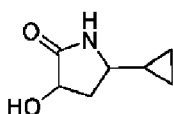
### Etapas 1: (E)-ciclopropanocarbaldehído oxima

A una solución de ciclopropanocarboxaldehído (50,0 g, 713,37 mmol) en etanol (500 ml) se le añadió carbonato de sodio (166,3 g, 1569,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (59,5 g, 856,04 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 3 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar (E)-ciclopropanocarbaldehído oxima bruta (40 g, 66 %) como un aceite incoloro.



### **Etapla 2: 3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo**

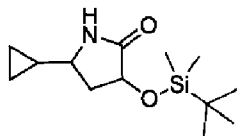
- 5 Se agitó una mezcla de piridina (2,85 ml, 35,25 mmol), N-clorosuccinimida (78,5 g, 587,54 mmol) y (E)-ciclopropanocarbaldehído oxima (50 g, 587,54 mmol) en cloroformo (500 ml) a 25 °C durante 2 h, a continuación se añadió una solución de acrilato de metilo (66,45 ml, 733,25 mmol) y trietilamina (85,35 ml, 615,75 mmol) en cloroformo (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 12 h y se desactivó por adición de agua (200 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (75,0 g, 76 %) como aceite incoloro:



### **Etapla 3: 5-ciclopropil-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona**

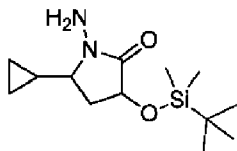
- Se agitó una mezcla de 3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (35,0 g, 206,88 mmol) y óxido de platino (6,1 g, 26,89 mmol) en etilenglicol (300 ml) a 25 °C bajo atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 48 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para dar 5-ciclopropil-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (15,5 g, 53 %) como aceite incoloro. CLEM,  $T_R = 0,297$  min,  $m/z = 142,1$   $[M+H]^+$ .

- CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 0,297 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 142,1.



### **Etapla 4: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-pirrolidin-2-ona**

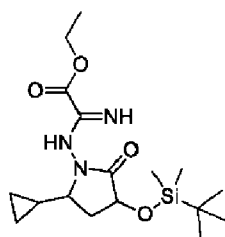
- A una mezcla enfriada (0 °C) de 5-ciclopropil-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (13,0 g, 92,09 mmol) e imidazol (18,8 g, 276,26 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (20,8 g, 138,13 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y, a continuación, se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-pirrolidin-2-ona (10,2 g, 43 %) como un aceite incoloro.



### **Etapla 5: 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-pirrolidin-2-ona**

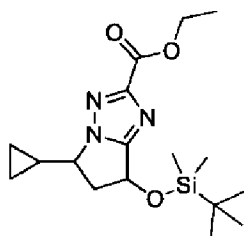
- A una solución enfriada (0 °C) de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-pirrolidin-2-ona (10,2 g, 39,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 2,4 g, 59,9 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min y, a continuación, se añadió O-(difenilfosforil)hidroxilamina (14,0 g, 59.9 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 10 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-pirrolidin-2-ona bruta (10,5 g, 97 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,810$  min,  $m/z = 271,2$   $[M+H]^+$ .

- CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,810 min,  $[M+H]$  hallado por ESI<sup>+</sup> = 271,2.



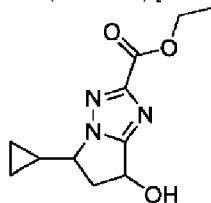
**Etapla 6: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo**

- 5 Se agitó una mezcla de 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-pirrolidin-2-ona (10,5 g, 38,83 mmol) y 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (14,1 g, 97,06 mmol) en etanol (150 ml) a 90 °C durante 12 h y se concentró bajo presión reducida para producir 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo bruto (10,0 g, 70 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,804$  min,  $m/z = 370,2$   $[M+H]^+$ .
- 10 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,804 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 370,2.



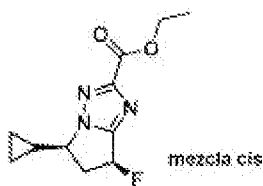
**15 Etapla 7: 7-[terc-butyl(dimethyl)silil]oxi-5-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- A una solución de (2Z)-2-amino-2-[3-[terc-butyl(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-2-oxopirrolidin-1-il]iminoacetato de etilo (10,0 g, 27,06 mmol) en tolueno (120 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (5,6 g, 32,47 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar 7-[terc-butyl(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (9,5 g, 99 %) como un aceite rojo. CLEM,  $T_R = 0,928$  min,  $m/z = 352,2$   $[M+H]^+$ .
- 20 Se diluyó el residuo con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar 7-[terc-butyl(dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (9,5 g, 99 %) como un aceite rojo. CLEM,  $T_R = 0,928$  min,  $m/z = 352,2$   $[M+H]^+$ .
- 25 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,928 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 352,2.



**30 Etapla 8: 5-ciclopropil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

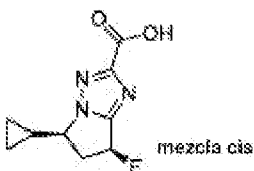
- A una solución de 7-[terc-butyl (dimetil)silil]oxi-5-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (9,5 g, 27,03 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 27,0 ml, 27,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 12 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para dar 5-ciclopropil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,2 g, 34 %) como aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,521$  min,  $m/z = 238,1$   $[M+H]^+$ .
- 35 Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para dar 5-ciclopropil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,2 g, 34 %) como aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,521$  min,  $m/z = 238,1$   $[M+H]^+$ .
- 40 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,521 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 238,1.



#### Etapa 9: cis-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

- 5 A una solución enfriada (0 °C) de 5-ciclopropil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 8,43 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3,26 g, 25,29 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a 0 °C y se desactivó por adición de agua (5,0 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se
- 10 secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar cis-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (220 mg, 11 %) como

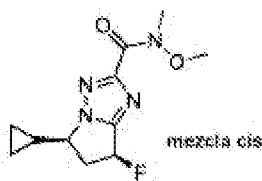
15 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,701 min, [M+H] hallado por ESI+ = 240,1.



#### Etapa 10: ácido cis-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico

- 20 Se agitó una mezcla de hidróxido de litio monohidrato (105 mg, 2,51 mmol) y cis-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,84 mmol) en etanol (0,50 ml)/agua (0,50 ml)/tetrahydrofurano (0,50 ml) a 25 °C durante 2 h y se concentró bajo presión reducida. Se ajustó el residuo acuoso a pH = 7 por adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M) y se concentró bajo presión reducida para dar ácido
- 25 cis-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto (175 mg, 99 %) como aceite amarillo. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,452 min, m/z = 212,1 [M+H]<sup>+</sup>.

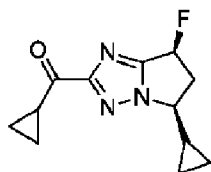
30 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,452 min, [M+H] hallado por ESI+ = 212,1.



#### Etapa 11: cis-5-ciclopropil-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

- 35 Se agitó una mezcla de ácido cis-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (175 mg, 0,83 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (56 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (121 mg, 1,24 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,34 ml, 2,07 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (190,6 mg, 0,99 mmol) en diclorometano (5 ml) a 25 °C durante 16 h y se desactivó por adición de
- 40 agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para dar
- 45 cis-5-ciclopropil-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (75 mg, 36 %) como un aceite incoloro. CLEM, T<sub>R</sub> = 0,604 min, m/z = 255,1 [M+H]<sup>+</sup>.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,604 min, [M+H] hallado por ESI+ = 255,1.



#### Etapa 12: ciclopropil-[(5S,7S)-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

A una solución enfriada (0 °C) de cis-5-ciclopropil-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-carboxamida (65 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 1,24 ml, 0,62 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (3 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 5 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,4) para dar ciclopropil-[(5S,7S)-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (50 mg, 83 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,676 min,  $m/z$  = 236,1  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,676 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 236,1.

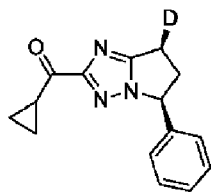
Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7S)-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 2,841 min) (3,1 mg, 6 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6,05-5,89 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,26-1,12 (m, 5H), 0,79-0,67 (m, 3H), 0,58-0,52 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 0,677 min,  $m/z$  = 236,1  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,677 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 236,1.

Condiciones de SFC: Columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5  $\mu m$ ). Fase móvil: A:  $CO_2$ , B:  $NH_3 \cdot H_2O$  al 0,1 % en IPA. Inicio B 40 % Fin B 40 %. Tiempo de gradiente: Gradiente: del 40 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min. Caudal: 60 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

#### Procedimiento 89



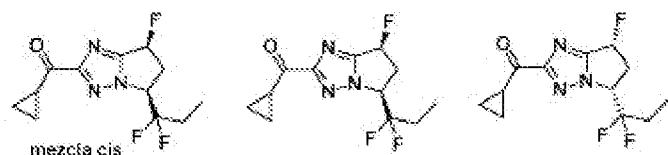
#### Ejemplo 111

#### ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

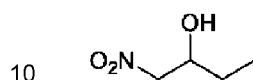
A una mezcla de ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (50 mg, 0,17 mmol) en metanol (2,0 ml) se le añadió níquel (10 mg, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C bajo atmósfera de hidrógeno (15 psi) durante 2 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo: 33-63 %) para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (14,8 mg, 33 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,41-7,36 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). CLEM  $T_R$  = 1,551 min,  $m/z$  = 255,1  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,551 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 255,1.

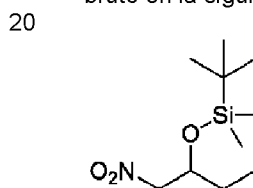
#### Procedimiento 90

**Ejemplo 112**

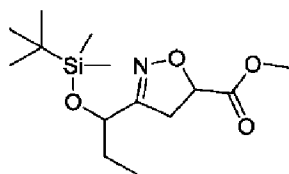
- 5 **ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona, ciclopropil-[(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5R,7R)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

**Etapas 1: 1-nitrobutan-2-ol**

- 15 A una mezcla de nitrometano (52,6 g, 860,9 mmol), cloruro de hexadeciltrimetilamonio (27,6 g, 86,1 mmol), hidróxido de sodio (34,4 g, 860,9 mmol) en agua (2,5 l) se le añadió propionaldehído (50,0 g, 860,9 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h, a continuación se añadió cloruro de sodio (700 g) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-nitrobutan-2-ol bruto (80,0 g, 78 %) como un aceite marrón claro. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

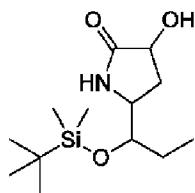
**Etapas 2: terc-butildimetil((1-nitrobutan-2-il)oxi)silano**

- 25 A una solución agitada de 1-nitrobutan-2-ol (40,0 g, 335,8 mmol) e imidazol (48,0 g, 705,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (53,2 g, 352,6 mmol) bajo nitrógeno a 25 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 15 h. A continuación, se diluyó la mezcla con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar terc-butil-dimetil-[1-(nitrometil)propoxi]silano (28,0 g, 36 %) como un aceite marrón claro.



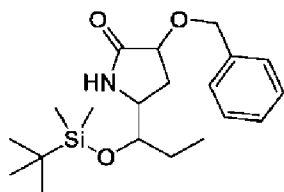
- 35 **Etapas 3: 3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo**

- 40 A una mezcla de acrilato de metilo (54,4 ml, 599,9 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (39,3 g, 179,9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,5 g, 12,0 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se le añadió una solución de terc-butil-dimetil-[1-(nitrometil)propoxi]silano (28,0 g, 119,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-[1-(terc-butildimetilsilil)oxipropil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (17,0 g, 47 %) como un aceite marrón.



**Etapas 4: 5-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona**

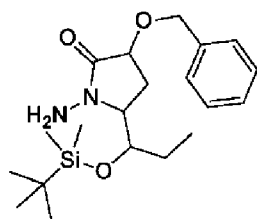
- 5 Se agitó una mezcla de 3-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (17,0 g, 53,89 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 3,0 g) en etanol (500 ml) a 40 °C bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 48 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-3-hidroxipirrolidin-2-ona bruta (12,0 g, 82 %) como un sólido blanco.



10

**Etapas 5: 3-(benciloxi)-5-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)pirrolidin-2-ona**

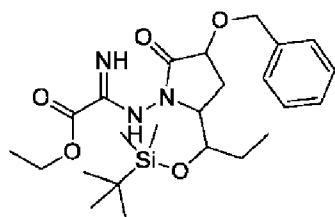
- 15 A una solución de 5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-3-hidroxipirrolidin-2-ona (8,8 g, 32,2 mmol) en diclorometano (440 ml) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (519 mg, 1,6 mmol), hidróxido de sodio acuoso (30 %, 60 ml) y bromuro de bencilo (8,3 g, 48,3 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla a 40 °C durante 18 h. A continuación, se vertió la mezcla en agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 80 % en éter de petróleo) para dar 3-benciloxi-5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]pirrolidin-2-ona (6,8 g, 58 %) como un aceite incoloro.
- 20



**Etapas 6: 1-amino-3-(benciloxi)-5-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)pirrolidin-2-ona**

- 25 A una solución de 3-benciloxi-5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]pirrolidin-2-ona (6,80 g, 18,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 1,12 g, 28,1 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 20 min, se añadió a la mezcla O-(difenilfosforil)hidroxilamina (6,50 g, 28,1 mmol) y se agitó durante otras 18 h a 25 °C. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 1-amino-3-benciloxi-5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]pirrolidin-2-ona bruta (7,10 g, 100 %) como un sólido amarillo claro. CLEM,  $T_R = 0,876$  min,  $m/z = 379,3$   $[M+H]^+$ .
- 30

- 35 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,876 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 379,3.

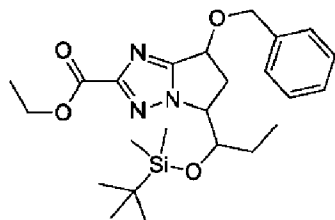


**Etapas 7: 2-((3-(benciloxi)-5-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-oxopirrolidin-1-il)amino)-2-iminoacetato de etilo**

40

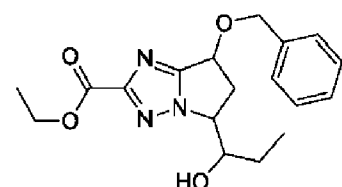
Se agitó una mezcla de 1-amino-3-benciloxi-5-[1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]pirrolidin-2-ona (1,87 g, 4,94 mmol) y 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (1,79 g, 12,35 mmol) en etanol (25 ml) a 90 °C durante 33 h y se concentró bajo presión reducida para dar 2-((3-(benciloxi)-5-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-oxopirrolidin-1-il)amino)-2-iminoacetato de etilo bruto (2,36 g, 99 %) como un aceite amarillo. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 1,037 y 1,061 min,  $m/z$  = 478,2  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,037 y 1,061 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 478,2.



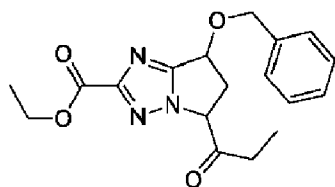
#### **Etapas 8: 7-(benciloxi)-5-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de 2-[[3-benciloxi-5-[1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (2,2 g, 4,61 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,1 g, 5,53 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 7-benciloxi-5-[1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (0,9 g, 43 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,935 min,  $m/z$  = 460,3  $[M+H]^+$ .



#### **Etapas 9: 7-(benciloxi)-5-(1-hidroxipropil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de 7-benciloxi-5-[1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (800 mg, 1,74 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 5,22 ml, 5,22 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h y se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 7-benciloxi-5-(1-hidroxipropil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (70 mg, 93 %) como un aceite marrón. Se usó este producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

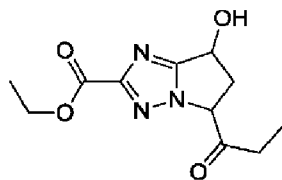


#### **Etapas 10: 7-(benciloxi)-5-propionil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una mezcla de 7-benciloxi-5-(1-hidroxipropil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (600 mg, 1,74 mmol) y bicarbonato de sodio (584 mg, 6,95 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1473 mg, 3,47 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 40 min y, a continuación, se desactivó por adición de sulfito de sodio acuoso saturado (20 ml). Se lavó la capa orgánica separada con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,3) para dar 7-benciloxi-5-

propanoil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (590 mg, 99 %) como un aceite marrón claro. CLEM,  $T_R = 0,834$  min,  $m/z = 344,1$   $[M+H]^+$ .

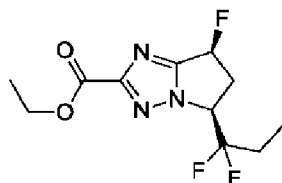
5 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,834 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 344,1.



#### 10 Etapa 11: 7-hidroxi-5-propionil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

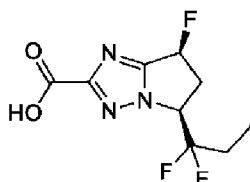
Se calentó una mezcla de 7-benciloxi-5-propanoil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (450 mg, 1,31 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 ml) a 120 °C durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. Se volvió a disolver el residuo en diclorometano (30 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,3$ ) para dar 7-hidroxi-5-propionil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (220 mg, 66 %) como un aceite marrón. RMN de  $^1H$ (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,43-5,39 (m, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 3H), 1,13-1,08 (m, 3H). CLEM,  $T_R = 0,530$  y 0,564 min,  $m/z = 254,1$   $[M+H]^+$ .

20 CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,530 y 0,564 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 254,1.



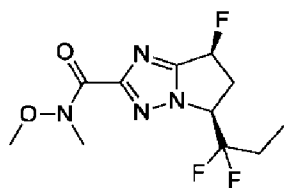
#### 25 Etapa 12: cis-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-hidroxi-5-propionil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (220 mg, 0,87 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (140 mg, 0,87 mmol) a 10 °C durante 2 h y, a continuación, se desactivó por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (2 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,4$  para el isómero *cis* y  $R_f = 0,6$  para el isómero *trans*) para dar *trans*-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (60 mg, 25 %) y *cis*-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (60 mg, 25 %), ambos como aceites marrones.



#### 40 Etapa 13: ácido cis-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico

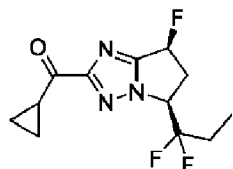
A una solución de cis-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (55 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), etanol (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (83 mg, 1,98 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua con hielo (20 ml) y se ajustó a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso (4 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 5 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido cis-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto (40 mg, 81 %) como un sólido rosa claro.



**Etapla 14: cis-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido cis-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (40 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (31 mg, 0,32 mmol), hexafluorofosfato de 3 óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (64 mg, 0,17 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a 20 °C durante 2 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,3$ ) para dar cis-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (27 mg, 58 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R = 0,714$  min,  $m/z = 293,1$   $[M+H]^+$ .

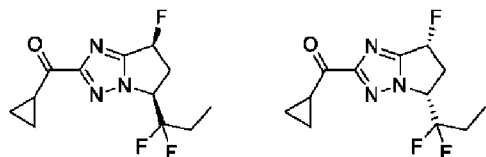
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,714 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 293,1.



**Etapla 15: ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de cis-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (27 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,92 ml, 0,46 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de metanol (10 ml). Se concentró la mezcla resultante bajo presión reducida, y se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f = 0,6$ ) para dar ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (mezcla cis) (9,9 mg, 35 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  5,97-5,80 (m, 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 3,45-3,25 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 5H). CLEM,  $T_R = 0,766$  min,  $m/z = 274,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,766 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 274,1.



**Etapla 16: ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[rac-(5R,7R)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

Se separó el ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (58 mg) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

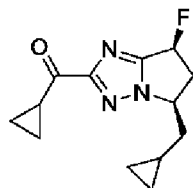
ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 5,085 min) (8,2 mg, 14 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,02-5,84 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,18 (s, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,14-1,11 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 0,818$  min,  $m/z = 273,9$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,818 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 273,9.

ciclopropil-[(5R,7R)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,815 min) (13,9 mg, 23 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,04-5,81 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 3,43-3,23 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,43-2,22 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,18 (s, 1H), 1,16-1,15 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,815 min,  $m/z$  = 273,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

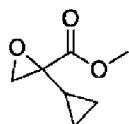
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,815 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 273,9.

## Procedimiento 91



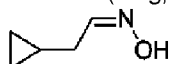
## Ejemplo 113

ciclopropil-[(5R,7S)-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



## Etapa 1: 2-ciclopropiloxirano-2-carboxilato de metilo

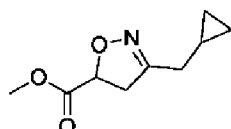
A una mezcla de metóxido de sodio (40,5 g, 749,04 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió ciclopropanocarboxaldehído (35,0 g, 499,36 mmol) a  $-10^\circ\text{C}$ , a continuación se añadió gota a gota cloroacetato de metilo (81,3 g, 749,04 mmol) durante 2 h. Después de la adición, se agitó la mezcla a  $25^\circ\text{C}$  durante 16 h y se desactivó por adición de ácido acético. Se diluyó la mezcla resultante con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-ciclopropiloxirano-2-carboxilato de metilo bruto (5,5 g, 99 %) como un aceite marrón. Se destiló el aceite bajo presión reducida para dar 2-ciclopropiloxirano-2-carboxilato de metilo (38 g, 53 %) como un aceite incoloro.



## Etapa 2: (Z)-2-ciclopropilacetaldehído oxima

A una solución de hidróxido de sodio (19,9 g, 498,07 mmol) en agua (70 ml) se le añadió 2-ciclopropiloxirano-2-carboxilato de metilo (59,0 g, 415,05 mmol) a  $25^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se agitó la mezcla de reacción a  $25^\circ\text{C}$  durante 1 h y se añadió sulfato de hidroxilamina (37,5 g, 228,28 mmol) durante 30 min a  $25^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla a  $25^\circ\text{C}$  durante 2 h y se diluyó con agua (300 ml). Se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar (Z)-2-ciclopropilacetaldehído oxima (23,5 g, 57 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,265 min,  $m/z$  = 100,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,265 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 100,1.

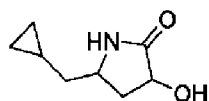


## Etapa 3: 3-(ciclopropilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo

Se agitó una solución de piridina (0,85 ml, 10,59 mmol), N-clorosuccinimida (28,3 g, 211,84 mmol) y (Z)-2-ciclopropilacetaldehído oxima (21,0 g, 211,84 mmol) en cloroformo (200 ml) a  $25^\circ\text{C}$  durante 2 h y, a continuación,

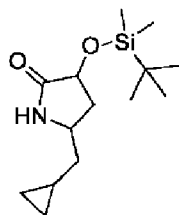
se añadió una solución de acrilato de metilo (23,96 ml, 264,38 mmol) y trietilamina (30,77 ml, 222,01 mmol) en cloroformo (30 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se diluyó con agua (300 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 3-(ciclopropilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (21,0 g, 54 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,565 min,  $m/z$  = 184,1  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,565 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 184,1.



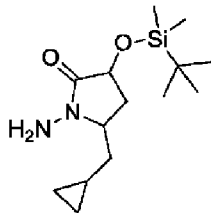
#### **Etapas 4: 5-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona**

Se agitó una mezcla de 3-(ciclopropilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (18,0 g, 98,25 mmol) en metanol y paladio (10 % sobre carbono, 10,5 g) a 25 °C bajo hidrógeno (15 psi) durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para dar 5-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (6,2 g, 41 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,272 min,  $m/z$  = 165,2  $[M+H]^+$ .



#### **Etapas 5: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-ona**

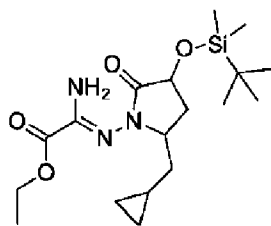
A una solución de 5-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (5,7 g, 36,73 mmol) e imidazol (5,5 g, 80,80 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (11,1 g, 73,46 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 3-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]-5-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-ona (7,7 g, 78 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,872 min,  $m/z$  = 270,2  $[M+H]^+$ .



#### **Etapas 6: 1-amino-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-ona**

A una solución de 3-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]-5-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-ona (7,2 g, 26,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 1,6 g, 40,08 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió O-(difenilfosforil)hidroxilamina (9,3 g, 40,08 mmol) y se agitó la mezcla a 10 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 1-amino-3-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]-5-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-ona bruta (7,5 g, 99 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,772 min,  $m/z$  = 285,2  $[M+H]^+$ .

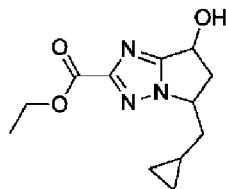
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,772 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 285,2.



**Etapla 7: (Z)-2-amino-2-((3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-(ciclopropilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il)imino)acetato de etilo**

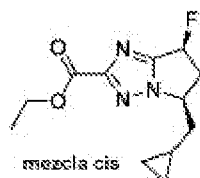
Se agitó una mezcla de 1-amino-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-ona (7,1 g, 24,96 mmol) y 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (9,1 g, 62,4 mmol) en etanol (150 ml) a 90 °C durante 12 h y se concentró bajo presión reducida para dar (Z)-2-amino-2-((3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-(ciclopropilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il)imino)acetato de etilo (9,2 g, 96 %) como aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,783 min,  $m/z$  = 384,3  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,783 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 384,3.



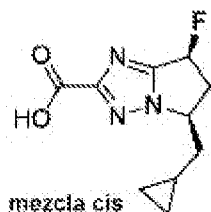
**Etapla 8: 5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

Se agitó una mezcla de (Z)-2-amino-2-[3-terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(ciclopropilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]iminoacetato de etilo (9,2 g, 23,99 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (5,0 g, 28,78 mmol) en tolueno (100 ml) a 120 °C durante 16 h y se diluyó con agua (200 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar 5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (4,9 g, 82 %) como aceite rojo. CLEM,  $T_R$  = 0,540 min,  $m/z$  = 252,2  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,540 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 252,2.



**Etapla 9: cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

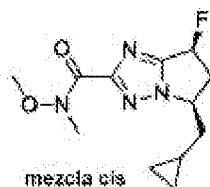
A una solución de 5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 11,98 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (5,8 g, 35,94 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 16 h y se desactivó por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar trans-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (650 mg, 21 %) y cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (850 mg, 28 %), ambos como aceites amarillos. (CCF: acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,35 para el isómero cis y  $R_f$  = 0,85 para el isómero trans).



**Etapla 10: ácido cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico**

Se agitó una mezcla de cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (750 mg, 2,96 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (1,2 g, 29,61 mmol) en etanol (3 ml) y agua (1 ml) a 20 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua con hielo (2 ml) y se ajustó a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico (2 M). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto (660 mg, 99 %) como aceite transparente. CLEM,  $T_R$  = 0,491 min,  $m/z$  = 226,2  $[M+H]^+$ .

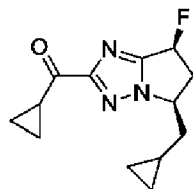
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,491 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 226,2.



**Etapla 11: cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (660 mg, 3,11 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3,32 ml, 18,65 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (606 mg, 6,22 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1536 mg, 4,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 25 °C durante 3 h y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida bruta (670 mg, 80 %) como un sólido marrón. CLEM,  $T_R$  = 0,706 min,  $m/z$  = 269,2  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,706 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 269,2.



**Etapla 12: ciclopropil-[(5R,7S)-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de cis-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (150 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 3,35 ml, 1,68 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 h y se desactivó por adición de agua (5 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 5 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-60 %/ácido fórmico al 0,225 % en agua) y se purificó adicionalmente por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5R,7S)-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,498 min) (13,6 mg, 9 %) como aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,88-5,86 (m, 0,5H), 4,60-4,55 (m, 1H), 3,37-3,23 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 4H), 0,90-0,77 (m, 1H), 0,49-0,47 (m, 2H), 0,10-0,02 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,635 min,  $m/z$  = 250,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

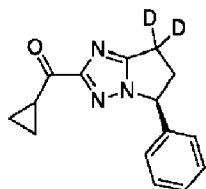
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,635 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 250,2.

También se obtuvo el isómero 5S,7R (pico 1, tiempo de retención = 3,041 min) (13,5 mg, 9 %) como un aceite incoloro.

Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ . Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min, Caudal: 25 ml/min. Temp. de columna: 40  $^\circ\text{C}$ .

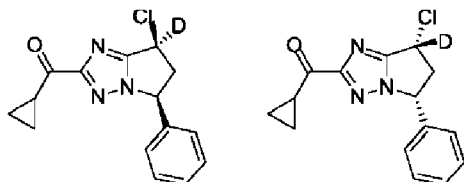
Condiciones de SFC: Columna: Lux Cellulose-2 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ . Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, a continuación 5 % de B durante 1,5 min, Caudal: 2,5 ml/min. Temperatura de columna: 40  $^\circ\text{C}$ .

## Procedimiento 92



## Ejemplo 114

ciclopropil-[(5S)-7,7-dideuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

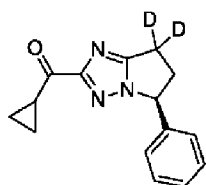


**Etapla 1: ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5R,7R)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

Se separó ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (350 mg, de otro lote ampliado) por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5R,7R)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 1: tiempo de retención = 3,132 min, 100 mg, 10 %) y ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2: tiempo de retención = 4,124 min, 100 mg, 10 %), ambos como sólidos blancos.

Condiciones de SFC: Columna: OJ-H (250 mm x 30 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); Condiciones:  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  al 0,1 % en EtOH; comienzo con B al 30 %, final con B al 30 %; caudal (80 ml/min), temperatura de columna 40  $^\circ\text{C}$ .



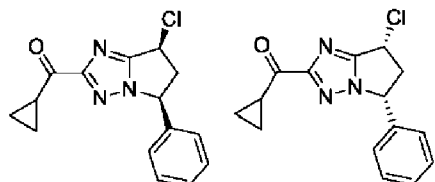
**Etapla 2: ciclopropil-[(5S)-7,7-dideuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

Se agitó una solución de ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (40 mg, 0,14 mmol) y zinc (40 mg, 0,61 mmol) en ácido fórmico- $\text{D}_2$  (2,0 ml, 0,14 mmol) a 20  $^\circ\text{C}$  durante 48 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y se concentró bajo

presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v-acetonitrilo al 36-66 %) para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[(5S)-7,7-dideuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol-2-il]metanona (13,2 mg, 36 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,36 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). CLEM  $T_R$  = 1,549 min,  $m/z$  = 256,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoníaco al 0,1 % en agua durante 3,0 min), tiempo de retención de 1,549 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por  $\text{ESI}^+$  = 256,2.

### Procedimiento 93



### Ejemplo 115

**ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5R,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona**

Se agitó una mezcla de cloruro de tionilo (441 mg, 3,71 mmol) y ciclopropil-[trans-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (400 mg, 1,49 mmol) a 0 °C durante 0,5 h y se desactivó por adición de agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar ciclopropil-[cis-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (220 mg, 52 %) como un sólido amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,692 min,  $m/z$  = 288,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,692 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  = 288,1.

Se separó adicionalmente esta mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (pico 1, tiempo de retención = 3,711 min) (72,9 mg, 33 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,034 min,  $m/z$  = 288,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

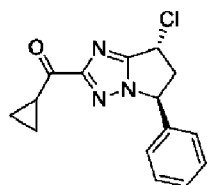
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,034 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por  $\text{ESI}^+$  = 288,2.

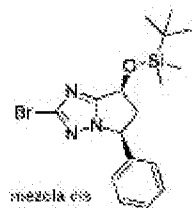
ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 3,949 min) (84,6 mg, 38 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,033 min,  $m/z$  = 288,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,033 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por  $\text{ESI}^+$  = 288,2.

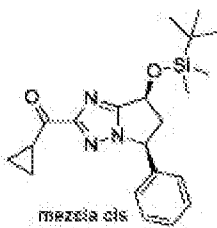
Procedimiento de SFC: columna: Chiralcel OJ-3 150 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu\text{m}$ . Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$ , B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener al 40 % durante 2,5 min, a continuación, un 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de columna: 35 °C.

### Procedimiento 94



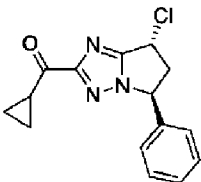
**Ejemplo 117****ciclopropil-[(5S,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona****Etapas 1:** **[rac-(5S,7S)-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano**

Se agitó una mezcla de rac-(5S,7S)-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (800 mg, 2,86 mmol), imidazol (389 mg, 5,71 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (646 mg, 4,28 mmol) en diclorometano (20 ml) a 15 °C durante 1,5 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar [rac-(5S,7S)-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetilsilano (900 mg, 80 %) como un aceite incoloro.

**Etapas 2:** **ciclopropil-[(rac-5S,7S)-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (589 mg, 4,56 mmol) y [rac-(5S,7S)-2-bromo-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetilsilano (900 mg, 2,28 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 3,42 ml, 6,85 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron las capas orgánicas separadas con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar ciclopropil-[(rac-5S,7S)-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (450 mg, 51 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R = 1,016$  min,  $m/z = 384,3$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,016 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 384,3.

**Etapas 3:** **ciclopropil-[(5S,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución de ciclopropil-[(rac-5S,7S)-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (450 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,43 ml, 5,87 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 40 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar ciclopropil-[(5S,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (200 mg, 59 %).

como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R = 0,803$  min,  $m/z = 288,2$   $[M+H]^+$ , CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,803 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 288,2.

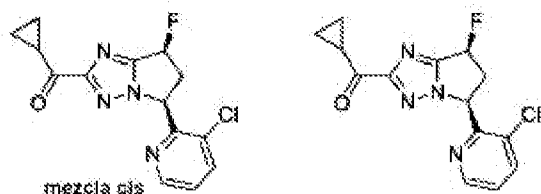
Se separó adicionalmente este racemato por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (pico 2, tiempo de retención = 4,690 min) (60 mg, 40 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,45-7,38 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,85 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 1,028$  min,  $m/z = 288,2$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,028 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 288,2.

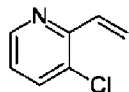
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-H 100 x 4,6 mm D.I., 3  $\mu m$ . Fase móvil: A:  $CO_2$ , B: metanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 30 % al 30 % de B, temperatura: 40 °C.

### Procedimiento 95



### Ejemplo 118

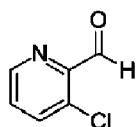
ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



### Etapas 1: etil 3-cloro-2-vinilpiridina

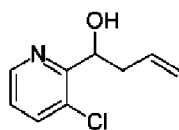
Se agitó una mezcla de 2-bromo-3-cloropiridina (62,5 g, 324,78 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (47,9 g, 357,25 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) (13,2 g, 16,24 mmol) y bicarbonato de sodio (68,2 g, 811,94 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) y agua (150 ml) a 100 °C durante 24 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con éter de petróleo (500 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-cloro-2-vinil-piridina (40,0 g, 88 %) como un aceite verde. CLEM,  $T_R = 0,554$  min,  $m/z = 140,1/142,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,554 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 140,1 y 142,1.



### Etapas 2: 3-cloropicolinaldehído

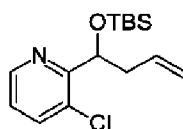
A una solución de 3-cloro-2-vinil-piridina (35,0 g, 250,75 mmol) en agua (200 ml) y tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió tetróxido de osmio (0,89 g, 3,51 mmol). Se agitó la solución negra durante 30 min a 25 °C y se añadió peryodato de sodio (214,5 g, 1003 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 2 h y se desactivó por adición de sulfato de sodio acuoso saturado (200 ml). Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-cloropiridina-2-carbaldehído (18,5 g, 52 %) como un sólido amarillo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,45-10,18 (m, 1H), 8,73-8,70 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H).



### Etapa 3: 1-(3-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-ol

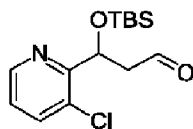
A una solución de 3-cloropiridina-2-carboxaldehído (18,5 g, 130,7 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió bromuro de alilmagnesio (1,0 M en n-hexano, 162,2 ml, 162,2 mmol) gota a gota durante 30 min a 0 °C. Después de la adición, se dejó atemperar la reacción hasta 20 °C y se agitó durante 2 h. Se desactivó la mezcla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 1-(3-cloro-2-piridil)but-3-en-1-ol (10,0 g, 42 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R = 0,524$  min,  $m/z = 184,1/186,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,524 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 184,1 y 186,1.



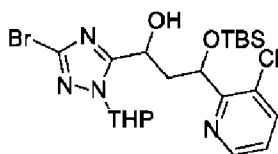
### Etapa 4: 2-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-3-cloropiridina

A una solución de 1-(3-cloro-2-piridil)but-3-en-1-ol (10,0 g, 54,46 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió imidazol (7,4 g, 108,91 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (12,3 g, 81,69 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 10 °C durante 16 h y se diluyó con agua (50 ml). Se lavó la capa orgánica separada con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar terc-butil-[1-(3-cloro-2-piridil)but-3-enoxi]-dimetilsilano (10 g, 62 %) como un aceite claro.



### Etapa 5: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3-cloropiridin-2-il)propanal

A una solución de terc-butil-[1-(3-cloro-2-piridil)but-3-enoxi]-dimetil-silano (10,0 g, 33,57 mmol) en agua (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió tetróxido de osmio (0,11 g, 0,44 mmol). Después de agitar durante 30 min a 15 °C, se añadió peryodato de sodio (28,7 g, 134,27 mmol) a la mezcla en pequeñas porciones durante 30 min y se agitó a 25 °C durante otras 2 h. Se desactivó la mezcla por adición de sulfito de sodio acuoso saturado (1,50 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(3-cloro-2-piridil)propanal (6,5 g, 65 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,719$  min,  $m/z = 300,1/302,1$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,719 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 300,1 y 302,1.

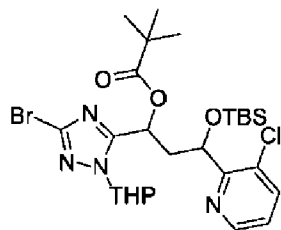


### Etapa 6: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3-cloropiridin-2-il)propan-1-ol

A una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (8,1 g, 26,01 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano, 9,97 ml, 24,93 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min y, a continuación, se añadió una solución de 3-[terc-

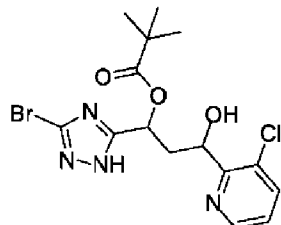
butil(dimetil)silil]oxi-3-(3-cloro-2-piridil)propanal (6,5 g, 21,68 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante 1,5 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(3-cloro-2-piridil)propan-1-ol (10,0 g, 87 %) como aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,941 min,  $m/z$  = 533,2  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,941 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 533,2.



**Etap 7: 2,2-dimetilpropanoato de [1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3-cloropiridin-2-il)propilo]**

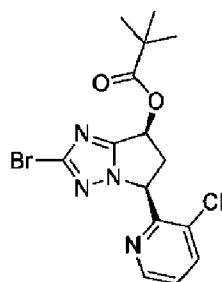
A una solución de 4-dimetilaminopiridina (321 mg, 2,63 mmol), 1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)sililo]oxi-3-(3-cloro-2-piridil)propan-1-ol (14,0 g, 26,32 mmol) y trietilamina (7,01 ml, 52,64 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo (4,8 g, 39,48 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h y se desactivó por adición de agua (50 ml). Se extrajo la solución con diclorometano (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 2,2-dimetilpropanoato de [1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(3-cloro-2-piridil)propilo] (12,5 g, 77 %) como un aceite incoloro.



**Etap 8: 2,2-dimetilpropanoato de 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(3-cloropiridin-2-il)-3-hidroxipropilo**

Se agitó una mezcla de 2,2-dimetilpropanoato de [1-(5-bromo-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-il)-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-(3-cloro-2-piridil)propilo] (12,0 g, 19,48 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (4,0 g, 23,37 ml) en metanol (100 ml) a 50 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 2,2-dimetilpropanoato de [1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(3-cloro-2-piridil)-3-hidroxipropilo] (6,8 g, 83 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,760 y 0,768 min,  $m/z$  = 417,1/419,0  $[M+H]^+$ .

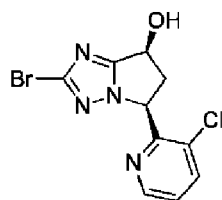
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,760 y 0,768 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 417,1 y 419,0.



**Etapla 9: 2,2-dimetilpropanoato de rac-[(5S,7S)-2-bromo-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo]**

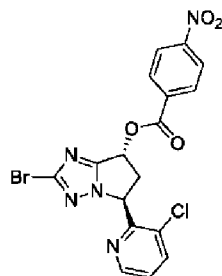
A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de [1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(3-cloro-2-piridil)-3-hidroxi-propilo] (6,2 g, 14,84 mmol), trifenilfosfina (4,7 g, 17,81 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (3,6 g, 17,81 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 2,2-dimetilpropanoato de rac-[(5S,7S)-2-bromo-5-(3-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo] (2,3 g, 39 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,753 y 0,781 min,  $m/z$  = 399,0/401,0  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,753 y 0,781 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 399,0 y 401,0.

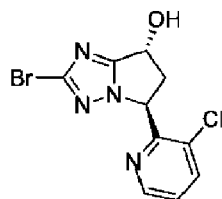
**Etapla 10: rac-(5S,7S)-2-bromo-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

Se agitó una mezcla de 2,2-dimetilpropanoato de rac-[(5S,7S)-2-bromo-5-(3-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo] (2,3 g, 5,75 mmol), hidróxido de litio monohidrato (2,4 g, 57,55 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml) a 25 °C durante 12 h y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar rac-(5S,7S)-2-bromo-5-(3-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,7 g, 94 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,639 min,  $m/z$  = 315,0/317,0  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,639 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 315,0 y 317,0.

**Etapla 11: 4-nitrobenzoato de rac-(5S,7R)-2-bromo-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo**

A una mezcla de trifenilfosfina (1,25 g, 4,75 mmol), rac-(5S,7S)-2-bromo-5-(3-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,2 g, 3,80 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (790 mg, 4,75 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,77 ml, 4,75 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la solución a 0 °C durante 12 h y se filtró para dar 4-nitrobenzoato de rac-[(5S,7R)-2-bromo-5-(3-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo] bruto (1,6 g, 91 %) como un sólido blanco.

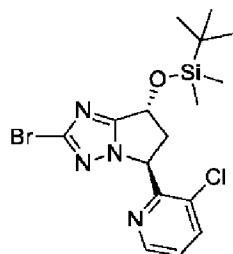
**Etapla 12: rac-(5S,7R)-2-bromo-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

Se agitó una mezcla de carbonato de potasio (713 mg, 5,16 mmol) y 4-nitrobenzoato de rac-[(5S,7R)-2-bromo-5-(3-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo] (1,6 g, 3,44 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml)

a 70 °C durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (10 ml) y se filtró. El producto sólido se lavó con acetonitrilo (5 ml) para dar rac-(5S,7R)-2-bromo-5-(3-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol bruto (800 mg, 74 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R$  = 0,649 min,  $m/z$  = 315,0/317,0  $[M+H]^+$ .

5

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,649 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 315,0 y 317,0.

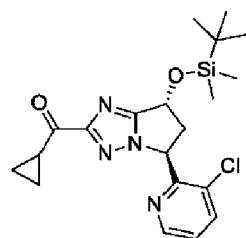


10

**Etapla 13: rac-(5S,7R)-2-bromo-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol**

A una mezcla de rac-(5S,7R)-2-bromo-5-(3-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (350 mg, 1,11 mmol), imidazol (151 mg, 2,22 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (251 mg, 1,66 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar rac-(5S,7R)-2-bromo-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (450 mg, 94 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,43-8,41(m, 1H), 7,73 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,22-6,19 (m, 1H), 5,49-5,46(m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,24-0,19 (m, 6H).

20

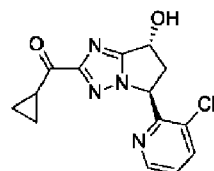


**Etapla 14: rac-((5S,7R)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona**

A una solución de rac-(5S,7R)-2-bromo-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (450 mg, 1,05 mmol) y N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (270 mg, 2,09 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 2,62 ml, 5,23 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar rac-((5S,7R)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona (125 mg, 28 %) como un aceite incoloro. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,41-8,40 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,28-6,25 (m, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 1,06-1,04 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,25 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 6H). CLEM,  $T_R$  = 0,857 min,  $m/z$  = 419,1  $[M+H]^+$ .

40

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,857 min,  $[M+H]^+$  hallado por ESI+ = 419,1.

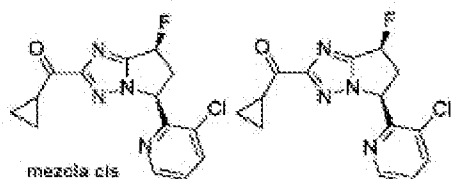


45

**Etapla 15: rac-((5S,7R)-5-(3-cloropiridin-2-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona**

Se agitó una mezcla de rac-((5S,7R)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(3-cloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona (120 mg, 0,29 mmol) y ácido clorhídrico (4,0 M en metanol, 3,60 ml, 14,40 mmol) en metanol (10 ml) a 20 °C durante 1 h y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 7 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 20 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida para dar rac-((5S,7R)-5-(3-cloropiridin-2-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona bruta (52 mg, 60 %) como un sólido amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,567 min,  $m/z$  = 305,0  $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,567 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 305,0.

**Etapla 16: ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona y ciclopropil-[(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una mezcla de rac-((5S,7R)-5-(3-cloropiridin-2-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona (90 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (40 mg, 0,25 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 1 h y, a continuación, se desactivó por adición de agua (5 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (3 x 5 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 32-62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (G03345456) (15,0 mg, 28,7 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,45 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,24-6,03 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,04-2,89 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,780 min,  $m/z$  = 306,9  $[M+H]^+$ .

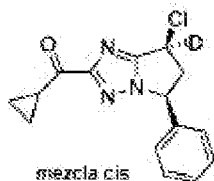
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,780 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 306,9.

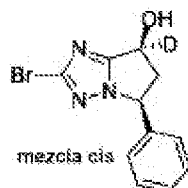
Se separó adicionalmente una mezcla cis por SFC quiral para dar, con asignación arbitraria:

ciclopropil-[(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (G03348054) (pico 1, tiempo de retención = 3,920 min) (5,2 mg, 34 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,14-6,12 (m, 1H), 6,11-6,10 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,617 min,  $m/z$  = 307,0  $[M+H]^+$ .

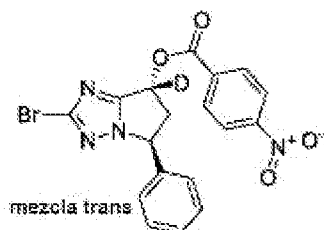
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,617 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 307,0.

Condiciones de SFC: Columna: OJ-H (250 mm x 30 mm, 5  $\mu$ m); Condiciones:  $NH_3 \cdot H_2O$  al 0,1 % en EtOH; comienzo con B al 35 %, final con B al 35 %; caudal (50 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

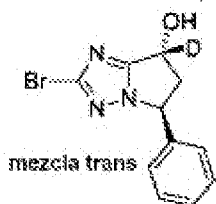
**Procedimiento 96****Ejemplo 119**

**ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona****5 Etapa 1: cis-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

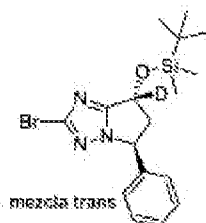
A una solución de 2-bromo-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ona (3,0 g, 10,79 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió borodeuteruro de sodio (1,4 g, 32,36 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (50 ml), ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar cis-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol bruto (3,0 g, 99 %) como un sólido amarillo. CLEM,  $T_R = 0,681$  min,  $m/z = 283,0$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,681 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 283,0.

**Etapa 2: 4-nitrobenzoato de [trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo]**

A una mezcla de ácido 4-nitrobenzoico (1,0 g, 6,24 mmol), trifenilfosfina (1,9 g, 7,21 mmol) y cis-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,4 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 g, 7,21 mmol) gota a gota bajo nitrógeno a 0 °C. Se agitó esta mezcla durante 1,5 h y se filtró. Se lavó el sólido con tetrahidrofurano (10 ml) y éter metil-terc-butílico (10 ml) para dar 4-nitrobenzoato de [trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo] (800 mg, 39 %) como un sólido blanco. CLEM,  $T_R = 0,904$  min,  $m/z = 432,0$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,904 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 432,0.

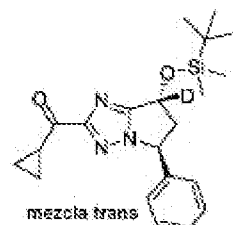
**Etapa 3: trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

Se agitó una mezcla de carbonato de potasio (514 mg, 3,72 mmol) y 4-nitrobenzoato de [trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ilo] (800 mg, 1,86 mmol) en metanol (10 ml)/agua (5 ml) a 25 °C durante 16 h y se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 35 % en éter de petróleo) para dar trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (300 mg, 57 %) como un sólido amarillo tenue. CLEM,  $T_R = 0,689$  min,  $m/z = 281,0$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,689 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 281,0.



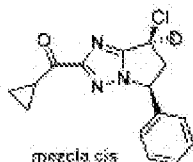
**Etapla 4: [trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano**

A una mezcla de trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (300 mg, 1,07 mmol) e imidazol (145 mg, 2,13 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (241 mg, 1,6 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h y se diluyó con agua (30 ml). Se extrajo la solución con diclorometano (2 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar [trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano (350 mg, 83 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,931 min,  $m/z$  = 397,1  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,931 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 397,1.



**Etapla 5: [trans-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona**

A una solución de N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (457 mg, 3,54 mmol) y [trans-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetilsilano (350 mg, 0,89 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 1,33 ml, 2,66 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar [trans-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona (200 mg, 59 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R$  = 0,935 min,  $m/z$  = 385,3  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,935 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 385,3.

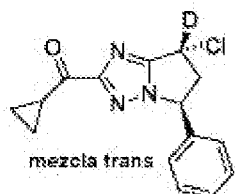


**Etapla 6: ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una mezcla de [trans-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona (200 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,19 ml, 2,6 mmol) y 2 gotas de dimetilformamida. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo primero por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo), a continuación por HPLC-FI (acetonitrilo al 54-84 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-

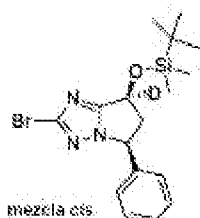
il]metanona (35,0 mg, 23 %) como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,46-7,38 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 1,033$  min,  $m/z = 289,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,033 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 289,1.

#### Procedimiento 97



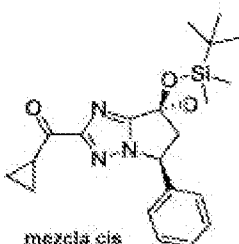
#### Ejemplo 120

ciclopropil-[rac-(5S,7R)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona



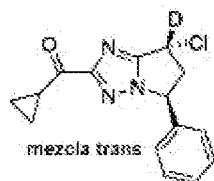
#### Etapas 1: [cis-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano

A una solución de cis-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,5 g, 5,34 mmol) e imidazol (726 mg, 10,67 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (1,2 g, 8,00 mmol). Se agitó la mezcla a 15 °C durante 16 h y se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (2 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar [cis-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano (1,8 g, 85 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R = 1,029$  min,  $m/z = 395,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,029 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 395,1.



#### Etapas 2: [cis-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona

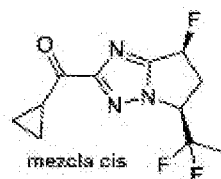
A una solución de N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (1,2 g, 9,10 mmol) y [cis-2-bromo-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano (1,8 g, 4,55 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 6,83 ml, 13,66 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1,5 h y se desactivó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar [cis-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona (450 mg, 26 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R = 1,030$  min,  $m/z = 384,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,030 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 384,2.



**Etapa 3:** **ciclopropil-[rac-(5S,7R)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

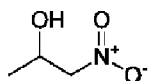
A una mezcla de [cis-7-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropil-metanona (450 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,47 mg, 20,23 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 25 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en sílice (gradiente de disolvente: acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo), a continuación por HPLC-FI (acetonitrilo al 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[rac-(5S,7R)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (110 mg, rendimiento del 32,2 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,74-7,69 (m, 3H), 7,63-7,61 (m, 2H), 6,14 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,033 min,  $m/z$  = 289,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min), tiempo de retención de 1,033 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 289,2.

**Procedimiento 98**



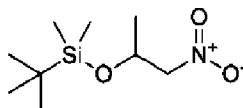
**Ejemplo 122**

**ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**



**Etapa 1: 1-nitropropan-2-ol**

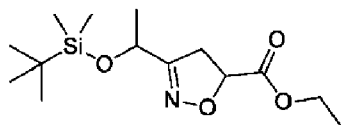
A una solución enfriada (0 °C) de acetaldehído (45,9 ml, 819,13 mmol) y nitrometano (44,4 ml, 819,13 mmol) en hidróxido de sodio (32,8 g, 819,13 mmol) en agua (1000 ml) se le añadió cloruro de hexadeciltrimetilamonio (26,2 g, 81,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 15 °C durante 16 h y se ajustó a pH = 7 por adición de ácido acético. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-nitropropan-2-ol bruto (61,0 g, 71 %) como un aceite marrón claro.



**Etapa 2: terc-butil-dimetil-(1-metil-2-nitro-etoxi)silano**

A una mezcla de imidazol (83,0 g, 1219 mmol) y 1-nitropropan-2-ol (61,0 g, 580,45 mmol) en diclorometano (1,00 l) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (104,9 g, 696,55 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h y se diluyó con agua (200 ml). Se extrajo la solución con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar terc-butildimetil-(1-metil-2-nitroetoxi)silano (115,0 g, 90 %) como un aceite amarillo claro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,53-4,68 (m, 1H), 4,24-4,53 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 3H), 0,87-0,90 (m, 9H), 0,07-0,12 (m, 6H).



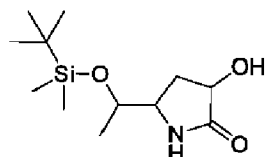
5

### **Etapla 3: 3-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo**

A una mezcla de acrilato de etilo (242,6 ml, 2279,5 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (157,1 ml, 683,84 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5,6 g, 45,59 mmol) en acetonitrilo (1 l) se le añadió terc-butildimetil-(1-metil-2-nitro-etoxi)silano (100,0 g, 455,89 mmol) a 20 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 3-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (40,0 g, 29 %) como aceite marrón. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,89-5,07 (m, 1H), 4,66-4,84 (m, 1H), 4,16-4,33 (m, 2H), 3,21-3,41 (m, 2H), 1,32-1,37 (m, 3H), 1,26-1,30 (m, 3H), 0,86-0,87 (m, 9H), 0,03-0,10 (m, 6H).

10

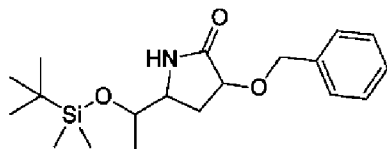
15



### **Etapla 4: 5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona**

Se hidrogenó (50 psi) una mezcla de 3-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (40,0 g, 132,69 mmol) y paladio (10 % sobre carbono, 7,06 g) en etanol (1,0 l) a 40 °C durante 48 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona bruta (37,0 g, 92 %) como un sólido blanco.

20



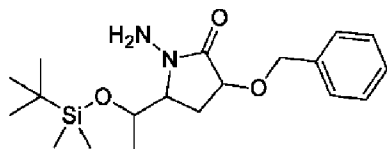
25

### **Etapla 5: 3-benciloxi-5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-2-ona**

A una solución de 5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (31,2 g, 120,27 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (1,94 g, 6,01 mmol), hidróxido de sodio (30 % en agua, 80,2 g, 601,34 mmol) y bromuro de bencilo (30,9 g, 180,4 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 18 h y se enfrió a 25 °C. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 80 % en éter de petróleo) para dar 3-benciloxi-5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-2-ona (22,0 g, 52 %) como aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,957 min,  $m/z$  = 350,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,957 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por  $\text{ESI}^+$  = 350,2.

30

35

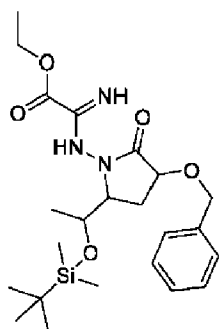


40

### **Etapla 6: 1-amino-3-benciloxi-5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-2-ona**

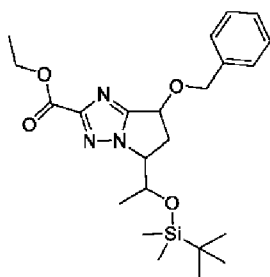
A la solución de 3-benciloxi-5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-2-ona (22,0 g, 62,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 3,78 g, 94,41 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 20 °C durante 30 min, se añadió O-(difenilfosforil)hidroxilamina (19,1 g, 81,82 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 18 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 1-amino-3-benciloxi-5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-2-ona bruta (22,9 g, 99 %) como un aceite marrón.

45



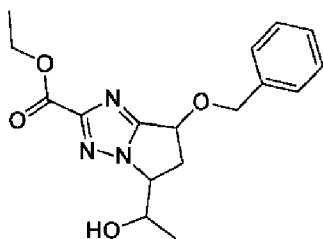
**Etapa 7: 2-((3-(benziloxi)-5-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-oxopirrolidin-1-il)amino)-2-iminoacetato de etilo**

Se agitó una mezcla de 1-amino-3-benciloxi-5-[1-(terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-2-ona (22,0 g, 60,4 mmol) y 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (20,3 ml, 150,9 mmol) en etanol (220 ml) a 90 °C durante 33 h y se concentró bajo presión reducida para dar 2-((3-(benziloxi)-5-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-oxopirrolidin-1-il)amino)-2-iminoacetato de etilo bruto (27,9 g, 99 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 0,840$  min,  $m/z = 365,3$   $[M+15]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,840 min,  $[M+15]$  hallado por ESI+ = 365,3.



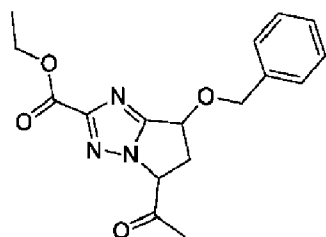
**Etapa 8: 7-benciloxi-5-[1-(terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de 2-[[3-benciloxi-5-[1-(terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]amino]-2-imino-acetato de etilo (27,0 g, 58,2 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (13,3 g, 69,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 7-benciloxi-5-[1-(terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (11,2 g, 43 %) como un aceite amarillo. CLEM,  $T_R = 1,029$  min,  $m/z = 446,3$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 1,029 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 446,3.



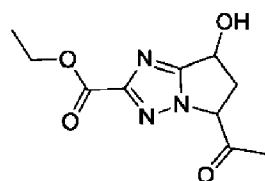
**Etapa 9: 7-benciloxi-5-(1-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de 7-benciloxi-5-[1-(terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (5,1 g, 11,44 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 34,33 ml, 34,33 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h y se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 15 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar 7-benciloxi-5-(1-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo bruto (3,8 g, 100 %) como aceite marrón.



**Etapla 10: 5-acetil-7-benciloxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- 5 A una solución enfriada (0 °C) de 7-benciloxi-5-(1-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (3,8 g, 11,44 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (3,8 g, 45,75 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (9,7 g, 22,87 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y se filtró. Se diluyó el filtrado con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,5) para dar 5-acetil-7-benciloxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 40 %) como aceite marrón claro. CLEM,  $T_R$  = 0,655 min,  $m/z$  = 330,2  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,655 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 330,2.

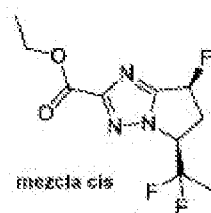


15

**Etapla 11: 5-acetil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- 20 Se calentó una mezcla de 5-acetil-7-benciloxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,6 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 ml) a 120 °C durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (metanol al 5 % y acetato de etilo al 45 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,2) para dar 5-acetil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (350 mg, 32 %) como aceite marrón claro. CLEM,  $T_R$  = 1,029 min,  $m/z$  = 446,3  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,278 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 240,2.

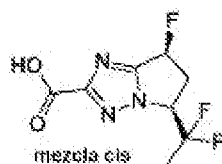
25



**Etapla 12: cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo**

- 30 Se agitó una mezcla de 5-acetil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (350 mg, 1,46 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (5,0 ml, 1,46 mmol) en diclorometano (10 ml) a 10 °C durante 2 h y se desactivó por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado enfriado con hielo (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,4) para dar cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (37 mg, 10 %) como un aceite incoloro. CLEM,  $T_R$  = 0,694 min,  $m/z$  = 264,1  $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,694 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 264,1.

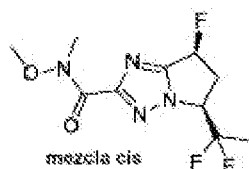
35



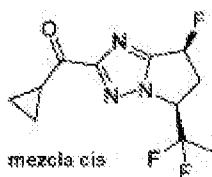
40

**Etapla 13: ácido cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico**

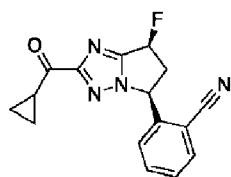
Se agitó una mezcla de cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (27 mg, 0,10 mmol), hidróxido de litio monohidrato (22 mg, 0,51 mmol) en metanol (0,7 ml)/agua (0,7 ml)/tetrahidrofurano (0,7 ml) a 10 °C durante 2 h y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua con hielo (2 ml) y se ajustó a pH = 4 por adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M). Se concentró la mezcla a sequedad bajo presión reducida para dar ácido cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico bruto con sal de cloruro de litio (28 mg, 98 %).

**Etapla 14: cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxílico (28 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (23 mg, 0,24 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (48 mg, 0,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a 20 °C durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo,  $R_f$  = 0,3) para dar cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (15 mg, 45 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,05-5,73 (m, 1H), 4,62 (s an., 1H), 3,86-3,82 (m, 3H), 3,54-3,21 (m, 5H), 3,14-2,99 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 3H).

**Etapla 15: ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona**

A una solución enfriada (0 °C) de cis-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (10 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,5 ml, 0,25 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se desactivó la mezcla por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (0,5 ml) y se concentró bajo presión reducida. Se volvió a disolver el residuo en diclorometano (50 ml), se filtró para eliminar el sólido y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (acetonitrilo al 36-66 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (2,2 mg, 23 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,00-5,84 (m, 1H), 4,75-4,55 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,18-2,99 (m, 2H), 1,86 (t,  $J$  = 19,2 Hz, 3H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 1,029 min,  $m/z$  = 446,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min), tiempo de retención de 0,828 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 259,9.

**Procedimiento 99**

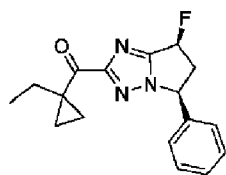
Example 124

**2-[(5S,7S)-2-(ciclopropanocarbonil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-il]benzonitrilo**

Se agitó una mezcla de [(5S,7S)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-ciclopropilmetanona (40 mg, 0,13 mmol), hexacianoferrato(II) de potasio trihidrato (28 mg, 0,07 mmol), acetato de potasio (2 mg, 0,02 mmol), t-BuXPhos-Phos paladio(II)-mesilato de bifenil-2-amina (10 mg, 0,01 mmol) y 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (6 mg, 0,01 mmol) en agua (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) a 100 °C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtro la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-FI (40-70/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  al 0,04 % +  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM en agua) para dar 2-[(5S,7S)-2-(ciclopropanocarbonil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-il]benzonitrilo (6,1 mg, 16 %) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79-7,76 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,01 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,15-6,12 (m, 0,5H), 6,00-5,98 (m, 1,5H), 3,90-3,74 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,915 min,  $m/z$  = 397,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

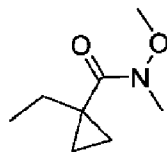
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min), tiempo de retención de 0,915 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 397,2.

#### Procedimiento 100



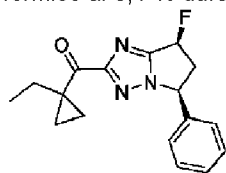
#### Ejemplo 125

##### (1-etilciclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona



#### Etapa 1: 1-etil-N-metoxi-N-metilciclopropano-1-carboxamida

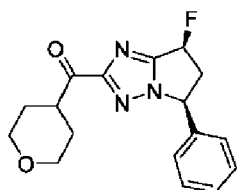
Preparado a partir de ácido 1-etilciclopropanocarboxílico usando el procedimiento 5. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de isopropilo al 0-100 %/heptano) para dar 1-etil-N-metoxi-N-metilciclopropano-1-carboxamida (435 mg, rendimiento del 63 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  3,71 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,60 (q,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 0,97 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 2H), 0,96 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H), 0,59-0,52 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 0,92 min,  $m/z$  = 157,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,92 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 157,9.



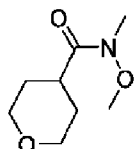
#### Etapa 2: (1-etilciclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

Preparado a partir de 1-etil-N-metoxi-N-metilciclopropano-1-carboxamida usando el procedimiento 2. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 30-70 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar (1-etilciclopropil)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (134 mg, rendimiento del 72 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,46-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,20 (ddd,  $J$  = 56,5, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,69 (ddd,  $J$  = 8,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 3,72 (dddd,  $J$  = 26,1, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,68 (dddd,  $J$  = 26,6, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,73 (qd,  $J$  = 7,2, 1,7 Hz, 2H), 1,58 (dq,  $J$  = 4,4, 1,7, 1,2 Hz, 2H), 0,93 (q,  $J$  = 3,2, 2,6 Hz, 2H), 0,86 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H). CLEM,  $T_R$  = 5,29 min,  $m/z$  = 300,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 5,29 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 300,1.

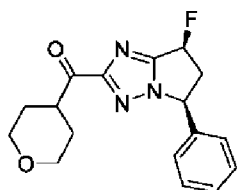
#### Procedimiento 101

**Ejemplo 126**

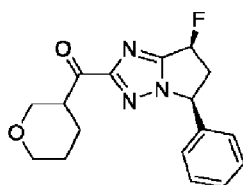
5 **((5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidro-2H-pirano-4-il)metanona**

**Etapa 1: N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida**

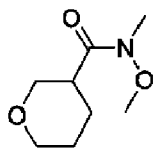
10 Preparado a partir de ácido tetrahidropirano-4-carboxílico usando el procedimiento 5. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de isopropilo al 0-100 %/heptano) para dar N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida (721 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,08-3,95 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (td, J = 11,8, 2,3 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,91 (tt, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 0,70 min, m/z = 173,9 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,70 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 173,9.

**Etapa 2: ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona**

25 Preparado a partir de N-metoxi-N-metiltetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida usando el procedimiento 2. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % en agua, 10 min) para dar ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (167 mg, rendimiento del 85 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,23 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,9, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (ddt, J = 11,0, 4,6, 2,4 Hz, 2H), 3,74 (dddd, J = 26,1, 15,5, 8,6, 7,2 Hz, 1H), 3,60 (tt, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,42 (tdd, J = 11,4, 3,6, 2,2 Hz, 2H), 2,70 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,76 (tdt, J = 10,8, 4,5, 2,2 Hz, 2H), 1,58 (dtdd, J = 13,3, 11,7, 8,8, 4,5 Hz, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 4,22 min, m/z = 316,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,22 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 316,1.

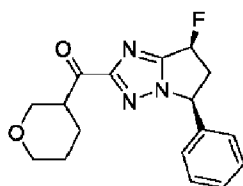
**Procedimiento 102****Ejemplo 127**

40 **((5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanona**



### Etapa 1: *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2*H*-pirano-3-carboxamida

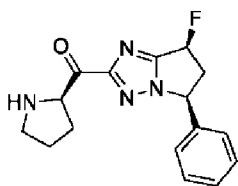
- 5 Preparado a partir de ácido tetrahidropirano-3-carboxílico usando el procedimiento 5. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de isopropilo al 0-100 %/heptano) para dar *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2*H*-pirano-3-carboxamida (697 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  4,03-3,96 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (t,  $J$  = 10,9 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,07-2,94 (m, 1H), 1,94 (dtd,  $J$  = 11,1, 3,7, 1,9 Hz, 1H), 1,86-1,61 (m, 3H). CLEM,  $T_R$  = 0,73 min,  $m/z$  = 173,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,73 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 173,9.



- 15 **Etapa 2:** ((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanona

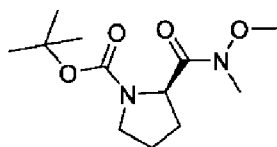
- Preparado a partir de *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2*H*-pirano-3-carboxamida usando el procedimiento 2. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,1 % en agua, 10 min) para dar ((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanona (169 mg, rendimiento del 86 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,49-7,34 (m, 3H), 7,25 (dt,  $J$  = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 6,23 (dddd,  $J$  = 56,4, 7,2, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd,  $J$  = 8,8, 6,4, 3,0 Hz, 1H), 4,01 (tdd,  $J$  = 10,5, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 3,84-3,65 (m, 2H), 3,57 (tdd,  $J$  = 9,8, 3,8, 1,9 Hz, 1H), 3,45 (ddd,  $J$  = 10,9, 9,5, 2,6 Hz, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,78-1,47 (m, 3H). CLEM,  $T_R$  = 4,42 min,  $m/z$  = 316,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,42 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 316,1.

### Procedimiento 103



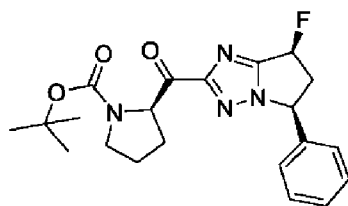
### Ejemplo 128

#### (5*S*,7*S*)-2-(*D*prolil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2*b*][1,2,4]triazol



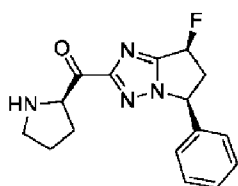
### Etapa 1: (*R*)-2-(metoxi(metil)carbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 Preparado a partir de *N*-Boc-*D*-prolina usando el procedimiento 1 (1,23 g, rendimiento cuantitativo). Se usó el producto sin purificación. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  4,65 (ddd,  $J$  = 42,4, 8,5, 3,5 Hz, 1H), 3,74 (d,  $J$  = 25,4 Hz, 3H), 3,57 (dddd,  $J$  = 15,0, 10,5, 7,8, 5,0 Hz, 1H), 3,44 (ddt,  $J$  = 28,9, 10,3, 6,9 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,27-2,08 (m, 1H), 2,08-1,74 (m, 3H), 1,43 (d,  $J$  = 17,9 Hz, 9H). CLEM,  $T_R$  = 1,03 min,  $m/z$  = 158,9  $[(\text{M}-\text{Boc})+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 5 al 100 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 1,03 min,  $[(\text{M}-\text{Boc})+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 158,9.



**Etapla 2: (R)-2-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

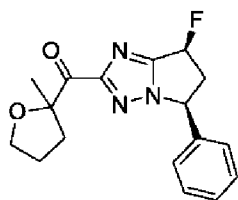
Preparado a partir de (R)-2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando el procedimiento 3. Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R = 1,30$  min,  $m/z = 300,9$  [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 100 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 1,30 min, [(M-Boc)+H] hallado por ESI+ = 300,9.



**Etapla 3: (5S,7S)-2-(D-prolil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol**

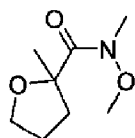
Se disolvió (R)-2-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo en diclorometano (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por SFC (metanol al 5-60 %/dióxido de carbono, columna de piridilamida, 12 min) para dar (5S,7S)-2-(D-prolil)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (3,7 mg, rendimiento del 3 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,48-7,29 (m, 3H), 7,23 (ddt, *J* = 11,8, 6,1, 1,6 Hz, 2H), 6,35-5,99 (m, 1H), 5,82-5,52 (m, 1H), 4,37-3,89 (m, 1H), 3,88-3,45 (m, 1H), 3,12-2,51 (m, 3H), 2,40-0,29 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 0,88$  min,  $m/z = 300,9$  [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,88 min, [M+H] hallado por ESI+ = 300,9.

**Procedimiento 104**



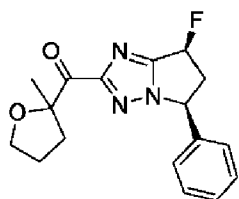
**Ejemplo 129**

**((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metanona**



**Etapla 1: N-metoxi-N,2-dimetiltetrahidrofurano-2-carboxamida**

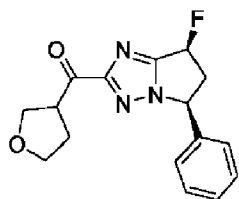
Preparado a partir de ácido 2-metiltetrahidrofurano-2-carboxílico usando el procedimiento 2 (76 mg, rendimiento del 38 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R = 0,82$  min,  $m/z = 174,0$  [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,82 min, [M+H] hallado por ESI+ = 174,0.



**Etapla 2: ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metanona**

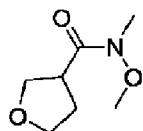
Preparado a partir de *N*-metoxi-*N*,2-dimetiltetrahidrofurano-2-carboxamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metanona (24 mg, rendimiento del 17 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,48-7,35 (m, 3H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,23 (ddt,  $J$  = 56,5, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 5,72 (ddt,  $J$  = 8,9, 6,3, 2,8 Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,71 (dddd,  $J$  = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,53 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 3H). CLEM,  $T_R$  = 4,66 min,  $m/z$  = 316,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,66 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 316,1.

**Procedimiento 105**



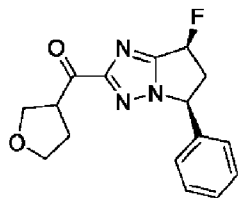
**Ejemplo 130**

**((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona**



**Etapla 1: *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidrofurano-3-carboxamida**

Preparado a partir de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico usando el procedimiento 3 (97 mg, rendimiento del 47 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R$  = 0,80 min,  $m/z$  = 160,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,80 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 160,0.

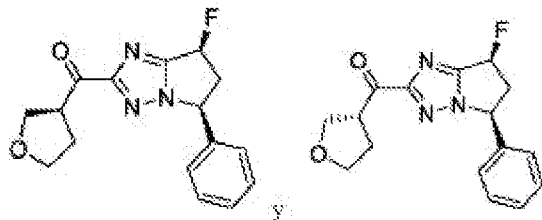


**Etapla 2: ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona**

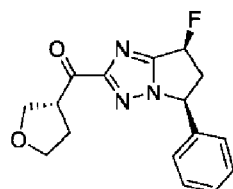
Preparado a partir de *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidrofurano-3-carboxamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar la mezcla diastereomérica de ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona (49 mg, rendimiento del 37 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd,  $J$  = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd,  $J$  = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt,  $J$  = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd,  $J$  = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). CLEM,  $T_R$  = 4,33 min,  $m/z$  = 302,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,33 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 302,2.

## Procedimiento 106

## Ejemplos 131 y 132

**((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)((S)-tetrahidrofuran-3-il)metanona**

Se purificó la mezcla diastereomérica de ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)((tetrahidrofuran-3-il)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 1,241 min) para dar, con asignación arbitraria, ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)((S)-tetrahidrofuran-3-il)metanona (15 mg, rendimiento del 11 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd,  $J = 56,2, 7,1, 1,9$  Hz, 1H), 5,74 (ddd,  $J = 9,2, 6,6, 3,1$  Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt,  $J = 11,3, 8,4$  Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd,  $J = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9$  Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 4,33$  min,  $m/z = 302,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,33 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 302,2.

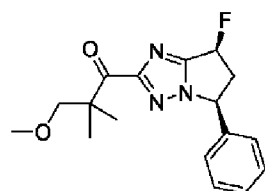
**((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)((R)-tetrahidrofuran-3-il)metanona**

Se purificó la mezcla diastereomérica de ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)((tetrahidrofuran-3-il)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 1,627 min) para dar, con asignación arbitraria, ((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)((R)-tetrahidrofuran-3-il)metanona (23 mg, rendimiento del 17 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd,  $J = 56,2, 7,1, 1,9$  Hz, 1H), 5,74 (ddd,  $J = 9,2, 6,6, 3,1$  Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt,  $J = 11,3, 8,4$  Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd,  $J = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9$  Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). CLEM,  $T_R = 4,33$  min,  $m/z = 302,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,33 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 302,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IA (150 mm x 21,2 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); Condiciones:  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,1 % en MeOH; comienzo con B al 10 %, final con B al 10 %; caudal (70 ml/min), temperatura de columna 40  $^\circ\text{C}$ .

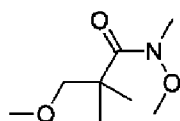
Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IA (150 mm x 21,2 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); Condiciones:  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,1 % en MeOH; comienzo con B al 10 %, final con B al 10 %; caudal (70 ml/min), temperatura de columna 40  $^\circ\text{C}$ .

## Procedimiento 107



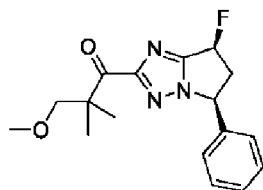
## Ejemplo 133

**1-((5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona**



#### Etapa 1: *N*,3-dimetoxi-*N*,2,2-trimetilpropanamida

- 5 Preparado a partir de ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico usando el procedimiento 2 (184 mg, rendimiento del 46 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R = 0,93$  min,  $m/z = 176,0$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,93 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 176,0.



10

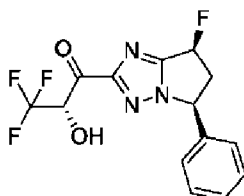
#### Etapa 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona

- 15 Preparado a partir de *N*,3-dimetoxi-*N*,2,2-trimetilpropanamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar 1-((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona (16 mg, rendimiento del 18 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,48-7,34 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,23 (ddd,  $J = 56,5, 7,1, 1,9$  Hz, 1H), 5,74 (ddd,  $J = 8,9, 6,5, 2,9$  Hz, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,71 (dddd,  $J = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9$  Hz, 1H), 1,25 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H). CLEM,  $T_R = 5,44$  min,  $m/z = 318,2$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 5,44 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 318,2.

20

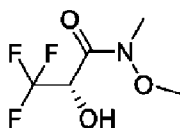
#### Procedimiento 108

25



#### Ejemplo 134

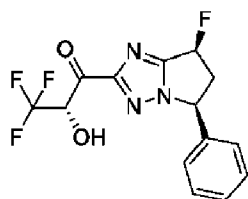
- 30 (*S*)-3,3,3-trifluoro-1-((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)-2-hidroxiopropan-1-ona



- 35 Etapa 1: (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*N*-metoxi-*N*-metilpropanamida

- Preparado a partir de ácido (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoico usando el procedimiento 2 (52 mg, rendimiento del 13 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R = 0,72$  min,  $m/z = 187,9$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,72 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 187,9.

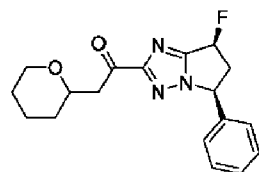
40



**Etapla 2: (S)-3,3,3-trifluoro-1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-hidroxiopropan-1-ona**

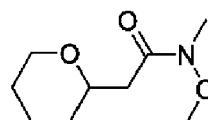
Preparado a partir de (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilpropanamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar, con asignación arbitraria, (S)-3,3,3-trifluoro-1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (7,5 mg, rendimiento del 9 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,42 (dddd,  $J = 9,2, 7,4, 6,3, 3,3$  Hz, 3H), 7,26 (td,  $J = 8,3, 7,8, 1,6$  Hz, 2H), 6,27 (dddd,  $J = 56,3, 7,3, 3,5, 2,0$  Hz, 1H), 5,77 (ddd,  $J = 9,0, 6,3, 3,1$  Hz, 1H), 5,62 (dd,  $J = 10,2, 4,0$  Hz, 1H), 3,77 (dddd,  $J = 25,7, 15,5, 8,5, 7,2$  Hz, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 4,82$  min,  $m/z = 330,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,82 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por  $\text{ESI}^+ = 330,1$ .

**Procedimiento 109**



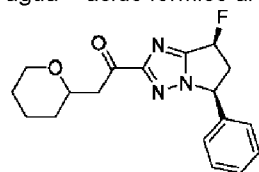
**Ejemplo 135**

**1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etan-1-ona**



**Etapla 1: N-metoxi-N-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)acetamida**

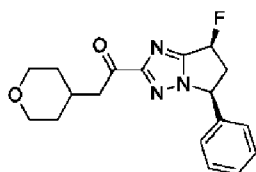
Preparado a partir de ácido 2-tetrahidropiran-2-ilacético usando el procedimiento 2 (200 mg, rendimiento del 77 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R = 0,84$  min,  $m/z = 188,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,84 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por  $\text{ESI}^+ = 188,0$ .



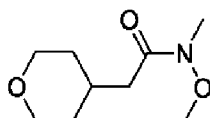
**Etapla 2: 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etan-1-ona**

Preparado a partir de N-metoxi-N-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)acetamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 5-85 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etan-1-ona (2,5 mg, rendimiento del 3 %). CLEM,  $T_R = 4,94$  min,  $m/z = 330,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,94 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por  $\text{ESI}^+ = 330,2$ .

**Procedimiento 110**

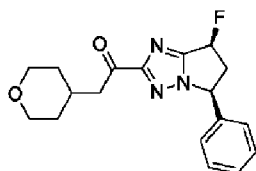
**Ejemplo 136**

- 5 **1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona**



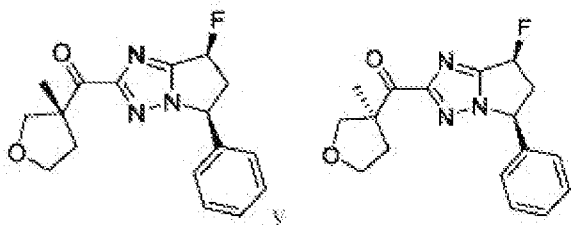
10 **Etapla 1: N-metoxi-N-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida**

Preparado a partir de ácido 2-tetrahidropiran-4-ilacético usando el procedimiento 2 (154 mg, rendimiento del 59 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R = 0,78$  min,  $m/z = 188,0$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,78 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 188,0.

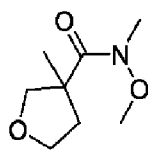


20 **Etapla 2: 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona**

Preparado a partir de N-metoxi-N-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ona (46 mg, rendimiento del 52 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,46-7,34 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,22 (ddd,  $J = 56,4, 7,2, 1,9$  Hz, 1H), 5,71 (ddd,  $J = 8,5, 6,5, 3,1$  Hz, 1H), 3,84-3,63 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,94 (dd,  $J = 6,8, 2,1$  Hz, 2H), 2,71 (dddd,  $J = 26,7, 15,2, 3,2, 2,0$  Hz, 1H), 2,10 (ttt,  $J = 11,0, 7,1, 3,9$  Hz, 1H), 1,55 (ddd,  $J = 12,9, 4,2, 2,0$  Hz, 2H), 1,23 (qd,  $J = 12,4, 4,4$  Hz, 2H), 0,87-0,65 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 2,51$  min,  $m/z = 330,2$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 2,51 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 330,2.

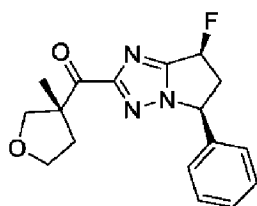
**Procedimiento 111****Ejemplos 137 y 138**

35 **((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il)((R)-3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanona** y **((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-il)((S)-3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanona**



### Etapa 1: *N*-metoxi-*N*,3-dimetiltetrahidrofurano-3-carboxamida

- 5 Preparado a partir de ácido 3-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico usando el procedimiento 2 (386 mg, rendimiento del 58 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R = 0,89$  min,  $m/z = 173,9$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,89 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 173,9.



### **((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl)((R)-3-metiltetrahidrofuran-3-yl)metanona**

- 15 Preparado a partir de *N*-metoxi-*N*,3-dimetiltetrahidrofurano-3-carboxamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar la mezcla diastereomérica de ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl)((3-metiltetrahidrofuran-3-yl)metanona (31 mg, rendimiento del 28 %). Se purificó la mezcla diastereomérica de ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl)((3-metiltetrahidrofuran-3-yl)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 0,785 min) para dar, con asignación arbitraria, ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl)((R)-3-metiltetrahidrofuran-3-yl)metanona (11 mg, 10 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,46-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd,  $J = 56,4, 7,1, 2,0$  Hz, 1H), 5,73 (ddd,  $J = 8,9, 6,4, 3,1$  Hz, 1H), 4,18 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 3,84-3,66 (m, 3H), 3,64 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 2,71 (dddd,  $J = 26,6, 15,2, 3,1, 2,0$  Hz, 1H), 2,56 (ddd,  $J = 12,6, 8,2, 6,8$  Hz, 1H), 1,85 (ddd,  $J = 13,0, 7,6, 5,6$  Hz, 1H), 1,48 (s, 3H). CLEM,  $T_R = 4,68$  min,  $m/z = 316,2$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,68 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 316,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IA (150 mm x 21,2 mm, 5  $\mu$ m); Condiciones:  $NH_4OH$  al 0,1 % en MeOH; comienzo con B al 20 %, final con B al 20 %; caudal (70 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

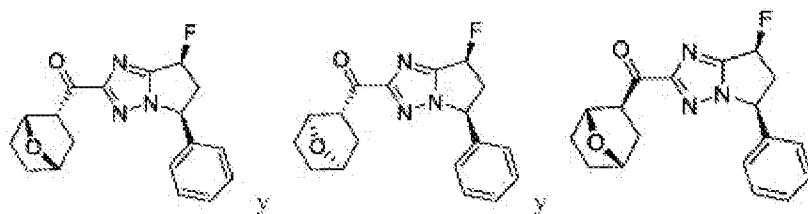
### **((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl)((S)-3-metiltetrahidrofuran-3-yl)metanona**

- 35 Se purificó la mezcla diastereomérica de ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl)((3-metiltetrahidrofuran-3-yl)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 0,966 min) para dar, con asignación arbitraria, ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl)((S)-3-metiltetrahidrofuran-3-yl)metanona (12 mg, rendimiento del 11 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,47-7,34 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd,  $J = 56,3, 7,1, 1,9$  Hz, 1H), 5,73 (ddd,  $J = 8,9, 6,5, 3,1$  Hz, 1H), 4,21 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 3,83-3,64 (m, 3H), 3,67 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 2,71 (dddd,  $J = 26,6, 15,2, 3,1, 2,0$  Hz, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,82 (ddd,  $J = 12,6, 7,6, 5,7$  Hz, 1H), 1,47 (s, 3H). CLEM,  $T_R = 4,68$  min,  $m/z = 316,2$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,68 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 316,2.

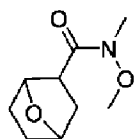
Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IA (150 mm x 21,2 mm, 5  $\mu$ m); Condiciones:  $NH_4OH$  al 0,1 % en MeOH; comienzo con B al 25 %, final con B al 25 %; caudal (70 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

### Procedimiento 112

#### Ejemplos 139, 140 y 141

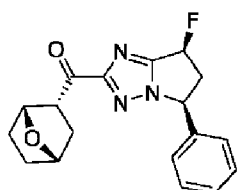


5 ((1R,2R,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b)[1,2,4]triazol-2-il)metanona y ((1S,2R,4R)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b)[1,2,4]triazol-2-il)metanona y ((1R,2S,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b)[1,2,4]triazol-2-il)metanona



#### 10 Etapa 1: N-metoxi-N-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida

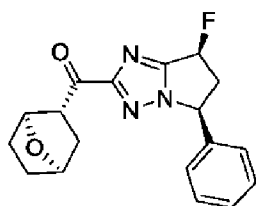
Preparado a partir de ácido 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico usando el procedimiento 2 (184 mg, rendimiento del 70 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R = 0,76$  min,  $m/z = 185,8$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,76 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 185,8.



#### 20 Etapa 2: ((1R,2R,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b)[1,2,4]triazol-2-il)metanona

Preparado a partir de N-metoxi-N-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar la mezcla diastereomérica de (7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b)[1,2,4]triazol-2-il)metanona (41 mg, rendimiento del 31 %). Se purificó la mezcla diastereoisómera de (7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b)[1,2,4]triazol-2-il)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 0,442 min) para dar, con asignación arbitraria, ((1R,2R,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b)[1,2,4]triazol-2-il)metanona (3 mg, rendimiento del 2 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,47-7,35 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,25 (ddd,  $J = 56,4$ , 7,2, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (ddd,  $J = 9,1$ , 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,91 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 4,59 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,75 (dddd,  $J = 25,8$ , 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,72 (dddd,  $J = 26,7$ , 15,1, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,00 (dd,  $J = 11,9$ , 4,6 Hz, 1H), 1,75 (dddd,  $J = 12,0$ , 10,9, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 4,61$  min,  $m/z = 328,2$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,61 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 328,2.

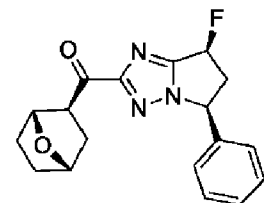
Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IA (150 mm x 21,2 mm, 5  $\mu$ m); Condiciones:  $NH_4OH$  al 0,1 % en MeOH; comienzo con B al 25 %, final con B al 25 %; caudal (70 ml/min), temperatura de columna 40 °C.



40 ((1S,2R,4R)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b)[1,2,4]triazol-2-il)metanona

Se purificó la mezcla diastereoisómera de (7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 0,523 min) para dar, con asignación arbitraria,

((1*S*,2*R*,4*R*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)metanona (3 mg, rendimiento del 2 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7,43-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,03 (ddd,  $J$  = 55,8, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 5,50 (ddd,  $J$  = 8,8, 6,2, 2,8 Hz, 1H), 4,83 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 4,70 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 3,77-3,51 (m, 2H), 2,95 (dddd,  $J$  = 25,0, 15,4, 2,8, 1,7 Hz, 1H), 2,32 (dtd,  $J$  = 12,2, 5,0, 2,1 Hz, 1H), 1,90-1,63 (m, 5H). CLEM,  $T_R$  = 4,54 min,  $m/z$  = 328,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,54 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 328,2.



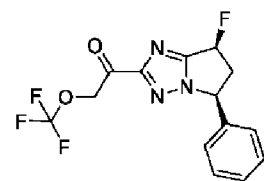
**((1*R*,2*S*,4*S*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

Se purificó la mezcla diastereoisómera de (7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 1,220 min) para dar, con asignación arbitraria,

((1*R*,2*S*,4*S*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)metanona (21 mg, rendimiento del 16 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,47-7,35 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,23 (ddd,  $J$  = 56,3, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd,  $J$  = 8,9, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 4,94 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 4,59 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,75 (dddd,  $J$  = 26,1, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,72 (dddd,  $J$  = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,99 (dd,  $J$  = 12,0, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dddd,  $J$  = 11,9, 10,8, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,59 (ddt,  $J$  = 12,8, 8,5, 4,8 Hz, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 1H). CLEM,  $T_R$  = 4,61 min,  $m/z$  = 328,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,61 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 328,2.

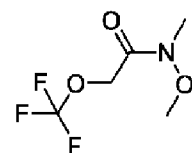
Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak IA (150 mm x 21,2 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); Condiciones:  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,1 % en MeOH; comienzo con B al 25 %, final con B al 25 %; caudal (70 ml/min), temperatura de columna 40  $^\circ\text{C}$ .

**Procedimiento 113**



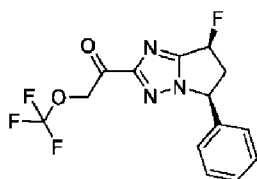
**Ejemplo 142**

**1-((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)-2-(trifluorometoxi)etan-1-ona**



**Etapas 1: *N*-metoxi-*N*-metil-2-(trifluorometoxi)acetamida**

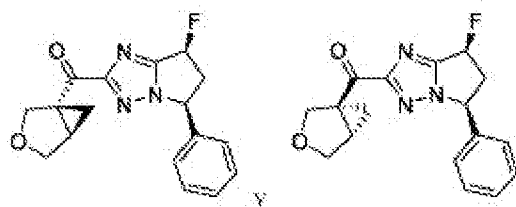
Preparado a partir de ácido 2-(trifluorometoxi)acético usando el procedimiento 2 (129 mg, rendimiento del 20 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R$  = 0,88 min,  $m/z$  = 187,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,88 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 187,8.



**Etapla 2: 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-(trifluorometoxi)etan-1-ona**

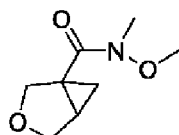
Preparado a partir de *N*-metoxi-*N*-metil-2-(trifluorometoxi)acetamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar 1-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-(trifluorometoxi)etan-1-ona (2 mg, rendimiento del 2 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,47-7,36 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,26 (ddd,  $J$  = 56,2, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,75 (ddd,  $J$  = 8,8, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 5,50 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 2H), 3,84-3,63 (m, 1H), 2,74 (dddd,  $J$  = 26,8, 15,3, 3,2, 1,9 Hz, 1H). CLEM,  $T_R$  = 5,39 min,  $m/z$  = 330,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 5,39 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 330,1.

**Procedimiento 114**



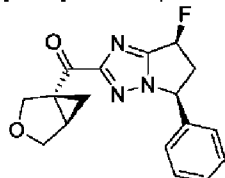
**Ejemplos 143 y 144**

**((1R,5R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona y ((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**



**Etapla 1: *N*-metoxi-*N*-metil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxamida**

Preparado a partir de ácido 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico usando el procedimiento 3 (150 mg, rendimiento del 56 %). Se usó el producto sin purificación. CLEM,  $T_R$  = 0,72 min,  $m/z$  = 171,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,6 min), tiempo de retención de 0,72 min,  $[\text{M}+\text{H}]$  hallado por ESI+ = 171,9.



**Etapla 2: ((1R,5R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

Preparado a partir de *N*-metoxi-*N*-metil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxamida usando el procedimiento 3. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC-FI (acetonitrilo al 20-60 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua, 10 min) para dar la mezcla diastereomérica de (3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (30 mg, rendimiento del 27 %). Se purificó la mezcla diastereoisómera de (3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 0,736 min) para dar, con asignación arbitraria, ((1R,5R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (28 mg, rendimiento del 25 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,48-7,33 (m, 3H), 7,24 (dt,  $J$  = 7,8, 1,5 Hz, 2H), 6,22 (dddd,  $J$  = 56,4, 7,2, 3,5,

1,9 Hz, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,00 (dd,  $J = 8,7, 1,7$  Hz, 1H), 3,81-3,64 (m, 3H), 2,83-2,61 (m, 2H), 1,84 (td,  $J = 8,3, 3,9$  Hz, 1H), 1,13 (dd,  $J = 5,7, 4,0$  Hz, 1H). CLEM,  $T_R = 4,58$  min,  $m/z = 314,1$   $[M+H]^+$ .

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,58 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 314,1.

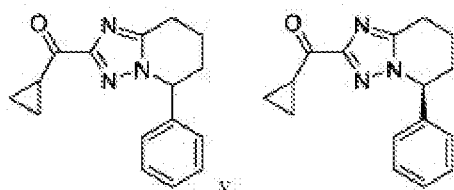
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OX (50 mm x 4,6 mm, 3  $\mu$ m); Condiciones:  $NH_4OH$  al 0,1 % en MeOH; comienzo con B al 25 %, final con B al 25 %; caudal (4 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

**((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

Se purificó la mezcla diastereoisómera de (3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona por SFC quiral (tiempo de retención = 0,914 min) para dar, con asignación arbitraria, ((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (0,5 mg, rendimiento del 0,05 %). CLEM,  $T_R = 4,58$  min,  $m/z = 314,2$   $[M+H]^+$ . CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7 min), tiempo de retención de 4,58 min,  $[M+H]$  hallado por ESI+ = 314,2.

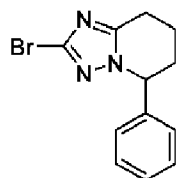
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OX (50 mm x 4,6 mm, 3  $\mu$ m); Condiciones:  $NH_4OH$  al 0,1 % en MeOH; comienzo con B al 25 %, final con B al 25 %; caudal (4 ml/min), temperatura de columna 40 °C.

**Procedimiento 115**



**Ejemplos 145 y 146**

**ciclopropil(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona y (S)-ciclopropil(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona**



**Etapas 1: 2-bromo-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

Se hizo burbujear hidrógeno a través de una solución de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,90 g, 4,28 mmol) y óxido de platino(IV) (97,2 mg, 0,428 mmol) en ácido acético (43 ml). Después de 5 min, se retiró la aguja de la solución y se dejó la reacción en agitación bajo atmósfera de hidrógeno durante 48 h (~50 % de conversión). Se filtró la reacción a través de una almohadilla de Celite usando metanol. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de bromuro de cobre(II) (1,72 g, 7,61 mmol) y nitrito de terc-butilo (0,750 ml, 5,71 mmol) en acetonitrilo (7,6 ml) a 60 °C se le añadió 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina bruta (0,80 g, 3,81 mmol). A continuación, se calentó la reacción a 75 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., se añadió HCl 1 M. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 50 % en heptano) para dar 2-bromo-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,354 g, 1,27 mmol, rendimiento del 33 %). CLEM,  $T_R = 1,15$  min,  $m/z = 277,8$   $[M+H]^+$ .

**Etapas 2: ciclopropil(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona y (S)-ciclopropil(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona**

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 0,27 ml, 0,540 mmol) a una solución de 2-bromo-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (50 mg, 0,180 mmol) y N-metoxi-N-

metilciclopropanocarboxamida (71 mg, 0,54 mmol) en THF (1,8 ml) a 0 °C durante 15 min. Después de 1 h, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por CCF preparativa (acetato de isopropilo al 100 %) para dar ciclopropil-(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona (20,9 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 44 %). Se purificó adicionalmente el material bruto por SFC preparativa para proporcionar, con asignación arbitraria, (S)-ciclopropil(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona.

**ciclopropil-(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona:**

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,41-7,27 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,62 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 3,12-2,83 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 4,37$  min,  $m/z = 268,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

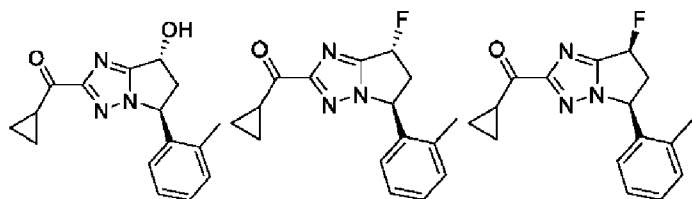
**(S)-ciclopropil(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona:**

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,42-7,23 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,62 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,05-0,93 (m, 4H), CLEM  $T_R = 4,39$  min,  $m/z = 268,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Información de SFC prep.: Columna: Chiralcel OJ  $5\ \mu\text{m}$  (250 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol (B), programa de elución isocrática: B al 15 %; caudal: 70 ml/min, temperatura de columna: 30 °C, longitud de onda: 220 nm.

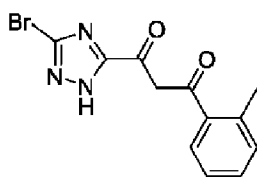
**Procedimiento 116**

**Ejemplos 147, 148 y 149**



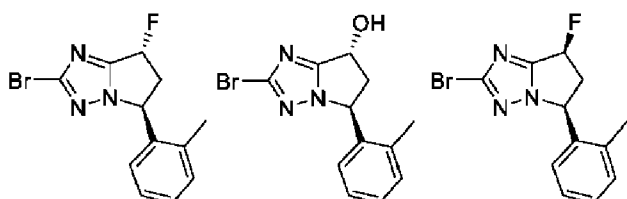
ciclopropil-((5S,7R)-7-hidroxi-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona  
 ciclopropil-[rac-(5S,7R)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona  
 ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona

y  
y



**Etapas 1: 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(o-tolil)propano-1,3-diona**

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 26 ml, 26 mmol) a una solución de 1-(o-tolil)etanona (1,9 ml, 15 mmol) y 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (2,0 g, 9,7 mmol) en THF (32 ml) a -78 °C. Después, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 1 h. Se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se añadió una solución de ácido cítrico al 5 % (100 ml) y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 80 % en heptano) para dar 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(o-tolil)propano-1,3-diona (2,03 g, 6,59 mmol, rendimiento del 68 %). CLEM,  $T_R = 1,28$  min,  $m/z = 307,8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



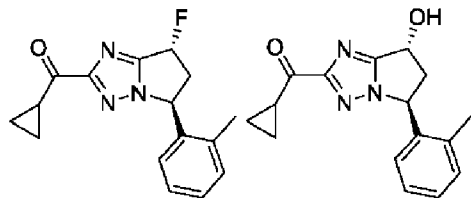
**Etapla 2: (5S,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol y (5S,7R)-2-bromo-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol**

Se añadió borohidruro de sodio (3,84 g, 97,4 mmol) a una solución de 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-(o-tolil)propano-1,3-diona (2,00 g, 6,49 mmol) en etanol (130 ml) a t.a. Después de 1 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se concentró la reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo bruto en acetato de isopropilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (6 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 0,96$  min,  $m/z = 311,8$   $[M+H]^+$ . Se añadió ácido trifluoroacético (65 ml) a una solución del residuo bruto en diclorometano (65 ml) a t.a. Después de 30 min, se concentró la reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo bruto en diclorometano. Se añadieron agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (4 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 1,08$  min,  $m/z = 293,8$   $[M+H]$  y CLEM,  $T_R = 0,98$  min,  $m/z = 293,8$   $[M+H]$ . Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3,60 ml, 26,0 mmol) a una solución del residuo bruto en diclorometano (65 ml) a t.a. Después de 30 min, se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (4 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 10 % al 100 % en heptano, seguido de metanol al 10 % en diclorometano) para dar una mezcla 2:1 de (5S,7R)-2-bromo-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol y (5S,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,470 g) y (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,350 g, 1,18 mmol, rendimiento del 18 %).

(5S,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol:

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,30-7,18 (m, 3H), 6,88 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,30 (ddd,  $J = 56,2, 6,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,11 (td,  $J = 6,8, 3,8$  Hz, 1H), 3,44-3,27 (m, 1H), 2,92 (ddt,  $J = 27,9, 15,2, 6,5$  Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). CLEM,  $T_R = 1,26$  min,  $m/z = 295,8$   $[M+H]^+$ .

(5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol: RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,38-7,09 (m, 3H), 6,78-6,69 (m, 1H), 6,20 (ddd,  $J = 56,4, 7,2, 1,9$  Hz, 1H), 5,95-5,80 (m, 1H), 3,69 (dddd,  $J = 25,4, 15,4, 8,5, 7,2$  Hz, 1H), 2,66-2,51 (m, 1H), 2,39 (s, 3H). CLEM,  $T_R = 1,25$  min,  $m/z = 295,7$   $[M+H]^+$ .



**Etapla 3: ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona y ciclopropil((5S,7R)-7-hidroxi-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 2,4 ml, 4,76 mmol) a una solución de una mezcla 2:1 de (5S,7R)-2-bromo-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol y (5S,7R)-2-bromo-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,470 g) y N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (0,634 g, 4,76 mmol) en THF (15,9 ml) a 0 °C durante 15 min. Después de 1 h, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por HPLC/SFC preparativa para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (137 mg, 0,480 mmol) y ciclopropil((5S,7R)-7-hidroxi-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (33,8 mg, 0,119 mmol).

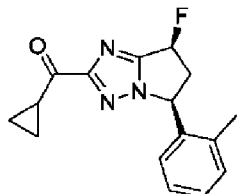
ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona: RMN De  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,33-7,14 (m, 3H), 6,89 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,35 (ddd,  $J = 56,2, 6,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,19 (td,  $J = 6,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,59-3,27 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,14-1,01 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 4,81$  min,  $m/z = 286,1$   $[M+H]^+$ .

Información de SFC prep.: Columna: Torus Diol 5  $\mu m$ , (150 x 30 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol (B), programa de elución isocrática: 5 % de B

Caudal: 150 ml/min; temperatura de columna: 25 °C, longitud de onda: 220 nm.

ciclopropil((5S,7R)-7-hidroxi-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,30-7,13 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,25 (s an., 1H), 5,75 (dd,  $J = 8,1, 5,8$  Hz, 1H), 5,23 (dd,  $J = 7,9, 4,6$  Hz, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 1H), 1,09-0,96 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 4,08$  min,  $m/z = 284,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Información de HPLC prep.: Columna: Gemini-NX C18, 5  $\mu\text{m}$  (50 x 30 mm), fase móvil: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua (A)/Acetonitrilo (B). Programa de elución, gradiente: 10 % a 60 % de B; caudal: 60 ml/min; temperatura de columna: 25 °C, longitud de onda: 254 nm.



#### Etapla 4: ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 1,80 ml, 3,55 mmol) a una solución de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (0,350 g, 1,18 mmol) y N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (0,472 g, 3,55 mmol) en THF (11,8 ml) a 0 °C durante 15 min. Después de 1 h, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por SFC preparativa para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (0,179 g, 0,627 mmol, rendimiento del 53 %).

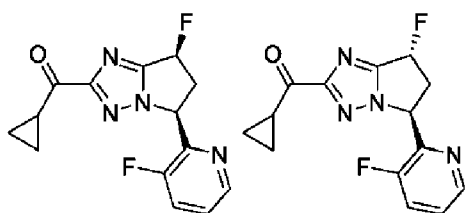
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,35-7,14 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 1H), 6,26 (ddd,  $J = 56,3, 7,2, 1,9$  Hz, 1H), 5,94 (ddd,  $J = 8,5, 6,6, 3,2$  Hz, 1H), 3,94-3,48 (m, 1H), 3,01 (ddt,  $J = 7,6, 6,1, 5,2$  Hz, 1H), 2,66 (dddd,  $J = 26,8, 15,1, 3,2, 2,0$  Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,18-0,99 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 4,80$  min,  $m/z = 286,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Información de SFC prep.: Columna: Torus Diol 5  $\mu\text{m}$ , (150 x 30 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol (B), programa de elución isocrática: 5 % de B

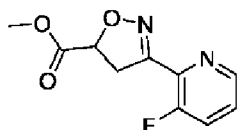
Caudal: 150 ml/min; temperatura de columna: 25 °C, longitud de onda: 220 nm.

#### Procedimiento 117

##### Ejemplos 150 y 151



ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona y ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

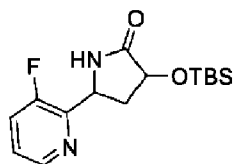


#### Etapla 1: 3-(3-fluoropiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo

Se añadió trietilamina (9,8 ml, 70 mmol) a una solución de cloruro de (2Z)-3-fluoro-N-hidroxi-piridino-2-carboximidoilo (12,0 g, 68,7 mmol) y acrilato de metilo (6,3 ml, 70 mmol) en diclorometano (460 ml) a 0 °C. Se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 4 h adicionales. Se añadió agua y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 %

en heptano) para dar 3-(3-fluoro-2-piridil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (10,6 g, 47,3 mmol, rendimiento del 68 %).

Para la preparación de cloruro de (2Z)-3-fluoro-N-hidroxi-piridina-2-carboximidoilo, véase: documento WO2006/114706, 2006, A1. CLEM,  $T_R = 0,89$  min,  $m/z = 224,8$   $[M+H]^+$ .

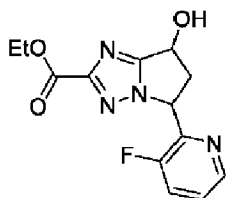


## Etapla 2: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

Se disolvieron hexahidrato de cloruro de níquel(II) (21,6 g, 89,2 mmol) y 3-(3-fluoro-2-piridil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (10,0 g, 44,6 mmol) en metanol (372 ml) y se enfriaron a  $-30^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno. Se añadió borohidruro de sodio (8,79 g, 223 mmol) en porciones durante 10 min. Después, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 1 h adicional. Se añadió hidróxido de amonio (100 ml) y se dejó la reacción en agitación a t.a. durante la noche. Se separó el precipitado por filtración. Se concentró el filtrado y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM,  $T_R = 0,75$  min,  $m/z = 196,8$   $[M+H]^+$ . Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,545 g, 4,46 mmol) a una solución del sustrato bruto e imidazol (9,11 g, 134 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (13,9 g, 89,2 mmol) en dimetilsulfóxido (89 ml) a  $40^\circ\text{C}$ . Después de 24 h, se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(3-fluoro-2-piridil)pirrolidin-2-ona (9,6 g, 31 mmol, rendimiento del 69 %).

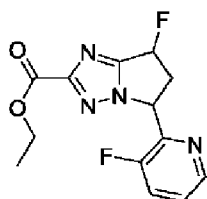
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ ) Mezcla 1:1 de diastereómeros  $\delta$  8,41-8,36 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,21 (s, 0,5H), 5,87 (s, 0,5H), 5,18-5,10 (m, 0,5H), 4,90 (ddd,  $J = 9,5, 6,3, 1,3$  Hz, 0,5H), 4,59-4,47 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 0,5H), 2,61 (ddd,  $J = 13,0, 7,5, 3,7$  Hz, 0,5H), 2,48 (ddd,  $J = 13,2, 8,1, 6,5$  Hz, 0,5H), 2,21 (dt,  $J = 12,3, 9,5$  Hz, 0,5H), 0,93 (s, 4,5H), 0,91 (s, 4,5H), 0,22-0,13 (m, 6H). CLEM,  $T_R = 1,38$  min,  $m/z = 311,0$   $[M+H]^+$ .



## Etapla 3: 5-(3-fluoropiridin-2-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 0,390 g, 9,7 mmol) a una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(3-fluoro-2-piridil)pirrolidin-2-ona (2,0 g, 6,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (64 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 30 min, se añadió O-difenilfosforilhidroxilamina (2,3 g, 9,7 mmol). Se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 16 h. Se filtró la reacción y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se sometió el residuo bruto a la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 1,34$  min,  $m/z = 326,0$   $[M+H]^+$  y CLEM,  $T_R = 1,30$  min,  $m/z = 326,0$   $[M+H]^+$ . Se disolvieron 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (2,50 g, 16 mmol) y el residuo bruto en etanol (23 ml) y se calentó la reacción a  $90^\circ\text{C}$  durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se sometió el residuo bruto a la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 1,38$  min,  $m/z = 425,0$   $[M+H]^+$  y CLEM,  $T_R = 1,34$  min,  $m/z = 425,0$   $[M+H]^+$ . Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,5 g, 7,7 mmol) a una solución del residuo bruto en tolueno (25 ml). Se calentó la reacción a  $120^\circ\text{C}$  durante 16 h. Después de enfriar a t.a., se filtró la reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se sometió el residuo bruto a la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 1,50$  min,  $m/z = 407,1$   $[M+H]^+$  y CLEM,  $T_R = 1,50$  min,  $m/z = 407,1$   $[M+H]^+$ . Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 6,4 ml, 6,4 mmol) a una solución del residuo bruto en THF (21 ml) y se calentó la reacción a  $40^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después de enfriar a t.a., se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar 5-(3-fluoro-2-piridil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (0,800 g, 2,74 mmol, rendimiento del 42 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ ) Mezcla 1:1 de diastereómeros  $\delta$  8,41-8,29 (m, 1H), 7,63-7,26 (m, 2H), 6,12 (dd,  $J = 8,1, 4,4$  Hz, 0,5H), 6,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 0,5H), 5,64 (dd,  $J = 7,6, 4,0$  Hz,

0,5H), 5,21 (d,  $J = 6,5$  Hz, 0,5H), 4,51-4,38 (m, 2H), 3,45 (ddd,  $J = 14,7, 8,3, 6,6$  Hz, 0,5H), 3,29 (ddd,  $J = 13,8, 7,5, 4,3$  Hz, 0,5H), 3,10 (ddd,  $J = 13,8, 8,1, 4,0$  Hz, 0,5H), 2,74 (d,  $J = 14,4$  Hz, 0,5H), 1,40 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). CLEM,  $T_R = 0,89$  min,  $m/z = 292,9$   $[M+H]^+$ .

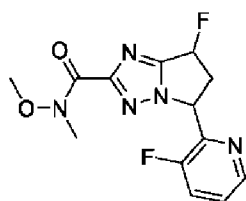


5

#### Etapa 4: 7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,53 ml, 10,9 mmol) a una solución de 5-(3-fluoro-2-piridil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (0,800 g, 2,74 mmol) en diclorometano (27,4 ml) a t.a. Después de 20 min, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (4 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, DCM del 0 % al 10 % en metanol) para dar 7-fluoro-5-(3-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (0,800 g, 2,72 mmol, rendimiento del 99 %). CLEM,  $T_R = 1,01$  min,  $m/z = 294,8$   $[M+H]^+$ .

15



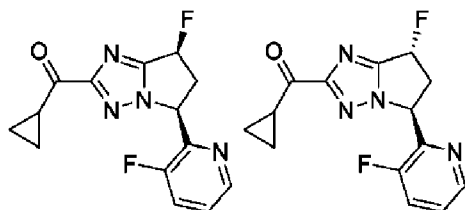
#### Etapa 5: 7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

20

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,20 g, 27 mmol) a una solución de 7-fluoro-5-(3-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (0,80 g, 2,7 mmol) en THF (9,1 ml), agua (4,5 ml) y metanol (9,1 ml) a t.a. Después de 1 h, se neutralizó la reacción con HCl 1 M (27 ml). Se extrajo la reacción con acetato de isopropilo (10 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 0,83$  min,  $m/z = 266,8$   $[M+H]^+$ . Se añadió trietilamina (1,5 ml, 11 mmol) a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,790 g, 4,1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,370 g, 2,7 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,540 g, 5,4 mmol) y el residuo bruto en N,N-dimetilformamida (9,1 ml) a t.a. Después de 2 h, se filtró la reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo bruto por cromatografía en cromatografía ultrarrápida en columna (metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar 7-fluoro-5-(3-fluoro-2-piridil)-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (0,224 g, 0,724 mmol, rendimiento del 27 %). CLEM,  $T_R = 0,85$  min,  $m/z = 309,9$   $[M+H]^+$ .

25

30



35

#### Etapa 6: ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona y ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

40

Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 5,7 ml, 2,85 mmol) a una solución de 7-fluoro-5-(3-fluoro-2-piridil)-N-metoxi-N-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (0,220 g, 0,711 mmol) en THF (2,4 ml) a  $-50$  °C. Después de 20 min, se colocó la reacción en un baño a t.a. y se agitó durante 3 min. Se añadió agua y se diluyó la reacción con acetato de isopropilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por SFC preparativa para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (16,59 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 8 %) y

45

ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (23,7 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 12 %).

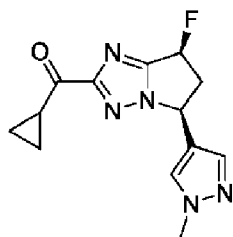
5 ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,45 (dt,  $J = 4,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,89 (ddd,  $J = 10,0, 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 7,57 (dt,  $J = 8,6, 4,4$  Hz, 1H), 6,26 (ddd,  $J = 56,6, 7,7, 2,7$  Hz, 1H), 6,10-5,99 (m, 1H), 3,74 (dddd,  $J = 19,7, 14,7, 8,5, 7,7$  Hz, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 1,18-0,93 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 3,64$  min,  $m/z = 291,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Información de SFC prep.: Columna: Chiralcel OJ  $5\ \mu\text{m}$  (250 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/Metanol (B), Programa de elución isocrática: B al 15 %; caudal: 70 ml/min; temperatura de columna: 35 °C, longitud de onda: 261 nm.

15 ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,42 (dt,  $J = 4,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,89 (ddd,  $J = 10,0, 8,5, 1,3$  Hz, 1H), 7,56 (dt,  $J = 8,6, 4,4$  Hz, 1H), 6,58-6,32 (m, 2H), 3,55-3,19 (m, 2H), 2,95 (tt,  $J = 7,5, 4,9$  Hz, 1H), 1,13-0,98 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 3,82$  min,  $m/z = 291,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

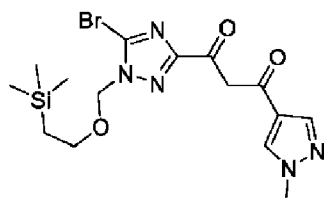
20 Información de SFC prep.: Columna: Chiralcel OJ  $5\ \mu\text{m}$ , (250 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/Metanol (B), Programa de elución isocrática: B al 15 %; caudal: 70 ml/min; temperatura de columna: 35 °C, longitud de onda: 261 nm.

### Procedimiento 118



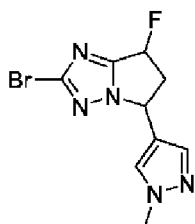
### Ejemplo 152

ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona



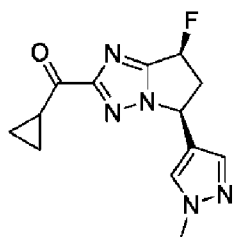
**Etapas 1:** 1-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propano-1,3-diona

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 9,5 ml, 9,5 mmol) a una solución de 5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 5,9 mmol) y 1-(1-metilpirazol-4-il)etanona (1,20 g, 9,5 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. Después, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 1 h. Se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se añadió una solución de ácido cítrico al 5 % y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 1-(5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-il)-3-(1-metilpirazol-4-il)propano-1,3-diona (2,40 g, 5,60 mmol, rendimiento del 94 %). CLEM,  $T_R = 1,57$  min,  $m/z = 427,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**Etapla 2: 2-bromo-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol**

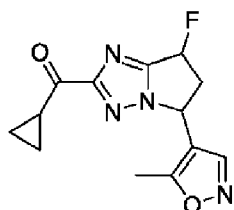
Se añadió borohidruro de sodio (3,30 g, 84 mmol) a una solución de 1-[5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-(1-metilpirazol-4-il)propano-1,3-diona (2,4 g, 5,6 mmol) en etanol (110 ml) a t.a. Después de 30 min, se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se retiraron los volátiles bajo presión reducida. Se disolvió el residuo bruto en acetato de isopropilo y se diluyó con agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 1,17$  min,  $m/z = 431,9$   $[M+H]^+$ . Se añadieron ácido trifluoroacético (56 ml) y diclorometano (56 ml) al residuo bruto y se calentó la reacción a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., se concentró la reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo bruto en diclorometano y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 0,82$  min,  $m/z = 283,8$   $[M+H]^+$ . Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3,1 ml, 22 mmol) a una solución del residuo bruto en diclorometano (56 ml) a t.a. Después de 20 min, se añadió bicarbonato de sodio (5,0 g) a la reacción. Se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se añadió salmuera y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 50 % al 100 % en heptano) para dar 2-bromo-7-fluoro-5-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (0,379 g, 1,32 mmol, rendimiento del 24 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) Mezcla 1:1 de diastereómeros  $\delta$  7,84 (s, 0,5H), 7,78 (s, 0,5H), 7,52 (d,  $J = 0,8$  Hz, 0,5H), 7,45 (d,  $J = 0,8$  Hz, 0,5H), 6,33-6,03 (m, 1H), 5,88-5,74 (m, 0,5H), 5,63-5,51 (m, 0,5H), 3,83 (s, 1,5H), 3,82 (s, 1,5H), 3,65-3,47 (m, 0,5H), 3,25-3,00 (m, 1H), 2,81-2,64 (m, 0,5H). CLEM,  $T_R = 0,92$  min,  $m/z = 285,8$   $[M+H]^+$ .

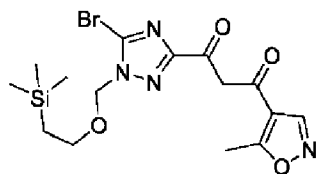
**Etapla 3: ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 2,0 ml, 3,97 mmol) a una solución de 2-bromo-7-fluoro-5-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol (0,379 g, 1,32 mmol) y N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (0,529 g, 3,97 mmol) en THF (13,2 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 1 h adicional. Se añadió agua y se diluyó la reacción con acetato de isopropilo. Se añadió salmuera y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por SFC preparativa para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (44,23 mg, 0,161 mmol, rendimiento del 12 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,80 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,21 (ddd,  $J = 56,4$ , 7,0, 2,4 Hz, 1H), 5,66 (ddd,  $J = 8,2$ , 6,0, 3,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73-3,55 (m, 1H), 2,99 (tt,  $J = 7,5$ , 4,9 Hz, 1H), 2,80 (dddd,  $J = 26,4$ , 14,9, 3,7, 2,4 Hz, 1H), 1,14-0,95 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 3,10$  min,  $m/z = 276,1$   $[M+H]^+$ .

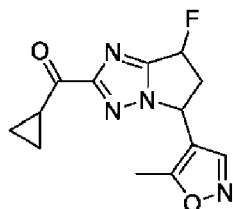
Información de SFC prep.: Columna: Whelko-01 5  $\mu$ m, (150 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol (B), programa de elución isocrática: 35 % de B

Caudal: 70 ml/min; temperatura de columna: 40 °C, longitud de onda: 220 nm.

**Procedimiento 119****Ejemplo 153**

**ciclopropil(7-fluoro-5-(5-metilisoxazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona****Etapla 1: 1-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(5-metilisoxazol-4-il)propano-1,3-diona**

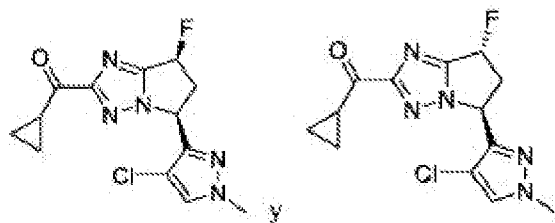
Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 7,1 ml, 7,1 mmol) a una solución de 5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,5 mmol) y 1-(5-metilisoxazol-4-il)etanona (0,890 g, 7,1 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 30 min adicionales. Se añadió agua y se diluyó la reacción con acetato de isopropilo. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % para ajustar el pH a 2. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 1-[5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-(5-metilisoxazol-4-il)propano-1,3-diona (1,6 g, 3,7 mmol, rendimiento del 84 %). CLEM,  $T_R$  = 1,35 min,  $m/z$  = 428,9  $[M+H]^+$ .

**Etapla 2: ciclopropil(7-fluoro-5-(5-metilisoxazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

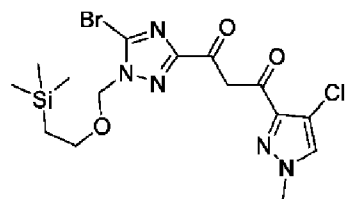
Se añadió borohidruro de sodio (3,30 g, 84 mmol) a una solución de 1-[5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-(5-metilisoxazol-4-il)propano-1,3-diona (2,4 g, 5,6 mmol) en etanol (110 ml) a t.a. Después de 30 min, se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado. Se retiraron los volátiles bajo presión reducida. Se disolvió el residuo bruto en acetato de isopropilo y se diluyó con agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R$  = 1,27 min,  $m/z$  = 432,9  $[M+H]^+$ . Se añadió ácido sulfúrico (10 ml) al residuo bruto y se calentó la reacción a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., se diluyó la reacción con agua. Se añadió hidróxido de sodio (3 M en agua) hasta que la capa acuosa se volvió básica. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,470 ml, 3,37 mmol) a una solución del residuo bruto en diclorometano (8,4 ml) a t.a. Después de 20 min, se añadió bicarbonato de sodio (2,0 g). Se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se añadió salmuera y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,470 ml, 3,37 mmol) a una solución del residuo bruto en diclorometano (8,4 ml) a t.a. Después de 20 min, se añadió bicarbonato de sodio (2,0 g). Se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se añadió salmuera y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,470 ml, 3,37 mmol) a una solución del residuo bruto y N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (0,153 g, 1,15 mmol) en THF (3,8 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 20 min adicionales. Se añadió agua y se diluyó la reacción con acetato de isopropilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por SFC preparativa para dar una mezcla diastereomérica de ciclopropil(7-fluoro-5-(5-metilisoxazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona (1,26 mg, 0,0046 mmol). CLEM,  $T_R$  = 3,63 min,  $m/z$  = 277,1  $[M+H]^+$ .

Información de SFC prep.: Columna: Chiracel OX 5  $\mu$ m, (150 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/metanol (B), programa de elución isocrática: B al 20 %; caudal: 70 ml/min; temperatura de columna: 40 °C, longitud de onda: 220 nm.

**Procedimiento 120****Ejemplos 154 y 155**

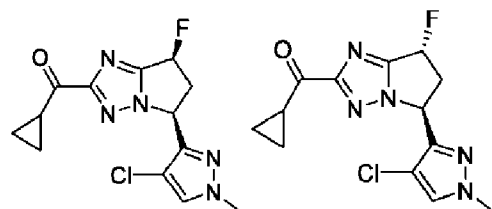


5 **((5S,7S)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona y ((5S,7R)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona**



10 **Etapla 1: 1-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)propano-1,3-diona**

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 5,9 ml, 5,9 mmol) a una solución de 5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 5,9 mmol) y 1-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-il)etanona (0,940 g, 5,9 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 30 min adicionales. Se añadió agua y se diluyó la reacción con acetato de isopropilo. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % para ajustar el pH a 2. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 1-[5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-il)propano-1,3-diona (2,40 g, 5,19 mmol, rendimiento del 87 %). CLEM,  $T_R = 1,68$  min,  $m/z = 461,9$   $[M+H]^+$ .



25 **Etapla 2: ((5S,7S)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona y ((5S,7R)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona**

Se añadió borohidruro de sodio (3,10 g, 78 mmol) a una solución de 1-[5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-(4-cloro-1-metil-pirazol-3-il)propano-1,3-diona (2,4 g, 5,2 mmol) en etanol (100 ml) a t.a. Después de 30 min, se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado. Se retiraron los volátiles bajo presión reducida. Se disolvió la solución en acetato de isopropilo y se diluyó con agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió ácido sulfúrico (10 ml) al residuo bruto y se calentó la reacción a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., se diluyó la reacción con agua. Se añadió hidróxido de sodio (3 M en agua) hasta que la capa acuosa se volvió básica. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,5 ml, 10 mmol) a una solución del residuo bruto en diclorometano (26 ml) a t.a. Después de 20 min, se añadió bicarbonato de sodio (2,0 g). Se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se añadió salmuera y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto (0,40 g, 1,25 mmol) a la siguiente reacción sin purificación adicional. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 1,2 ml, 2,50 mmol) a una solución del residuo bruto y N-metoxi-N-metilciclopropanocarbocboxamida (0,498 g, 3,74 mmol) en THF (12,5 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 20 min adicionales. Se añadió agua y se diluyó la reacción con acetato de isopropilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato

de isopropilo (4 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por SFC preparativa para dar, con asignación arbitraria, ((5S,7S)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona (8,4 mg, 0,027 mmol) y ((5S,7R)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona (38,8 mg, 0,125 mmol).

((5S,7S)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 6,23 (ddd,  $J = 56,8, 7,8, 3,3$  Hz, 1H), 5,70 (ddd,  $J = 8,4, 6,5, 5,0$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (ddt,  $J = 16,3, 14,6, 8,1$  Hz, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 1,14-0,99 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 3,86$  min,  $m/z = 310,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

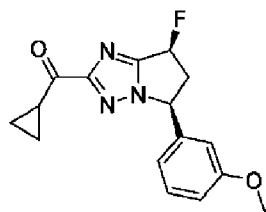
Información de SFC prep.: Columna: Chiralpak IB-N 5  $\mu\text{m}$ , (150 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol (B), programa de elución isocrática: B al 20 %; caudal: 70 ml/min; temperatura de columna: 40 °C, longitud de onda: 225 nm.

((5S,7R)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 6,58-6,22 (m, 1H), 6,04 (ddd,  $J = 7,4, 6,1, 3,1$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,46-3,21 (m, 2H), 2,97 (tt,  $J = 7,6, 4,8$  Hz, 1H), 1,14-1,00 (m, 4H). CLEM,  $T_R = 4,01$  min,  $m/z = 310,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Información de SFC prep.: Columna: Chiralcel IB-N 5  $\mu\text{m}$  (150 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol (B), programa de elución isocrática: 20 % de B

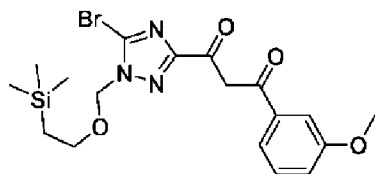
Caudal: 70 ml/min; temperatura de columna: 40 °C, longitud de onda: 225 nm.

## Procedimiento 121



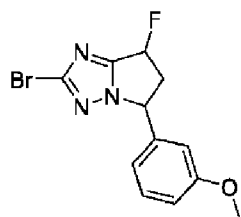
## Ejemplo 156

ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona



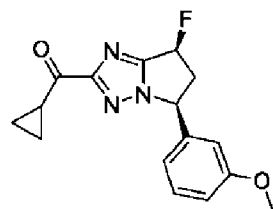
## Etapas 1: 1-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(3-metoxifenil)propano-1,3-diona

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 14 ml, 14 mmol) a una solución de 5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (3,00 g, 8,9 mmol) y 1-(3-metoxifenil)etanona (2,0 ml, 14 mmol) en THF (59 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante 30 min adicionales. Se añadió agua y se diluyó la reacción con acetato de isopropilo. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % para ajustar el pH a 2. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) 1-[5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-(3-metoxifenil)propano-1,3-diona (4,10 g, 9,02 mmol, rendimiento del 100 %. El producto estaba contaminado con 1-(3-metoxifenil)etenona)). CLEM,  $T_R = 1,80$  min,  $m/z = 453,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



## Etapla 2: 2-bromo-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol

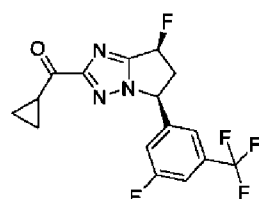
- 5 Se añadió borohidruro de sodio (5,30 g, 140 mmol) a una solución de 1-[5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-(3-metoxifenil)propano-1,3-diona (4,1 g, 9,0 mmol) en etanol (180 ml) a t.a. Después de 30 min, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Se retiraron los volátiles bajo presión reducida. Se disolvió el residuo bruto en acetato de isopropilo y se diluyó con agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 1,40$  min,  $m/z = 357,9$   $[M+H]^+$ . Se añadió ácido sulfúrico (10 ml) a una solución del residuo bruto y se calentó la reacción a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 h. Después de enfriar a t.a., se diluyó la reacción con agua. Se añadió hidróxido de sodio (3 M en agua) hasta que la capa acuosa se volvió básica. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se sometió el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM,  $T_R = 1,02$  min,  $m/z = 309,8$   $[M+H]^+$ . Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,50 ml, 17,9 mmol) a una solución del residuo bruto en diclorometano (89 ml) a t.a. Después de 20 min, se añadió bicarbonato de sodio (5,0 g). Se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se añadió salmuera y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 2-bromo-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,160 mmol, rendimiento del 1,79 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,35-7,26 (m, 1H), 6,90 (ddd,  $J = 8,3, 2,5, 0,9$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, 1H), 6,76 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 5,97 (ddd,  $J = 56,0, 7,1, 1,8$  Hz, 1H), 5,39 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,46 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 1H). CLEM,  $T_R = 1,16$  min,  $m/z = 311,8$   $[M+H]^+$ .



## Etapla 3: ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

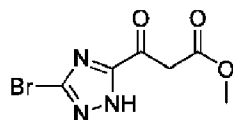
- 30 Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 0,24 ml, 0,481 mmol) a una solución de (5S,7S)-2-bromo-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg, 0,160 mmol) y N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (64 mg, 0,481 mmol) en THF (1,6 ml) a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 min. Después, se dejó la reacción en agitación a esta temperatura durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por SFC preparativa para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (2,35 mg, 0,0078 mmol, rendimiento del 5 %). CLEM,  $T_R = 4,92$  min,  $m/z = 302,1$   $[M+H]^+$ .
- 40 Información de SFC prep.: Columna: Cellulose-1  $5\ \mu\text{m}$ , (150 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/metanol (B), programa de elución isocrática: B al 15 %; caudal: 70 ml/min; temperatura de columna:  $40^\circ\text{C}$ ; longitud de onda: 220 nm.

## Procedimiento 122

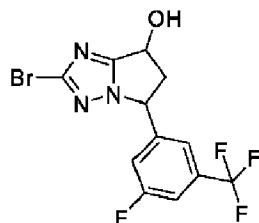


**Ejemplo 157**

**ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona**

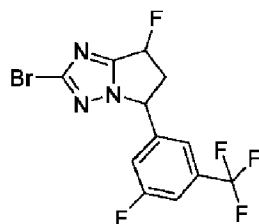
**Etapas 1: 3-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-oxo-propanoato de metilo**

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 194 ml, 194 mmol) a una solución de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (20,0 g, 97,1 mmol) y acetato de metilo (15,5 ml, 194 mmol) en THF (324 ml) a -20 °C. Después de la adición, se atemperó la reacción a t.a. y se agitó durante la noche. Se ajustó el pH de la reacción a pH 1 por adición de ácido cítrico acuoso al 10 %. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 3-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-oxo-propanoato de metilo (15,4 g, 62,1 mmol, rendimiento del 64,0 %). CLEM,  $T_R = 0,91$  min,  $m/z = 247,7$   $[M+H]^+$ .

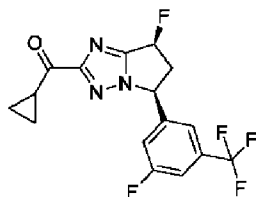
**Etapas 2: 2-bromo-5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol**

Se añadió acetato de piperidinio (0,250 g, 1,6 mmol) a una solución de 3-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-3-oxo-propanoato de metilo (2,00 g, 8,1 mmol) y 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído (1,2 ml, 8,1 mmol) en benceno (8,1 ml). Se equipó la reacción con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a t.a., se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (3 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 2-bromo-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-hidroxi-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-carboxilato de metilo (0,60 g, 1,4 mmol, rendimiento del 18 %) que se usó inmediatamente en la siguiente reacción. CLEM,  $T_R = 1,28$  min,  $m/z = 421,8$   $[M+H]^+$ .

Se añadió cloruro de sodio (0,830 g, 14 mmol) a una solución del residuo bruto en dimetilsulfóxido (4,7 ml) y agua (0,47 ml). A continuación, se calentó la reacción a 120 °C durante 15 min, momento en el cual se colocó la reacción en un baño de agua a t.a. y se añadió borohidruro de sodio (0,270 g, 7,1 mmol). Después de 10 min, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó la reacción con agua y acetato de isopropilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 2-bromo-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (0,320 g, 0,874 mmol, rendimiento del 61 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ ) Mezcla 3:1 de diastereómeros  $\delta$  7,45 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 5,46-5,35 (m, 2H), 3,63-3,49 (m, 0,75H), 3,18 (ddd,  $J = 14,3, 7,5, 2,5$  Hz, 0,25H), 2,90 (ddd,  $J = 14,2, 7,1, 6,1$  Hz, 0,25H), 2,66 (ddd,  $J = 14,5, 3,9, 3,0$  Hz, 0,75H). CLEM,  $T_R = 1,19$  min,  $m/z = 365,8$   $[M+H]^+$ .

**Etapas 3: 2-bromo-7-fluoro-5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol**

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,230 ml, 1,75 mmol) a una solución de 2-bromo-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (0,320 g, 0,874 mmol) en diclorometano (17,5 ml) a 40 °C. Después de 10 min, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se diluyó la reacción con agua y diclorometano. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar 2-bromo-7-fluoro-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (0,250 g, 0,679 mmol, rendimiento del 78 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) Mezcla 3:1 de diastereómeros δ 7,42-7,33 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,15-7,04 (m, 1H), 6,14-5,88 (m, 1H), 5,72 (td, *J* = 6,8, 3,6 Hz, 0,75H), 5,60-5,44 (m, 0,25H), 3,70-3,52 (m, 0,25H), 3,41 (dddd, *J* = 22,4, 15,3, 7,0, 1,3 Hz, 0,75H), 3,01-2,80 (m, 1H). CLEM, *T<sub>R</sub>* = 1,35 min, *m/z* = 367,7 [M+H]<sup>+</sup>.

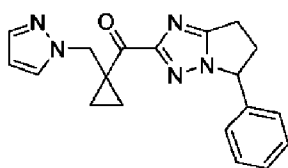


#### Etapa 4: ciclopropil((5*S*,7*S*)-7-fluoro-5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 1,0 ml, 2,04 mmol) a una solución de N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida (0,271 g, 2,04 mmol) y 2-bromo-7-fluoro-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol (0,250 g, 0,679 mmol) en THF (6,8 ml) a 0 °C durante 15 min. Después de 1 h, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificó el residuo bruto por SFC preparativa para dar, con asignación arbitraria, ciclopropil-[7-fluoro-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (3,47 mg, 0,0097 mmol, rendimiento del 1,4 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,76 (dt, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (dt, *J* = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,26 (ddd, *J* = 56,2, 7,0, 2,1 Hz, 1H), 5,89 (ddd, *J* = 8,9, 6,2, 3,4 Hz, 1H), 3,86-3,66 (dddd, *J* = 25,2, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,83 (dddd, *J* = 26,1, 15,2, 3,4, 2,2 Hz, 1H), 1,16-0,99 (m, 4H). CLEM, *T<sub>R</sub>* = 5,51 min, *m/z* = 358,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Información de SFC prep.: Columna: Whelko-01 5 µm, (150 x 21,2 mm), fase móvil: dióxido de carbono (A)/Metanol (B), Programa de elución isocrática: B al 20 %; caudal: 70 ml/min; temperatura de columna: 40 °C, longitud de onda: 220 nm.

#### Procedimiento 123



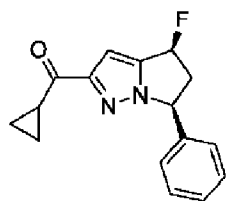
#### Ejemplo 158

##### (1-((1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropil)(5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona

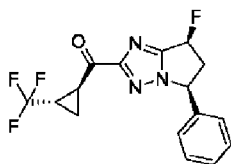
Se preparó (1-((1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropil)(5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona a partir de ácido (1*R*,2*R*)-2-(1-metilpirazol-4-il)ciclopropanocarboxílico de acuerdo con los procedimientos 2 y 3. Se purificó adicionalmente el residuo bruto por HPLC preparativa (Gemini-NX C18 50 x 30 mm, 5 µm, 20-60 % de ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo) para dar el producto final (20,2 mg, 32 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 4,63 (q, *J* = 14,4 Hz, 2H), 3,22-2,81 (m, 2H), 2,61-2,28 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,35-1,13 (m, 3H). CLEM, *T<sub>R</sub>* = 4,31 min, *m/z* = 334,2 [M+H]<sup>+</sup>. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min), tiempo de retención de 4,31 min, [M+H] hallado por ESI<sup>+</sup> = 334,2.

#### Condiciones analíticas y de purificación por SFC adicionales:

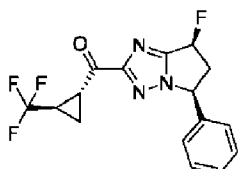
##### SFC 1

**Ejemplo 159****5    ciclopropil((4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)metanona**

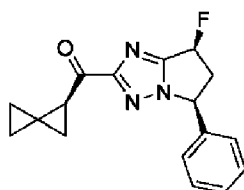
Ciclopropil((4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)metanona (7,9 mg, rendimiento del 55 %), con asignación arbitraria. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46-7,28 (m, 3H), 7,28-7,07 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,34-5,96 (m, 1H), 5,88-5,51 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 1H), 2,76-2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,04-0,74 (m, 4H). CLEM, T<sub>R</sub> = 5,11 min, m/z = 271,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**SFC 2****Ejemplo 160****[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona**

[rac-(5S,7S)-7-Fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona (4,2 mg, rendimiento del 31 %), con asignación arbitraria. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59-7,08 (m, 5H), 6,50-6,06 (m, 1H), 5,93-5,55 (m, 1H), 3,76-3,25 (m, 1H), 2,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 1,88-1,15 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 5,36 min, m/z = 340,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**SFC 3****Ejemplo 161****[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona**

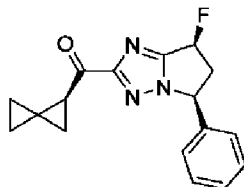
[rac-(5S,7S)-7-Fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona (12,2 mg, rendimiento del 89 %), con asignación arbitraria. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50-7,13 (m, 5H), 6,51-6,05 (m, 1H), 5,93-5,49 (m, 1H), 3,90-3,54 (m, 1H), 2,84-2,59 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,64-1,26 (m, 2H). CLEM, T<sub>R</sub> = 5,40 min, m/z = 340,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**SFC 4****Ejemplo 162**

**[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2S)-espiro[22]pentan-2-il]metanona.**

- 5 [rac-(5S,7S)-7-Fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2S)-espiro[2.2]pentan-2-il]metanona (3,2 mg, rendimiento del 39 %), con asignación arbitraria. CLEM,  $T_R = 4,95$  min,  $m/z = 298,1$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### SFC 5



#### Ejemplo 163

**[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2R)-espiro[2.2]pentan-2-il]metanona**

[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-rac-(2R)-espiro[2.2]pentan-2-il]metanona (x mg, rendimiento del x %), con asignación arbitraria. CLEM,  $T_R = 4,94$  min,  $m/z = 298,1$  (M+H)<sup>+</sup>.

| Procedimiento *                                                                                    | Instrumento | Disolvente A           | Disolvente B                         | % de B inicial | % de B final | $\lambda/n$ M | columna        | dimensiones columna      | caudal |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------|--------------------------------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------------------|--------|
| <b>SFC 1</b> Pico analítico 1 TR = 0,693 min                                                       | Waters UPC  | Dióxido de carbono     | MeOH con NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % | 10             | 10           | 220           | Chiralpak IB-N |                          |        |
| <b>SFC 1</b> prep. Pico 1                                                                          | PIC Chiral  | 200 Dióxido de carbono | MeOH con NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % | 15             | 15           | 236           | Chiralpak IB-N | 150 x 21,2 mm, 5 $\mu$ m | 70     |
| <b>SFC 2</b> analít. Pico 2 0,900 min                                                              | Waters UPC  | Dióxido de carbono     | MeOH con NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % | 25             | 25           | 220           | Whelk-O1 S,S   |                          |        |
| <b>SFC 2</b> prep. Pico 2                                                                          | PIC Chiral  | 200 Dióxido de carbono | MeOH con NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % | 30             | 30           | 220           | Whelk-O1 S,S   | 150 x 21,2 mm, 5 $\mu$ m | 70     |
| <b>SFC 3</b> analít. Pico 1 0,790 min                                                              | Waters UPC  | Dióxido de carbono     | MeOH con NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % | 25             | 25           | 220           | Whelk-O1 S,S   |                          |        |
| <b>SFC 3</b> prep. Pico 1                                                                          | PIC Chiral  | 200 Dióxido de carbono | MeOH con NH <sub>4</sub> OH al 0,1 % | 30             | 30           | 220           | Whelk-O1 S,S   | 150 x 21,2 mm, 5 $\mu$ m | 70     |
| <b>SFC 4</b> prep. Pico 1                                                                          | PIC Chiral  | 200 Dióxido de carbono | MeOH                                 | 15             | 15           | 230           | Cellulose -1   | 150 x 21,2 mm, 5 $\mu$ m | 70     |
| <b>SFC 5</b> prep. Pico 2                                                                          | PIC Chiral  | 200 Dióxido de carbono | MeOH                                 | 15             | 15           | 230           | Chiralpak AD   | 150 x 21,2 mm, 5 $\mu$ m | 70     |
| *Todas las temperaturas de la columna fueron 40 °C con excepción de SFC 1 prep., que fue de 30 °C. |             |                        |                                      |                |              |               |                |                          |        |

#### Ensayos de inhibición de RIP1 cinasa (ensayo bioquímico)

Los compuestos de la presente invención se sometieron a prueba para determinar su capacidad para inhibir la actividad de RIP1K como se describe a continuación.

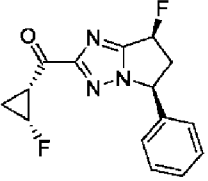
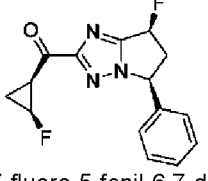
**Ensayo enzimático:** se realiza un seguimiento de la capacidad de la proteína cinasa de interacción con el receptor (RIPK1) para catalizar la hidrólisis de adenosina-5'-trifosfato (ATP) usando el ensayo Transcreeper ADP (adenosina-5'-difosfato) (BellBrook Labs). El dominio de RIP1 cinasa humano purificado (2-375) (50 nM) derivado de un sistema de expresión de células de insecto infectadas por baculovirus se incubaba con compuestos de prueba durante 2 horas en tampón Hepes 50 mM (pH 7,5) que contiene MgCl<sub>2</sub> 30 mM, ditiotretitol 1 mM, ATP 50 μM, Brij-35 al 0,002 % y dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,5 %. Las reacciones se desactivan por la adición de tampón IX Bell Brooks Stop buffer B (Hepes 20 mM (pH 7,5), ácido etilendiaminotetraacético 40 mM y Brij-35 al 0,02 %) que contiene adicionalmente EDTA 12 mM y 55 ug/ml de anticuerpo ADP2 y marcador ADP-AlexaFluor® 633 4 nM. El marcador unido al anticuerpo se desplaza por el ADP generado durante la reacción de RIP1K, lo que provoca una disminución en la polarización de fluorescencia que se mide por excitación láser a 633 nm con un lector de microplacas FP M1000. La actividad fraccionaria se representó frente a la concentración del artículo de prueba. Usando el programa informático Genedata Screener (Genedata; Basilea, Suiza), se ajustaron los datos a la ecuación de Morrison para la constante de inhibición aparente de unión estrecha ( $K_i^{ap}$ ) [Williams, J.W. y Morrison, J. F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. *Methods Enzymol* 63: 437-67]. Se usó la siguiente ecuación para calcular la actividad fraccionaria y la  $k_i^{ap}$ :

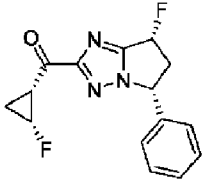
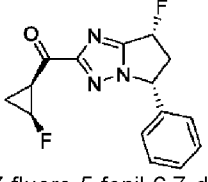
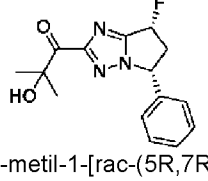
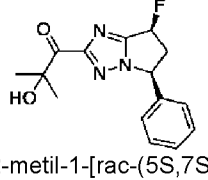
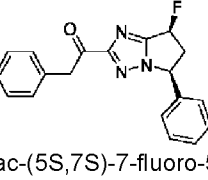
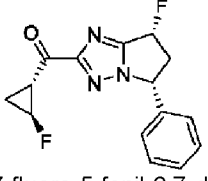
$$\text{Actividad fraccionaria} = \frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{ap}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{ap})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

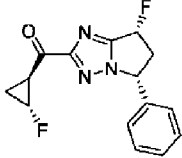
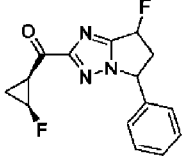
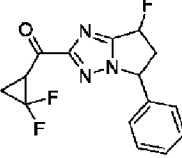
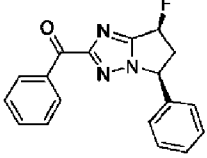
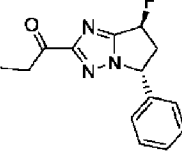
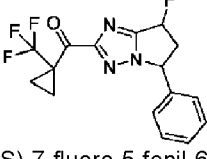
donde  $[E]_T$  e  $[I]_T$  son las concentraciones totales de enzima activa y el artículo de prueba, respectivamente.

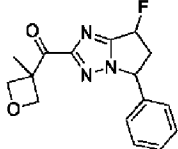
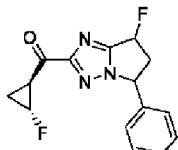
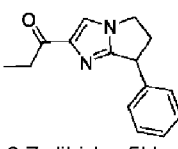
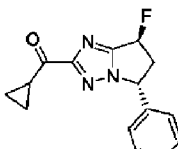
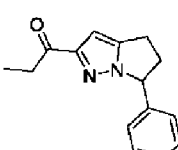
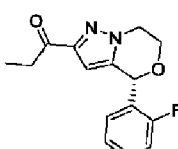
En las tablas 1 y 2 se proporcionan compuestos ejemplares de la presente invención junto con su caracterización fisicoquímica y datos de actividad inhibidora de RIP1 cinasa *in vitro*. "Procedimiento" en la primera columna de cada tabla se refiere al/a los procedimiento(s) sintético(s) usado(s) para preparar cada compuesto como se muestra en los ejemplos anteriores. En determinados ejemplos se proporcionan tiempos de retención (min) en la columna quiral para determinados estereoisómeros. A menos que se especifique de otro modo, la estereoquímica mostrada en cada estructura representa la configuración relativa de un único estereoisómero, y la configuración absoluta (es decir, "R" y/o "S") se asigna de forma arbitraria. En algunos modos de realización, cuando se describe el procedimiento para que incluya la separación de estereoisómeros, se proporciona un único estereoisómero de un compuesto de la tabla 1 o tabla 2.

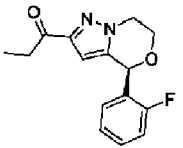
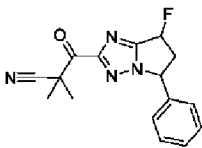
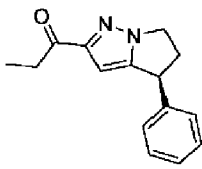
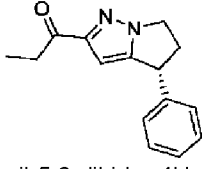
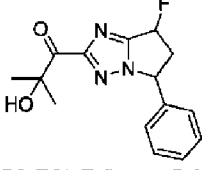
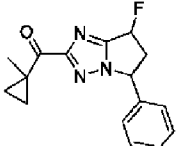
TABLA 1

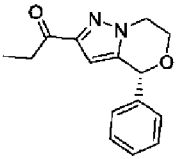
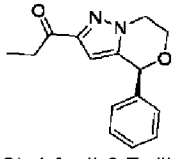
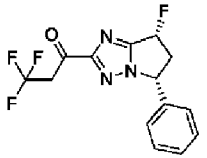
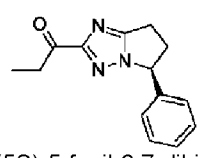
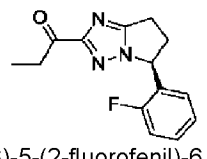
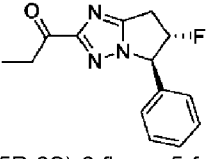
| $K_i$ (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                             | RMN de $^1\text{H}$                                                                                                                                                                                                                                                                                | EM<br>(m/z)T.R.        |
|-----------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 0,014                       | 1          | <br>((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1R,2R)-2-fluorociclopropil)metanona | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,20-6,18 (m, 0,5H), 6,06-6,04 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 0,5H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H). | 290,1<br><br>1,654 min |
| 0,053                       | 2          | <br>((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1S,2S)-2-fluorociclopropil)metanona | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,18 (m, 0,5H), 6,06-6,05 (m, 0,5H), 5,66-5,65 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 0,5H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,34-1,30.         | 290,1<br><br>1,662 min |
| >10                         | 3          |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 289,9                  |

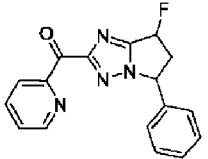
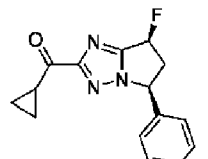
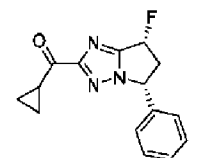
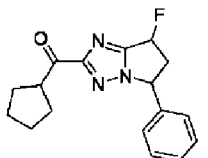
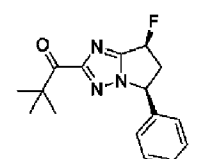
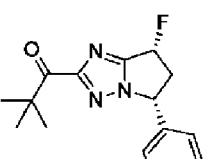
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                            | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                         | EM<br>(m/z)T.R.    |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Procedimiento 2                      |            |  <p>((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)((1R,2R)-2-fluorociclopropil)metanona</p>   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,44-7,37 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H).                        | 0,849 min          |
| Procedimiento 2                      | 4          |  <p>((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)((1S,2S)-2-fluorociclopropil)metanona</p>   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,44-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H).                        | 289,9<br>0,846 min |
| Procedimiento SP 5                   | 5          |  <p>2-hidroxi-2-metil-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona</p>  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>7,50-7,33 (m, 2H), 7,29-7,14 (m, 2H), 6,40-6,05 (m, 1H), 5,81-5,63 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,98-2,56 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).                                                                   | 290,1<br>4,029 min |
| Procedimiento SP 6                   | 6          |  <p>2-hidroxi-2-metil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-propan-1-ona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>7,47-7,31 (m, 3H), 7,30-7,12 (m, 2H), 6,37-6,01 (m, 1H), 5,82-5,53 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,85-2,59 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 6H).                                                                            | 290,1<br>4,029 min |
| Procedimiento 3                      | 7          |  <p>2-fenil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-etanona</p>                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>7,57-7,15 (m, 10H), 6,25 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,75 (ddd, J = 9,1, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,75 (dddd, J = 26,1, 15,5, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,72 (dddd, J = 26,9, 15,4, 3,2, 1,9 Hz, 1H). | 322,1<br>5,24 min  |
| Procedimiento 4                      | 8          |  <p>((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)((1R,2S)-2-fluorociclopropil)metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,43-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,12-5,97 (m, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 5,03-4,87 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H).                                                              | 289,9<br>0,865 min |

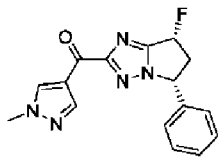
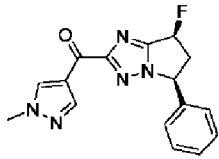
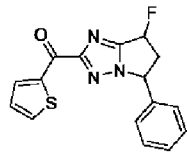
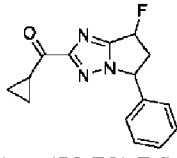
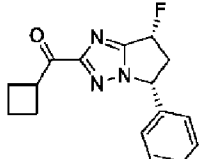
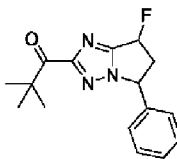
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                             | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| >10                                  | 9          |                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 5,02-4,84 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H).                                                                                                                   | 289,9           |
| Procedimiento 4                      |            | ((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1S,2R)-2-fluorociclopropil)metanona        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,866 min       |
| 0,116                                | 10         |                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,44-7,37 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,18 (m, 0,5H), 6,04-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H)                                                       | 290,1           |
| Procedimiento 5                      |            | (7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanona           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1,038 min       |
| 0,078                                | 11         |                                      | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,29 (m, 2H), 6,21-6,05 (m, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H).                                                                                                                   | 307,9           |
| Procedimiento 6                      |            | (2,2-difluorociclopropil)-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,875 min       |
| 0,0212                               | 12         |                                     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,20-8,12 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,28 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,78 (ddd, J = 8,5, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 3,78 (dddd, J = 25,8, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,74 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,2, 2,0 Hz, 1H). | 308,1           |
| Procedimiento 7                      |            | fenil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5,04 min        |
| 0,193                                | 13         |                                     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,27-6,26 (m, 0,5H), 6,14-6,12 (m, 0,5H), 5,87-5,84 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 3H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                                                                                                        | 260,1           |
| Procedimiento 8                      |            | 1-[rac-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,840 min       |
| 0,0112                               | 14         |                                     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,43-7,35 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,61-5,60 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H).                                                                                                                   | 339,9           |
| Procedimiento 9                      |            | (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,933 min       |

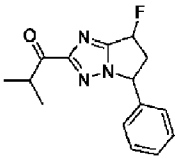
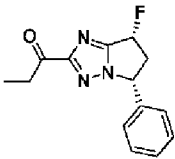
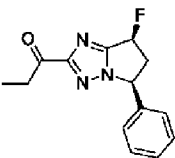
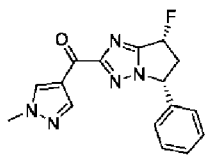
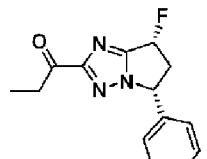
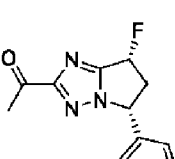
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                 | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                         | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 0,030                                | 15         |                                           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,65-5,63 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,75 (s, 3H).                   | 302,0           |
| Procedimiento 10                     |            | (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanona              |                                                                                                                                                                                                                                               | 0,816 min       |
| 0,0236                               | 16         |                                           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H).                                 | 289,9           |
| Procedimiento 11                     |            | (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona |                                                                                                                                                                                                                                               | 0,862 min       |
| 0,94                                 | 17         |                                          | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 3H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 3H) | 241,1           |
| Procedimiento 12                     |            | 1-(7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-2-il)propan-1-ona                                                        |                                                                                                                                                                                                                                               | 0,634 min       |
| 0,235                                | 18         |                                         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,29-6,26 (m, 0,5H), 6,14-6,12 (m, 0,5H), 5,92-5,87 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,01-3,02 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H).          | 272,0           |
| Procedimiento 13                     |            | ciclopropil-[rac-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona                       |                                                                                                                                                                                                                                               | 0,849 min       |
| 0,0442                               | 19         |                                         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,39-7,30 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 3H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H)                                | 241,2           |
| Procedimiento 14                     |            | 1-(6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona                                                         |                                                                                                                                                                                                                                               | 1,858 min       |
| >10                                  | 20         |                                         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,41-4,15 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                                                       | 275,2           |
| Procedimiento 15                     |            | 1-[rac-(4R)-4-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolol[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona                                 |                                                                                                                                                                                                                                               | 1,755 min       |
| 0,198                                | 21         |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                               | 275,2           |

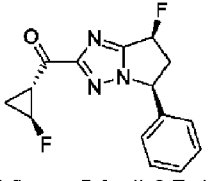
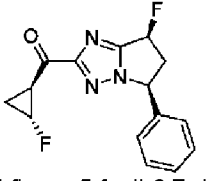
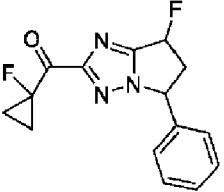
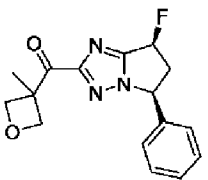
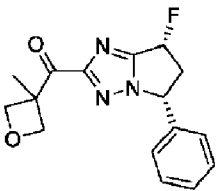
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                             | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                             | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento 15                     |            | <br>1-[rac-(4S)-4-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona                         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,42-4,18 (m, 4H), 2,96-2,92 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                                                           | 1,761 min       |
| 0,0331                               | 22         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                   | 299,2           |
| Procedimiento 16                     |            | <br>3-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-propanonitrilo | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,57-5,56 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).                        | 1,734 min       |
| 2,18                                 | 23         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                   | 241,0           |
| Procedimiento 17                     |            | <br>(S)-1-(4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona                                             | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,35-7,22 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                | 0,838 min       |
| >10                                  | 24         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                   | 240,9           |
| Procedimiento 17                     |            | <br>(R)-1-(4-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)propan-1-ona                                            | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,32-7,21 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                | 0,843 min       |
| 0,0899                               | 25         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                   | 290,1           |
| Procedimiento 18                     |            | <br>1-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,20-6,03 (m, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).                                               | 0,771 min       |
| 0,038                                | 26         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                   | 286,1           |
| Procedimiento 19                     |            | <br>(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metilciclopropil)metanona     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,41-7,37 (m, 3H), 7,24-7,23 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,60-5,59 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,97-0,92 (m, 2H) | 1,068 min       |
| >10                                  | 27         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                   | 257,1           |

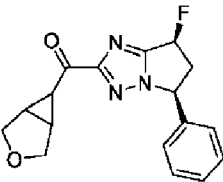
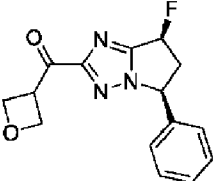
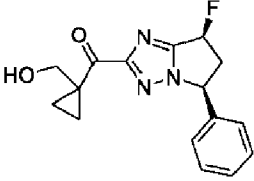
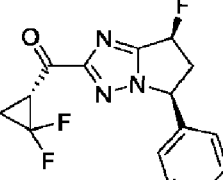
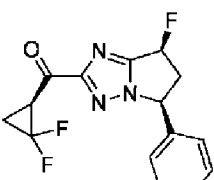
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                       | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>20                  |            |  <p>1-[rac-(4R)-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona</p>                                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,39-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                                  | 1,023 min       |
| 0,237                                | 28         |  <p>1-[rac-(4S)-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il]propan-1-ona</p>                                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,39-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                                  | 257,1           |
| Procedimiento<br>20                  |            |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             | 1,026 min       |
| 0,134                                | 29         |  <p>3,3,3-trifluoro-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,40-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,65-5,63 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,78-3,29 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H).                           | 314,1           |
| Procedimiento<br>21                  |            |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             | 1,072 min       |
| 0,0215                               | 30         |  <p>1-[rac-(5S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona</p>                            | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,42-7,32 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 5,49 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 4H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                              | 242,2           |
| Procedimiento<br>22                  |            |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             | 1,523 min       |
| 0,00739                              | 31         |  <p>1-[rac-(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona</p>                  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,45-7,35 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 3H), 5,80-5,75 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                        | 260,1           |
| Procedimiento<br>23                  |            |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             | 0,977 min       |
| 0,737                                | 32         |  <p>1-[rac-(5R,6S)-6-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona</p>                | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,34-7,31 (m, 3H), 6,90-6,87 (m, 2H), 5,63-5,61 (m, 0,5H), 5,59-5,57 (m, 1H), 5,46-5,44 (m, 0,5H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H). | 260,1           |
| Procedimiento<br>24                  |            |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             | 0,977 min       |
| 2,36                                 | 33         |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             | 309,1           |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                          | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>25                  |            |  <p>(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)-(2-piridil)metanona</p>                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>8,69-8,65 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,30-6,22 (m, 0,5H), 6,18-6,14 (m, 0,5H), 5,75-5,55 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 2,74-2,45 (m, 1H). | 1,510 min       |
| 0,0036                               | 34         |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>             | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,44-7,27 (m, 5H), 6,20-6,17 (m, 0,5H), 6,06-6,03 (m, 0,5H), 5,66-5,64 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 4H).                                                 | 272,0           |
| Procedimiento<br>26                  |            |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,817 min       |
| >9,4                                 | 35         |  <p>ciclopropil-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>            | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,44-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 0,5H), 6,05 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 0,5H), 5,66-5,62 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,29-1,09 (m, 4H)   | 271,9           |
| Procedimiento<br>26                  |            |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,816 min       |
| 0,0188                               | 36         |  <p>ciclopentil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)-[1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,44-7,40 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,64-5,63 (m, 1H), 3,89-3,68 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,02-1,60 (m, 8H).                                                 | 300,2           |
| Procedimiento<br>27                  |            |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2,070 min       |
| 2,83                                 | 37         |  <p>2,2-dimetil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona</p> | RMN no obtenido                                                                                                                                                                                                                                                      | 288,1           |
| Procedimiento<br>SP37                |            |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5,26 min        |
| 0,00417                              | 38         |  <p>2,2-dimetil-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona</p> | RMN no obtenido                                                                                                                                                                                                                                                      | 288,1           |
| Procedimiento<br>SP                  |            |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |
| 38                                   |            |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5,26 min        |
| 0,225                                | 39         |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      | 312,1           |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                           | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                         | EM<br>(m/z)T.R.    |
|--------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Procedimiento<br>SP39                |            |  <p>(1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,43-6,09 (m, 1H), 5,88-5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,58 (m, 1H).                                                                   | 3,99 min           |
| >10                                  | 40         |  <p>(1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,32-7,06 (m, 2H), 6,43-6,08 (m, 1H), 5,92-5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,96-2,57 (m, 1H).                                                                                      | 312,1<br>3,99 min  |
| 0,0267                               | 41         |  <p>(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)-(2-tienil)metanona</p>                               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,50-8,49 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,24-6,22 (m, 0,5H), 6,10-6,08 (m, 0,5H), 5,74-5,68 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H).                                       | 314,1<br>0,891 min |
| 0,0468                               | 42         |  <p>ciclopropil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)[1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,45-7,35 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,18-6,15 (m, 0,5H), 6,05-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 1H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H).                                       | 272,3<br>1,031 min |
| 0,012                                | 43         |  <p>ciclobutil-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>          | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,40-7,30 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,15-6,10 (m, 0,5H), 6,01-5,95 (m, 0,5H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H). | 286,0<br>0,883 min |
| 0,0115                               | 44         |  <p>1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona</p>                                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,42-7,36 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,16-6,13 (m, 0,5H), 6,02-5,99 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).                                                                                  | 288,0<br>0,907 min |
| 0,0143                               | 45         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 274,2              |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                             | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                 | EM<br>(m/z)T.R.    |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Procedimiento 31                     |            |  <p>1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)-2-metilpropan-1-ona</p>                                           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,46-7,36 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,18-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H). | 1,971 min          |
| 1,21                                 | 46         |  <p>1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-1,2,4-triazol-2-il]propan-1-ona</p>                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,42-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,03-6,00 (m, 0,5H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                           | 260,0<br>0,817 min |
| 0,00356                              | 47         |  <p>1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-1,2,4-triazol-2-il]propan-1-ona</p>                  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,88-2,69 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H)                            | 260,0<br>0,822 min |
| 0,416                                | 48         |  <p>(1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-1,2,4-triazol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,22-6,19 (m, 0,5H), 6,08-6,05 (m, 0,5H), 5,72-5,65 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,70 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H).                              | 311,9<br>0,791 min |
| 0,0236                               | 49         |  <p>1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-1,2,4-triazol-2-il]propan-1-ona</p>                 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,38-7,35 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,59-5,53 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                           | 260,2<br>1,038 min |
| 0,0767                               | 50         |  <p>1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-1,2,4-triazol-2-il]etanona</p>                      | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,41-7,35 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,16-6,14 (m, 0,5H), 6,01-6,00 (m, 0,5H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).                                                          | 246,2<br>0,954 min |
| 0,003                                | 51         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                       | 290,1              |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                  | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>35                  |            |  <p>((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-il)((1R,2S)-2-fluorociclopropil)metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,21-6,04 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,00-4,82 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H).                    | 1,756 min       |
| 0,005                                | 52         |                                                                                                                                                                                                         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,03 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). | 290,1           |
| Procedimiento<br>35                  |            |  <p>((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-il)((1S,2R)-2-fluorociclopropil)metanona</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,765 min       |
| 0,0224                               | 53         |                                                                                                                                                                                                         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,93 (m, 0,5H), 5,51-5,50 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H).                                   | 290,1           |
| Procedimiento<br>36                  |            |  <p>(1-fluorociclopropil)-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-il)metanona</p>   |                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,726 min       |
| 0,028                                | 54         |                                                                                                                                                                                                         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H).                     | 302,1           |
| Procedimiento<br>37                  |            |  <p>(3-metiloxetan-3-il)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>       |                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,675 min       |
| >10                                  | 55         |                                                                                                                                                                                                         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H).                     | 302,1           |
| Procedimiento<br>38                  |            |  <p>(3-metiloxetan-3-il)-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b[1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>       |                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,678 min       |
| 0,221                                | 56         |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                        | 313,9           |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                        | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                      | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>39                  |            |  <p>3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanona</p>   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,43-7,39 (m, 3H), 7,27-7,26 (m, 2H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H).     | 0,821 min       |
| 0,0423                               | 57         |                                                                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,43-7,40 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 4H), 4,72-4,68 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H).                                           | 287,9           |
| Procedimiento<br>40                  |            |  <p>oxetan-3-yl-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanona</p>                     |                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,782 min       |
| 0,0287                               | 58         |                                                                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,43-7,37 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,63-5,61 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H). | 302,1           |
| Procedimiento<br>41                  |            |  <p>[1-(hidroximetil)ciclopropil]-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> |                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,648 min       |
| 0,0032                               | 59         |                                                                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,45-7,41 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 0,5H), 6,07-6,05 (m, 0,5H), 5,66-5,65 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H).                    | 308,1           |
| Procedimiento<br>42                  |            |  <p>[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>   |                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,822 min       |
| 0,0183                               | 60         |                                                                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,42-7,38 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 0,5H), 6,07-6,05 (m, 0,5H), 5,68-5,66 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H).                    | 308,1           |
| Procedimiento<br>42                  |            |  <p>[(1S)-2,2-difluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>   |                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,834 min       |
| 0,0003                               | 61         |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                            | 290,1           |

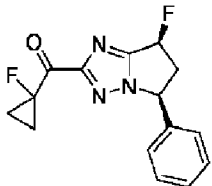
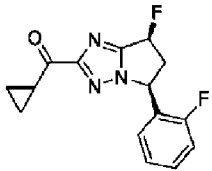
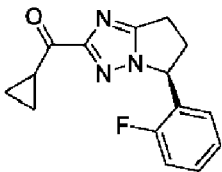
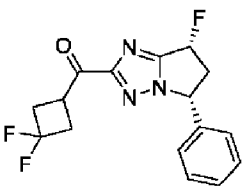
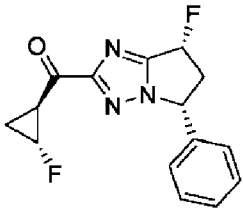
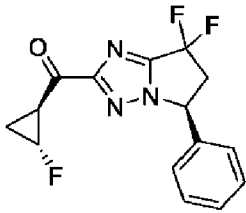
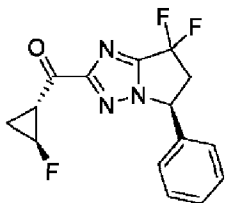
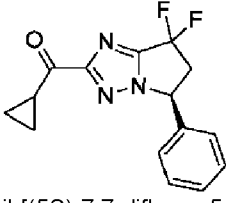
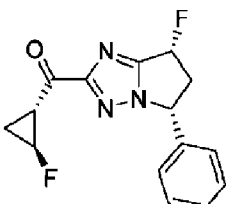
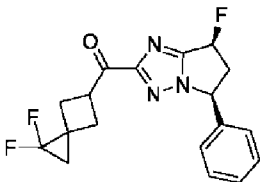
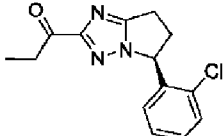
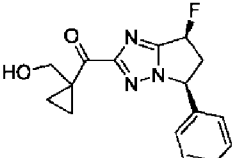
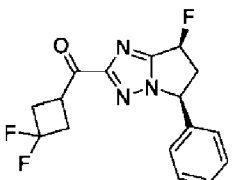
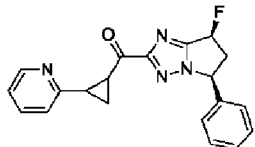
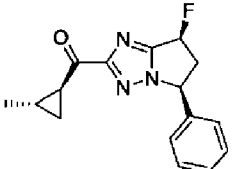
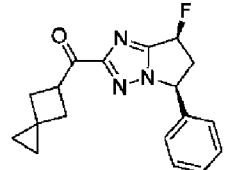
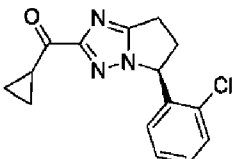
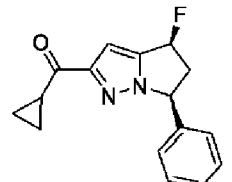
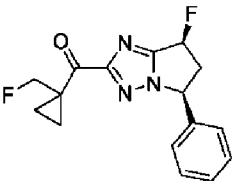
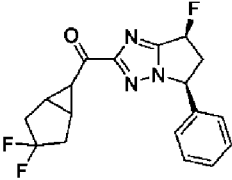
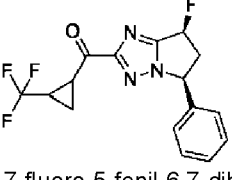
| Ki (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                   | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>43      |            |  <p>(1-fluorociclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,40-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,94 (m, 0,5H), 5,51-5,49 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 2H). | 1,736 min       |

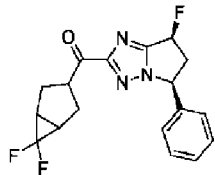
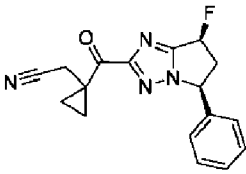
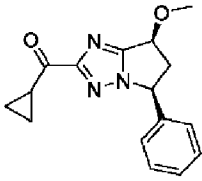
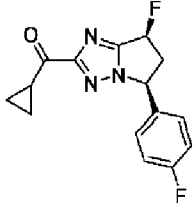
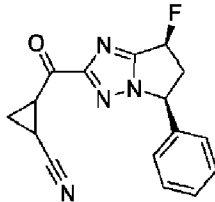
Tabla 2

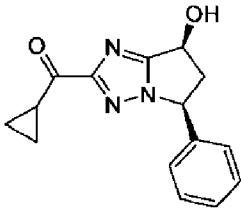
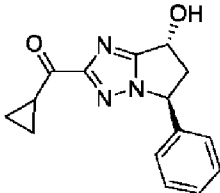
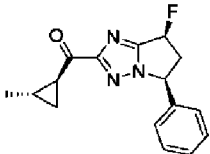
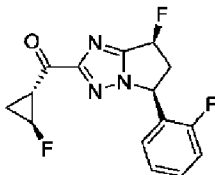
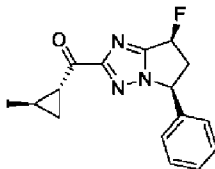
| Ki (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                             | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                     | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 0,004                    | 62         |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona</p>           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,47-7,41 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).                    | 290,2           |
| Procedimiento<br>44      |            |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,043 min       |
| 0,01                     | 63         |  <p>ciclopropil-[rac-(5S)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona</p>                 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,44-7,35 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 3H), 5,81-5,77 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,21-3,03 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H).                                       | 272,1           |
| Procedimiento<br>45      |            |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,699 min       |
| 0,78                     | 64         |  <p>(3,3-difluorociclobutil)-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona</p>      | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,43-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,64-5,63 (m, 1H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 5H).                                                      | 322,1           |
| Procedimiento<br>46      |            |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,904 min       |
| 0,68                     | 65         |  <p>[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,51-7,33 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,03 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). | 290,1           |
| Procedimiento<br>35      |            |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,765 min       |
| 0,0033                   | 66         |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                           | 308,0           |

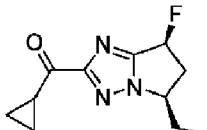
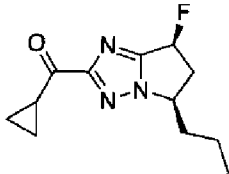
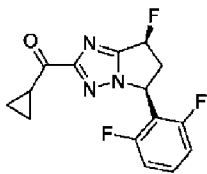
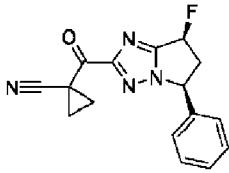
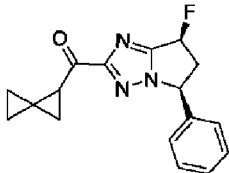
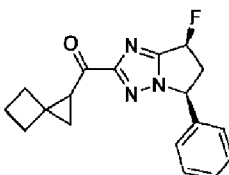
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                          | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento 47                     |            |  <p>[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona</p>                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,49-7,44 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 2H), 5,99-5,92 (m, 1H), 5,02-5,00 (m, 0,5H), 4,86-4,82 (m, 0,5H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 0,5H), 3,32-3,22 (m, 0,5H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H). | 0,822 min       |
| 0,027                                | 67         |  <p>[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metanona</p>                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,47-7,43 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 5,98-5,94 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 0,5H), 4,86-4,83 (m, 0,5H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H).                        | 308,1           |
| Procedimiento 47                     |            |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,818 min       |
| 0,013                                | 68         |  <p>ciclopropil-[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,45-7,41 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 5,73-5,68 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H).                                                                  | 290,2           |
| Procedimiento 48                     |            |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,238 min       |
| 0,790                                | 69         |  <p>[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                                  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,21-6,04 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,00-4,82 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H).                            | 290,1           |
| Procedimiento 35                     |            |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,756 min       |
| 0,017                                | 70         |  <p>(2,2-difluoroespiro[2.3]hexan-5-il)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,64-5,62 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 2,68-2,28 (m, 4H), 1,32-1,23 (m, 2H).                                               | 348,1           |
| Procedimiento 49                     |            |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,281 y 1,2     |
|                                      |            |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                | 98 min          |
| 0,014                                | 71         |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                | 276,1           |

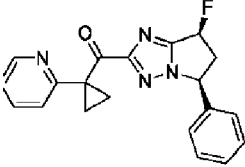
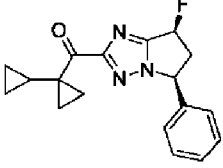
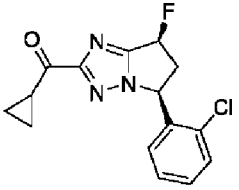
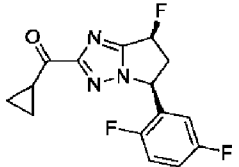
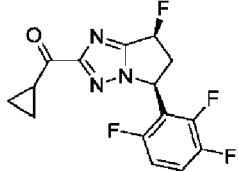
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                  | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                      | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento 50                     |            | <br>1-[(5S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-ona                                 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,52-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,96-6,94 (m, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H).                                    | 1,185 min       |
| 0,0049                               | 72         |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,695 min       |
| Procedimiento 51                     |            | <br>[1-(hidroximetil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-yl]metanona      | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,19-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H).                    | 302,1           |
| 0,0034                               | 73         |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 322,2           |
| Procedimiento 52                     |            | <br>(3,3-difluorociclobutil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-yl]metanona          | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,20-6,17 (m, 0,5H), 6,06-6,03 (m, 0,5H), 5,66-5,64 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 5H).                                                          | 1,241 min       |
| 0,018                                | 74         |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 348,9           |
| Procedimiento 53                     |            | <br>[2-(2-piridil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-yl]metanona       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,39-8,37 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,83-3,67 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H).                        | 0,745 min       |
| 0,0037                               | 75         |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 286,1           |
| Procedimiento 54                     |            | <br>[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,63 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 3H), 1,01-0,91 (m, 1H). | 0,793 min       |
| 0,0035                               | 76         |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 312,0           |
| Procedimiento 55                     |            | <br>[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-bis[1,2,4]triazol-2-yl]-espiro[2.3]hexan-5-il-metanona           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,01-2,70 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H).     | 0,904 min       |

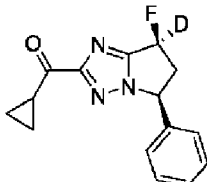
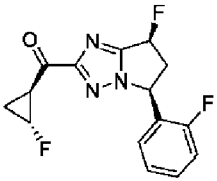
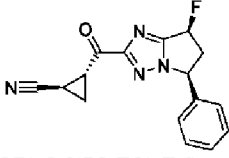
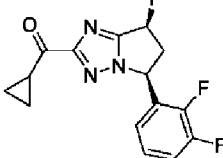
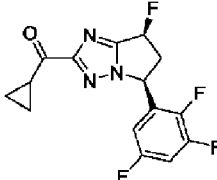
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                       | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                      | EM<br>(m/z)T.R.    |
|--------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 0,014                                | 77         | <br>ciclopropil-[(5S)-5-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona                                 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H).          | 288,1<br>1,187 min |
| 0,020                                | 78         | <br>ciclopropil-[rac-(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il]metanona                                 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,27-6,90 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,09-5,92 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H).                                                | 270,9<br>0,870 min |
| 0,0034                               | 79         | <br>[1-(fluorometil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona            | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,43-7,33 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,12 (m, 0,5H), 6,01-5,98 (m, 0,5H), 5,62-5,60 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H). | 304,2<br>1,188 min |
| 0,033                                | 80         | <br>(3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,03-3,02 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H). | 348,2<br>1,255 min |
| 0,028                                | 81         | <br>[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona        | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,45-7,39 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,22-6,05 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 2H).                                           | 339,9<br>0,904 min |
| 0,010                                | 82         |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 347,9              |

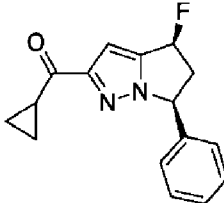
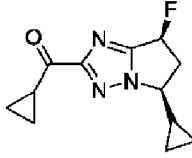
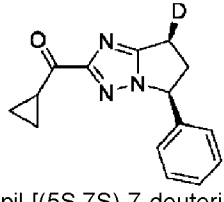
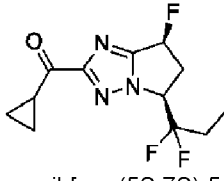
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                                    | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                      | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>61                  |            |  <p>(6,6-difluoro-3-biciclo[3.1.0]hexanil)-<br/>[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-<br/>pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,42-7,39 (m, 3H), 7,26-7,23 (m,<br>2H), 6,12-5,94 (m, 1H), 5,52-5,48<br>(m, 1H), 4,19-4,15 (m, 0,5H), 3,88-<br>3,85 (m, 0,5H), 3,68-3,59 (m, 1H),<br>3,02-2,91 (m, 1H), 2,39-2,30 (m,<br>4H), 2,08-2,04 (m, 2H). | 0,896 min       |
| 0,0037                               | 83         |                                                                                                                                                                                                                               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,43-7,35 (m, 3H), 7,26-7,23 (m,<br>2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,03-6,00<br>(m, 0,5H), 5,65-5,59 (m, 1H), 3,81-<br>3,67 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,87-2,72<br>(m, 1H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,27-<br>1,21 (m, 2H).     | 311,1           |
| Procedimiento<br>62                  |            |  <p>2-[1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-<br/>5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-<br/>carbonil]ciclopropil]acetoniitrilo</p>            |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,717 min       |
| 0,15                                 | 84         |                                                                                                                                                                                                                               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,40-7,31 (m, 5H), 5,56-5,52 (m,<br>1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 3,67-3,59<br>(m, 4H), 3,02-3,01 (m, 1H), 2,62-<br>2,57 (m, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H),<br>1,10-1,07 (m, 2H).                                              | 284,1           |
| Procedimiento<br>63                  |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-metoxi-5-fenil-6,7-<br/>dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-<br/>il]metanona</p>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,709 min       |
| 0,009                                | 85         |                                                                                                                                                                                                                               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ<br>7,36-7,32 (m, 2H), 7,19-7,14 (m,<br>2H), 6,20-6,04 (m, 1H), 5,65-5,65<br>(m, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,10-<br>2,97 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H),<br>1,20-1,09 (m, 4H).                                              | 289,9           |
| Procedimiento<br>64                  |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(4-<br/>fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-<br/>b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,833 min       |
| 0,16                                 | 86         |                                                                                                                                                                                                                               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,46-7,42 (m, 3H), 7,31-7,27 (m,<br>2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,56-5,53<br>(m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,07-<br>3,03 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H),<br>1,75-1,70 (m, 1H), 1,68-1,57 (m,<br>1H).                        | 296,9           |
| Procedimiento<br>65                  |            |  <p>2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-<br/>dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-<br/>carbonil]-ciclopropanocarbonitrilo</p>         |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,818 min       |
| 0,013                                | 87         |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 270,2           |

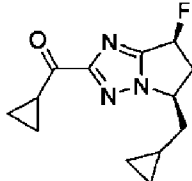
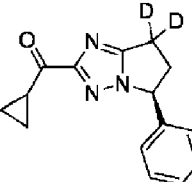
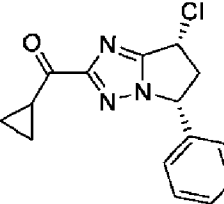
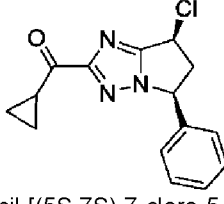
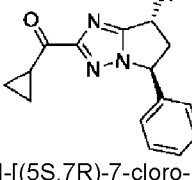
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                            | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                             | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>66                  |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43-7,36 (m, 5H), 5,44-5,41 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 1,30-1,29 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H).                                                                          | 2,061 min       |
| 0,180                                | 88         |                                                                                                                                                                                                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H).                                                  | 270,2           |
| Procedimiento<br>67                  |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7R)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,906 min       |
| 0,015                                | 89         |                                                                                                                                                                                                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,62 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,99-0,96 (m, 1H). | 286,1           |
| Procedimiento<br>68                  |            |  <p>[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona</p>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,756 min       |
| 0,0034                               | 90         |                                                                                                                                                                                                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,48-7,42 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 0,5H), 4,85-4,82 (m, 0,5H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H).        | 308,0           |
| Procedimiento<br>69                  |            |  <p>[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,852 min       |
| 0,0034                               | 91         |                                                                                                                                                                                                                       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,06-6,02 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H). | 286,1           |
| Procedimiento<br>70                  |            |  <p>[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]metanona</p>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,757 min       |
| 0,870                                | 92         |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 224,0           |

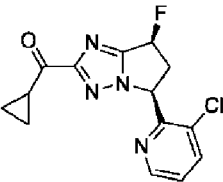
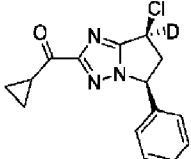
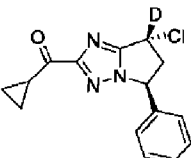
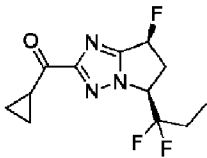
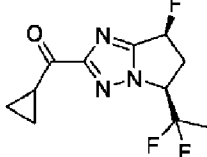
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                             | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                     | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>71                  |            |  <p>ciclopropil-[(5R,7S)-5-etil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,09-5,89 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                                                   | 0,770 min       |
| 0,041                                | 93         |  <p>ciclopropil-[(5R,7S)-7-fluoro-5-propil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>               | RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,07-5,91 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,23-1,11 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H).              | 238,2           |
| Procedimiento<br>72                  |            |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,972 min       |
| 0,0031                               |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,54-7,48 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,24-6,21 (m, 0,5H), 6,10-6,07 (m, 0,5H), 5,98-5,94 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H).                                                      | 308,1           |
| Procedimiento<br>73                  | 94         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,740 min       |
| 0,0027                               | 95         |  <p>1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo</p>  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43-7,40 (m, 3H), 7,78-7,27 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H).                                                                             | 296,9           |
| Procedimiento<br>74                  |            |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,813 min       |
| 0,0036                               | 96         |  <p>[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.2]pentan-2-il-metanona</p>  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41-7,33 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,09-5,93 (m, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 1H). | 298,1           |
| Procedimiento<br>75                  |            |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,786 min       |
| 0,0084                               |            |  <p>[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexan-2-il-metanona</p>   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,42-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,51-5,48 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). | 312,1           |
| Procedimiento<br>76                  | 97         |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,821 min       |

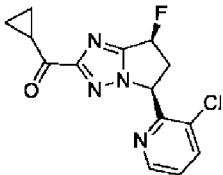
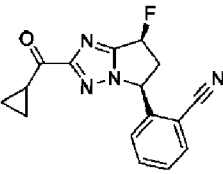
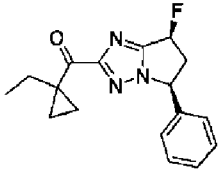
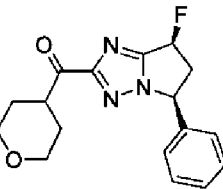
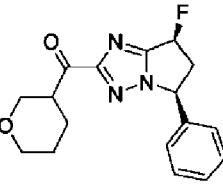
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                 | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                         | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 0,11                                 | 98         |           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,42-8,40 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,26-7,10 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,00-5,83 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H).     | 349,2           |
| Procedimiento 77                     |            | [1-(2-piridil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,678 min       |
| 0,0029                               | 99         |           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,40-7,36 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,09-5,91 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,07-0,03 (m, 2H).                        | 312,1           |
| Procedimiento 78                     |            | (1-ciclopropilciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,816 min       |
| 0,0035                               | 100        |          | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,45-7,43 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 0,5H), 6,01-5,95 (m, 1H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). | 306,1           |
| Procedimiento 79                     |            | ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona         |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,049 min       |
| 0,0036                               | 101        |         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,28-7,17 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H).                                                              | 308,1           |
| Procedimiento 80                     |            | ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,5-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona    |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,007 min       |
| 0,0036                               | 102        |         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,24-7,20 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,19-6,03 (m, 1H), 5,86-5,83 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H).                                                                                 | 325,9           |
| Procedimiento 81                     |            | ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]metanona |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,864 min       |
| 0,0079                               | 103        |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 273,1           |

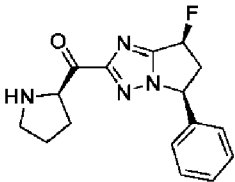
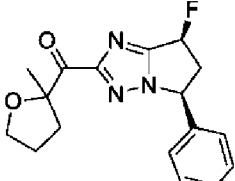
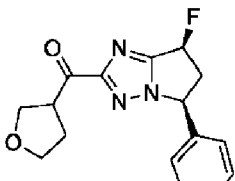
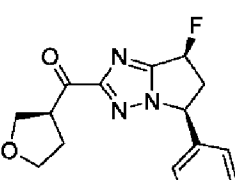
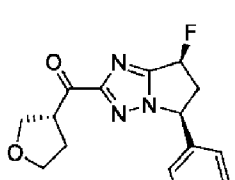
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                                | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                             | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>82                  |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol-2-yl][1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                      | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 5,67-5,63 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H).                                                                                     | 0,738 min       |
| 0,0032                               | 104        |                                                                                                                                                                                                                           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,13-6,11 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,89-4,88 (m, 0,5H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H). | 308,1           |
| Procedimiento<br>83                  |            |  <p>[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl][1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,763 min       |
| 0,013                                | 105        |                                                                                                                                                                                                                           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,45 – 7,39 (m, 3H), 7,32 – 7,30 (m, 2H), 6,22 – 6,20 (m, 0,5H), 6,08 – 6,06 (m, 0,5H), 5,70 – 5,67 (m, 1H), 3,81 – 3,75 (m, 1H), 3,62 – 3,31 (m, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,28 – 2,24 (m, 1H), 1,68 – 1,63 (m, 2H).                       | 297,2           |
| Procedimiento<br>84                  |            |  <p>rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl][1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo</p>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,957 min       |
| 0,0031                               | 106        |                                                                                                                                                                                                                           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 0,5H), 5,99-5,96 (m, 0,5H), 5,88-5,84 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H).                        | 308,1           |
| Procedimiento<br>85                  |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl][1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,666 min       |
| 0,0039                               | 107        |                                                                                                                                                                                                                           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,29-7,26 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,23-6,06 (m, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 1,22-1,11 (m, 4H).                                                                                     | 326,2           |
| Procedimiento<br>86                  |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-yl][1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,029 min       |
| 0,0037                               | 108        |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 271,0           |

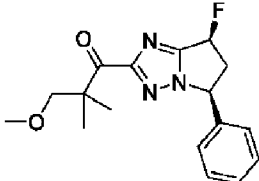
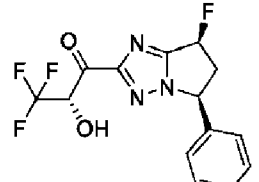
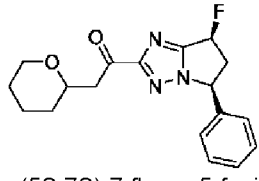
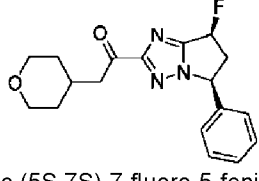
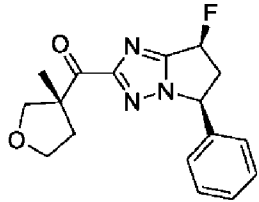
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                             | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>57                  |            |  <p>ciclopropil-[(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il]metanona</p>                             | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,39-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 5,51-5,49 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H). | 0,883 min       |
| 0,150                                | 109        |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,99-5,83 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,34-1,33 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).                 | 238,0           |
| Procedimiento<br>87                  |            |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,822 min       |
| 0,310                                | 110        |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,05-5,89 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,26-1,12 (m, 5H), 0,79-0,67 (m, 3H), 0,58-0,52 (m, 1H).                                                                     | 236,1           |
| Procedimiento<br>88                  |            |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,677 min       |
| 0,0082                               | 111        |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>                  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H).                                                                     | 255,1           |
| Procedimiento<br>89                  |            |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,551 min       |
| 0,071                                | 112        |  <p>ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 5,97-5,80 (m, 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 3,45-3,25 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 5H).                                                                     | 274,1           |
| Procedimiento<br>90                  |            |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,766 min       |
| 0,043                                | 113        |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 250,2           |

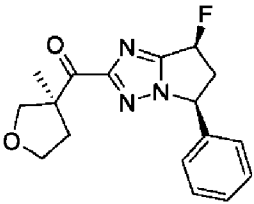
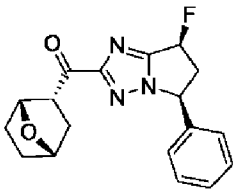
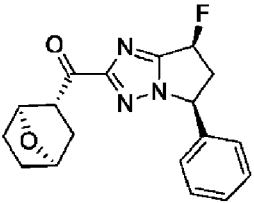
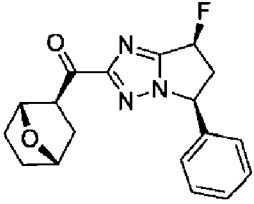
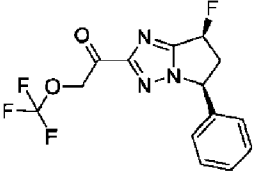
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                           | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                         | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>91                  |            |  <p>ciclopropil-[(5R,7S)-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,88-5,86 (m, 0,5H), 4,60-4,55 (m, 1H), 3,37-3,23 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 4H), 0,90-0,77 (m, 1H), 0,49-0,47 (m, 2H), 0,10-0,02 (m, 2H). | 0,635 min       |
| 0,018                                | 114        |  <p>ciclopropil-[(5S)-7,7-dideuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H).                                                                                 | 256,2           |
| Procedimiento<br>92                  |            |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,549 min       |
| 0,790                                | 115        |  <p>ciclopropil-[(5R,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H).                                                                                 | 288,2           |
| Procedimiento<br>93                  |            |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,033 min       |
| 0,004                                | 116        |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>             | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H).                                                                                 | 288,2           |
| Procedimiento<br>93                  |            |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,034 min       |
| 0,56                                 | 117        |  <p>ciclopropil-[(5S,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>             | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H).                                                                          | 288,2           |
| Procedimiento<br>94                  |            |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,028 min       |
| 0,032                                | 118        |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 306,9           |

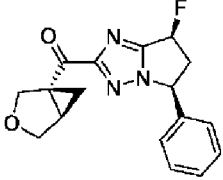
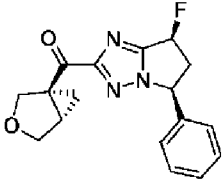
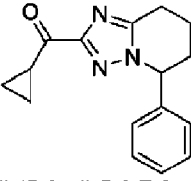
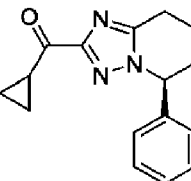
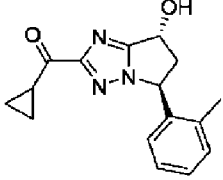
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                          | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>95                  |            |  <p>ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,24-6,03 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,04-2,89 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H).                           | 0,780 min       |
| 0,036                                | 119        |                                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,46-7,38 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 2H).                                  | 289,1           |
| Procedimiento<br>96                  |            |  <p>ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>          |                                                                                                                                                                                                                                                | 1,033 min       |
| 0,910                                | 120        |                                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,74-7,69 (m, 3H), 7,63-7,61 (m, 2H), 6,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H).                                              | 289,2           |
| Procedimiento<br>97                  |            |  <p>ciclopropil-[rac-(5S,7R)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>         |                                                                                                                                                                                                                                                | 1,033 min       |
| <0,005                               | 121        |                                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6,02-5,84 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,18 (s, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,14-1,11 (m, 2H). | 273,9           |
| Procedimiento<br>90                  |            |  <p>ciclopropil-[(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>   |                                                                                                                                                                                                                                                | 0,818 min       |
| 0,360                                | 122        |                                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6,00-5,84 (m, 1H), 4,75-4,55 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,18-2,99 (m, 2H), 1,86 (t, J = 19,2 Hz, 3H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H).                                             | 259,9           |
| Procedimiento<br>98                  |            |  <p>ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> |                                                                                                                                                                                                                                                | 0,828 min       |
| 0,010                                | 123        |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                | 307,0           |

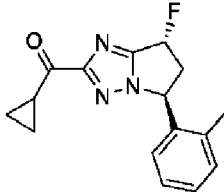
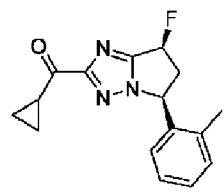
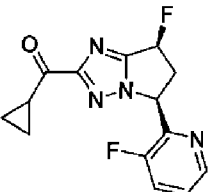
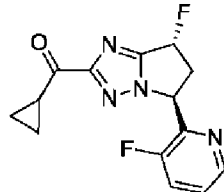
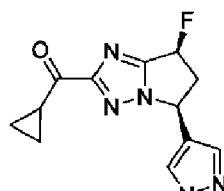
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                          | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento 95                     |            | <br>ciclopil-[(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona      | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,14-6,12 (m, 1H), 6,11-6,10 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                             | 0,617 min       |
| 0,061                                | 124        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 397,2           |
| Procedimiento 99                     |            | <br>2-[(5S,7S)-2-(ciclopropanocarbonil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-5-il]benzonitrilo      | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,79-7,76 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,15-6,12 (m, 0,5H), 6,00-5,98 (m, 1,5H), 3,90-3,74 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H).                                                                                                                                                                                          | 0,915 min       |
| 0,004                                | 125        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 300,1           |
| Procedimiento 100                    |            | <br>(1-etilciclopil)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona       | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,46-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,20 (ddd, J = 56,5, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,69 (ddd, J = 8,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 3,72 (dddd, J = 26,1, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,68 (dddd, J = 26,6, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,73 (qd, J = 7,2, 1,7 Hz, 2H), 1,58 (dq, J = 4,4, 1,7, 1,2 Hz, 2H), 0,93 (q, J = 3,2, 2,6 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H).                                                                       | 5,29 min        |
| 0,057                                | 126        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 316,1           |
| Procedimiento 101                    |            | <br>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-tetrahidropiran-4-il-metanona | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,23 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,9, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (ddt, J = 11,0, 4,6, 2,4 Hz, 2H), 3,74 (dddd, J = 26,1, 15,5, 8,6, 7,2 Hz, 1H), 3,60 (tt, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,42 (tdd, J = 11,4, 3,6, 2,2 Hz, 2H), 2,70 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,76 (tdt, J = 10,8, 4,5, 2,2 Hz, 2H), 1,58 (dtdd, J = 13,3, 11,7, 8,8, 4,5 Hz, 2H). | 4,22 min        |
| 0,016                                | 127        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 316,1           |
| Procedimiento 102                    |            | <br>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-tetrahidropiran-3-il-metanona | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,49-7,34 (m, 3H), 7,25 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 6,23 (dddd, J = 56,4, 7,2, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,8, 6,4, 3,0 Hz, 1H), 4,01 (tdd, J = 10,5, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 3,84-3,65 (m, 2H), 3,57 (tdd, J = 9,8, 3,8, 1,9 Hz, 1H), 3,45 (ddd, J = 10,9, 9,5, 2,6 Hz, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,78-1,47 (m, 3H).                                                           | 4,42 min        |
| 0,65                                 | 128        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 300,9           |

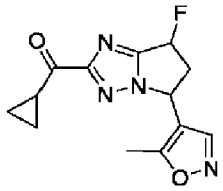
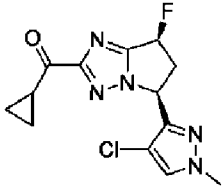
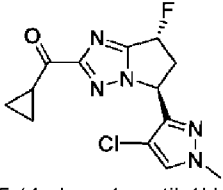
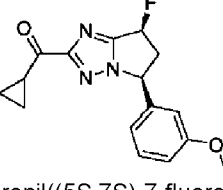
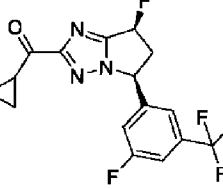
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                          | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>103                 |            |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2R)-pirrolidin-2-il]metanona</p>        | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,48-7,29 (m, 3H), 7,23 (ddt, J = 11,8, 6,1, 1,6 Hz, 2H), 6,35-5,99 (m, 1H), 5,82-5,52 (m, 1H), 4,37-3,89 (m, 1H), 3,88-3,45 (m, 1H), 3,12-2,51 (m, 3H), 2,40-0,29 (m, 4H).                                                                                                          | 0,88 min        |
| 0,047                                | 129        |  <p>(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,48-7,35 (m, 3H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,23 (ddt, J = 56,5, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 5,72 (ddt, J = 8,9, 6,3, 2,8 Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,71 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,53 (d, J = 3,6 Hz, 3H). | 316,1           |
| Procedimiento<br>104                 |            |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4,66 min        |
| 0,008                                | 130        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-tetrahidrofuran-3-il-metanona</p>            | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, J = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H).                           | 302,2           |
| Procedimiento<br>105                 |            |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4,33 min        |
| <0,005                               | 131        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, J = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H).                           | 302,2           |
| Procedimiento<br>106                 |            |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4,33 min        |
| <0,005                               | 132        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, J = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H).                           | 302,2           |
| Procedimiento<br>106                 |            |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4,33 min        |
| <0,005                               | 133        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 318,2           |

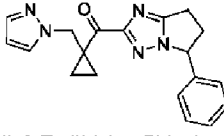
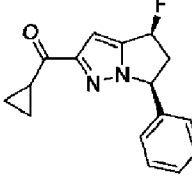
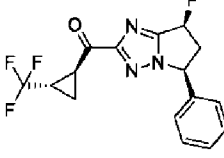
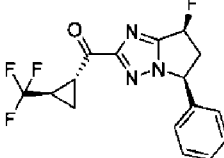
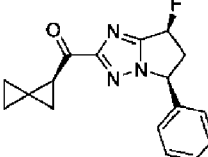
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                               | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>107                 |            |  <p>3-metoxi-2,2-dimetil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona</p>               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,48-7,34 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,23 (ddd, J = 56,5, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 8,9, 6,5, 2,9 Hz, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,71 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H).                                                                                                                           | 5,44 min        |
| 0,220                                | 134        |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 330,1           |
| Procedimiento<br>108                 |            |  <p>rac-(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,42 (dddd, J = 9,2, 7,4, 6,3, 3,3 Hz, 3H), 7,26 (td, J = 8,3, 7,8, 1,6 Hz, 2H), 6,27 (dddd, J = 56,3, 7,3, 3,5, 2,0 Hz, 1H), 5,77 (ddd, J = 9,0, 6,3, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 3,77 (dddd, J = 25,7, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H).                                                                                                    | 4,82 min        |
| 0,180                                |            |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 330,2           |
| Procedimiento<br>109                 | 135        |  <p>1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-2-tetrahidropiran-2-il-etanona</p>               | RMN no obtenido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4,94 min        |
| 0,032                                | 136        |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 330,2           |
| Procedimiento<br>110                 |            |  <p>1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-2-tetrahidropiran-4-il-etanona</p>               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,46-7,34 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,22 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,71 (ddd, J = 8,5, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 3,84-3,63 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H), 2,71 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,2, 2,0 Hz, 1H), 2,10 (ttt, J = 11,0, 7,1, 3,9 Hz, 1H), 1,55 (ddd, J = 12,9, 4,2, 2,0 Hz, 2H), 1,23 (qd, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 0,87-0,65 (m, 1H). | 2,51 min        |
| <0,005                               | 137        |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 316,2           |
| Procedimiento<br>111                 |            |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(3R)-3-metiltetrahidrofuran-3-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,46-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,4, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,9, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,84-3,66 (m, 3H), 3,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,71 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J = 12,6, 8,2, 6,8 Hz, 1H), 1,85 (ddd, J = 13,0, 7,6, 5,6 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H).                                      | 4,68 min        |
| <0,005                               | 138        |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 316,2           |

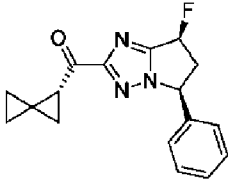
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                                      | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento 111                    |            |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(3S)-3-metiltetrahidrofuran-3-il]metanona</p>          | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,47-7,34 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,3, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,9, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,83-3,64 (m, 3H), 3,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,71 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,82 (ddd, J = 12,6, 7,6, 5,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H).                                                                                                                                     | 4,68 min        |
| 0,140                                | 139        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1R,2R,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,25 (ddd, J = 56,4, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 9,1, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,75 (dddd, J = 25,8, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,72 (dddd, J = 26,7, 15,1, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,00 (dddd, J = 11,9, 4,6 Hz, 1H), 1,75 (dddd, J = 12,0, 10,9, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 1H).                     | 328,2           |
| Procedimiento 112                    |            |  <p>((1S,2R,4R)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>        | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,03 (ddd, J = 55,8, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 5,50 (ddd, J = 8,8, 6,2, 2,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,77-3,51 (m, 2H), 2,95 (dddd, J = 25,0, 15,4, 2,8, 1,7 Hz, 1H), 2,32 (dtd, J = 12,2, 5,0, 2,1 Hz, 1H), 1,90-1,63 (m, 5H).                                                                                                                                                           | 4,54 min        |
| 0,150                                | 140        |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 328,2           |
| Procedimiento 112                    |            |  <p>((1R,2S,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>        | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,23 (ddd, J = 56,3, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 8,9, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,75 (dddd, J = 26,1, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,72 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,99 (dddd, J = 12,0, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dddd, J = 11,9, 10,8, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,59 (ddt, J = 12,8, 8,5, 4,8 Hz, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 1H). | 4,61 min        |
| 0,009                                | 141        |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 328,2           |
| Procedimiento 112                    |            |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4,61 min        |
| 0,009                                | 142        |  <p>1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-2-(trifluorometoxi)etanona</p>                          | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,47-7,36 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,26 (ddd, J = 56,2, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,75 (ddd, J = 8,8, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,84-3,63 (m, 1H), 2,74 (dddd, J = 26,8, 15,3, 3,2, 1,9 Hz, 1H).                                                                                                                                                                                                                                       | 330,1           |
| Procedimiento 113                    |            |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5,39 min        |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                                  | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | EM<br>(m/z)T.R.   |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <0,005                               | 143        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1R,5R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,48-7,33 (m, 3H), 7,24 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 2H), 6,22 (dddd, J = 56,4, 7,2, 3,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 3,81-3,64 (m, 3H), 2,83-2,61 (m, 2H), 1,84 (td, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 1,13 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 1H). | 314,1<br>4,58 min |
| 0,230                                | 144        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]metanona</p> | RMN no obtenido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 314,2<br>4,58 min |
| 0,26                                 | 145        |  <p>ciclopropil-(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona</p>                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,41-7,27 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,62 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,12-2,83 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 4H).                                                                                                              | 268,1<br>4,37 min |
| 0,07                                 | 146        |  <p>(S)-ciclopropil(5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanona</p>                                           | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,42-7,23 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,05-0,93 (m, 4H).                                                                                                              | 268,1<br>4,39 min |
| 0,45                                 | 147        |  <p>ciclopropil((5S,7R)-7-hidroxi-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona</p>                               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,30-7,13 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,25 (s an., 1H), 5,75 (dd, J = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 1H), 1,09-0,96 (m, 4H).                                                           | 284,1<br>4,08 min |
| 0,73                                 | 148        |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 286,1             |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                   | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>116                 |            |  <p>ciclopropil-[rac-(5S,7R)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,33-7,14 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,35 (ddd, J = 56,2, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,19 (td, J = 6,9, 3,2 Hz, 1H), 3,59-3,27 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,14-1,01 (m, 4H).                                                                         | 4,81 min        |
| 0,039                                | 149        |                                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,35-7,14 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 1H), 6,26 (ddd, J = 56,3, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,94 (ddd, J = 8,5, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 3,94-3,48 (m, 1H), 3,01 (ddt, J = 7,6, 6,1, 5,2 Hz, 1H), 2,66 (dddd, J = 26,8, 15,1, 3,2, 2,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,18-0,99 (m, 4H).         | 286,1           |
| Procedimiento<br>116                 |            |  <p>ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4,80 min        |
| 0,010                                | 150        |                                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,45 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,26 (ddd, J = 56,6, 7,7, 2,7 Hz, 1H), 6,10-5,99 (m, 1H), 3,74 (dddd, J = 19,7, 14,7, 8,5, 7,7 Hz, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 1,18-0,93 (m, 4H).               | 291,1           |
| Procedimiento<br>117                 |            |  <p>ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3,64 min        |
| 0,230                                | 151        |                                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,42 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 10,0, 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,58-6,32 (m, 2H), 3,55-3,19 (m, 2H), 2,95 (tt, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 1,13-0,98 (m, 4H).                                                                    | 291,1           |
| Procedimiento<br>117                 |            |  <p>ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3,82 min        |
| 0,030                                | 152        |                                                                                                                                                                                                              | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,21 (ddd, J = 56,4, 7,0, 2,4 Hz, 1H), 5,66 (ddd, J = 8,2, 6,0, 3,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73-3,55 (m, 1H), 2,99 (tt, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 2,80 (dddd, J = 26,4, 14,9, 3,7, 2,4 Hz, 1H), 1,14-0,95 (m, 4H). | 276,1           |
| Procedimiento<br>118                 |            |  <p>ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3,10 min        |
| 0,380                                | 153        |                                                                                                                                                                                                              | RMN no obtenido                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 277,1           |

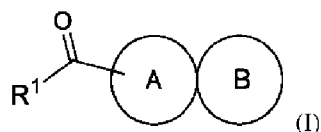
| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                             | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                             | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>119                 |            |  <p>ciclopropil(7-fluoro-5-(5-metilisoxazol-4-yl)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona</p>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3,63 min        |
| 0,032                                | 154        |                                                                                                                                                                                                                        | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ                                                                                                                                                                                                                                           | 310,0           |
| Method120                            |            |  <p>((5S,7S)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona</p>  | 8,03 (s, 1H), 6,23 (ddd, J = 56,8, 7,8, 3,3 Hz, 1H), 5,70 (ddd, J = 8,4, 6,5, 5,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (ddt, J = 16,3, 14,6, 8,1 Hz, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 1,14-0,99 (m, 4H).                                                                                                            | 3,86 min        |
| 0,970                                | 155        |                                                                                                                                                                                                                        | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ                                                                                                                                                                                                                                           | 310,0           |
| Method120                            |            |  <p>((5S,7R)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona</p> | 8,03 (s, 1H), 6,58-6,22 (m, 1H), 6,04 (ddd, J = 7,4, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,46-3,21 (m, 2H), 2,97 (tt, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 1,14-1,00 (m, 4H).                                                                                                                                        | 4,01 min        |
| 0,020                                |            |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 302,1           |
| Procedimiento<br>121                 | 156        |  <p>ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona</p>                    | RMN no obtenido                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4,92 min        |
| 0,117                                | 157        |                                                                                                                                                                                                                        | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ                                                                                                                                                                                                                                           | 358,1           |
| Procedimiento<br>122                 |            |  <p>ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona</p> | 7,76 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (dt, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,26 (ddd, J = 56,2, 7,0, 2,1 Hz, 1H), 5,89 (ddd, J = 8,9, 6,2, 3,4 Hz, 1H), 3,86-3,66 (dddd, J = 25,2, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,83 (dddd, J = 26,1, 15,2, 3,4, 2,2 Hz, 1H), 1,16-0,99 (m, 4H). | 5,51 min        |
| 0,650                                | 158        |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 334,2           |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                                    | RMN de <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Procedimiento<br>123                 |            |  <p>(5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[1-(pirazol-1-ilmetil)ciclopropil]metanona</p>                                 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,57 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,16 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 5,60 (dd, <i>J</i> = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 4,63 (q, <i>J</i> = 14,4 Hz, 2H), 3,22-2,81 (m, 2H), 2,61-2,28 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,35-1,13 (m, 3H). | 4,31 min        |
| 0,005                                | 159        |  <p>ciclopropil((4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)metanona</p>                                               | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,46-7,28 (m, 3H), 7,28-7,07 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 6,34-5,96 (m, 1H), 5,88-5,51 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 1H), 2,76-2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,04-0,74 (m, 4H).                                                                          | 271,1           |
| SFC 1                                |            |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5,11 min        |
| 0,003                                | 160        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona</p>  | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,59-7,08 (m, 5H), 6,50-6,06 (m, 1H), 5,93-5,55 (m, 1H), 3,76-3,25 (m, 1H), 2,58 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 1,88-1,15 (m, 2H).                                                                                                                              | 340,1           |
| SFC 2                                |            |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5,36 min        |
| 0,050                                | 161        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona</p> | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,50-7,13 (m, 5H), 6,51-6,05 (m, 1H), 5,93-5,49 (m, 1H), 3,90-3,54 (m, 1H), 2,84-2,59 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,64-1,26 (m, 2H).                                                                                                           | 340,1           |
| SFC 3                                |            |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5,40 min        |
| 0,016                                | 162        |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2S)-espiro[2.2]pentan-2-il]metanona</p>           | RMN no obtenido                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 298,1           |
| SFC 4                                |            |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4,95 min        |
| 0,004                                | 163        |                                                                                                                                                                                                                               | RMN no obtenido                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 298,1           |

| K <sub>i</sub> (uM)<br>Procedimiento | Ej.<br>n.º | Estructura                                                                                                                                                                                                         | RMN de <sup>1</sup> H | EM<br>(m/z)T.R. |
|--------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| SFC 5                                |            |  <p>[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2R)-espiro[2.2]pentan-2-il]metanona</p> |                       | 4,94 min        |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):

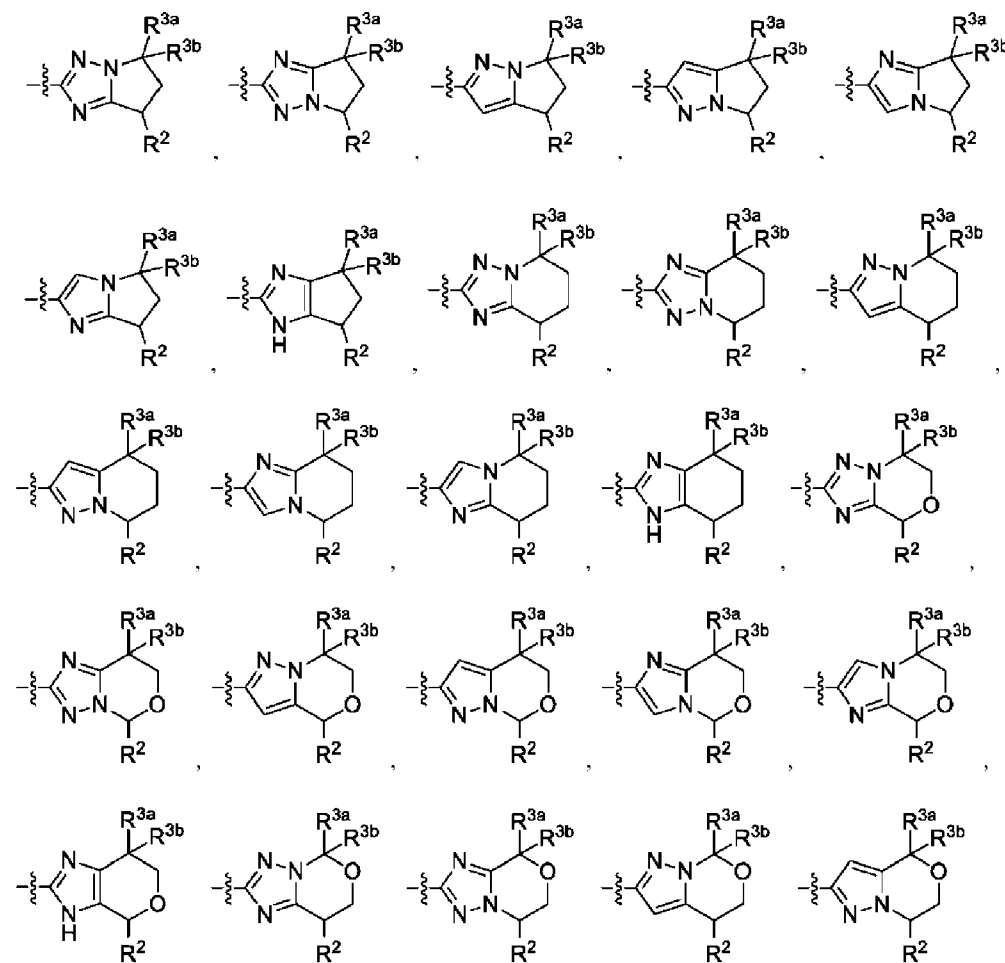


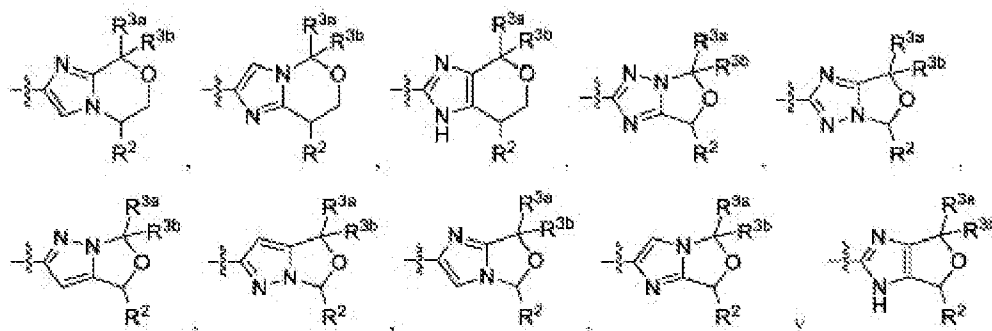
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, fenilo, bencilo, heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que R<sup>1</sup> está unido al carbonilo contiguo por un átomo de carbono, y en la que R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, hidroxilo, hidroximetilo, ciano, cianometilo, cianoetilo, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 a 6 miembros y CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros);

cada R<sup>N</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o dos R<sup>N</sup>, conjuntamente con el N contiguo, pueden formar un anillo de 4-6 miembros; y

el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:





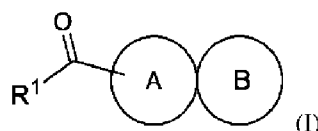
en el que:

- 5  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), CH<sub>2</sub>-(heterociclilo de 4 a 6 miembros), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(heterociclilo de 4 a 6 miembros), heteroarilo de 5 a 6 miembros y CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en la que, cuando está presente un anillo de fenilo, se puede sustituir con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano; y

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan como sigue:

- 15 (i) uno de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- (ii) cada uno de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN y metilo, siempre que  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  no puedan ser ambos OH o CN; o
- 20 (iii)  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  conjuntamente forman ciclopropilo.

2. Un compuesto de fórmula (I):

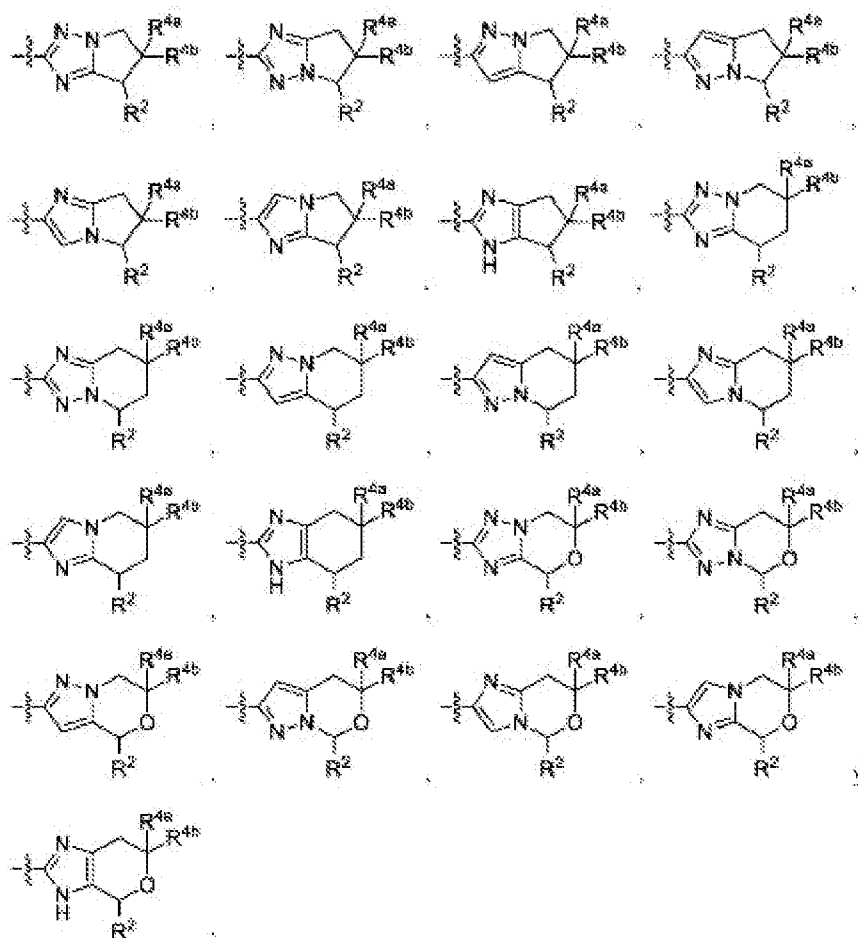


25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 30  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, fenilo, bencilo, heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que  $R^1$  está unido al carbonilo contiguo por un átomo de carbono, y en la que  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, hidroxilo, hidroximetilo, ciano, cianometilo, cianoetilo, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 a 6 miembros y CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros);

35 cada R<sup>N</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o dos R<sup>N</sup>, conjuntamente con el N contiguo, pueden formar un anillo de 4-6 miembros; y

el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:



en el que:

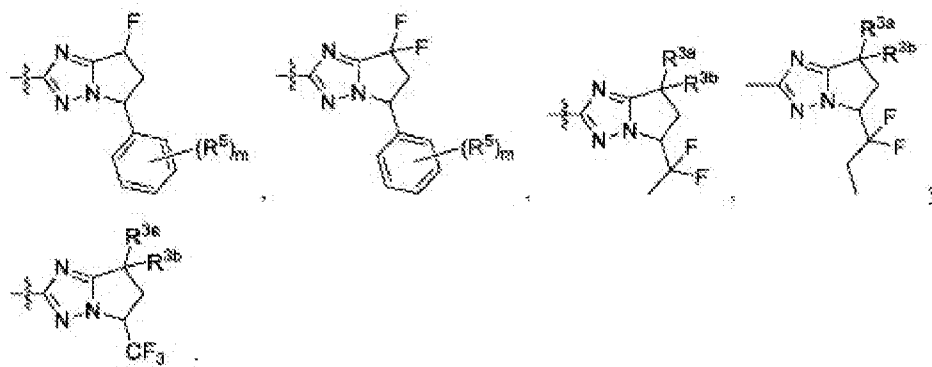
- 5  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , tioalquilo  $C_1-C_6$ , fenilo, bencilo,  $CH_2$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $CH_2CH_2$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $CH_2$ -(heterociclilo de 4 a 6 miembros),  $CH_2CH_2$ -(heterociclilo de 4 a 6 miembros), heteroarilo de 5 a 6 miembros y  $CH_2$ -(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en la que, cuando está presente un anillo de fenilo, se puede sustituir con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$  y ciano; y

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se seleccionan como sigue:

- 15 (i) uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, D, F, Cl, OH, CN, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo, alcoxi  $C_1-C_4$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; o
- (ii) cada uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl y metilo.

- 20 3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, monofluorofenilo, difluorofenilo, monoclorofenilo y diclorofenilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:



en el que:

5  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan como sigue:

(i) uno de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

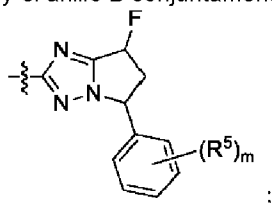
10 (ii) cada uno de  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se selecciona del grupo que consiste en D, F, Cl, OH, CN y metilo, siempre que  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  no puedan ser ambos OH o CN; o

(iii)  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  conjuntamente forman ciclopropilo;

15 cada  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

m es 1, 2 o 3.

20 5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A y el anillo B conjuntamente son:



en el que:

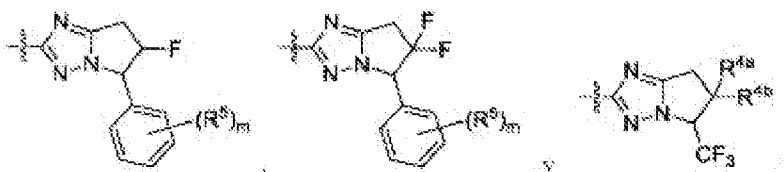
25 cada  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

m es 1, 2 o 3.

30 6. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, monofluorofenilo, difluorofenilo, monoclorofenilo y diclorofenilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A y el anillo B conjuntamente se seleccionan del grupo que consiste en:

35



en el que:

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se seleccionan como sigue:

40

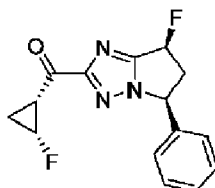
(i) uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, OH, CN, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo, alcoxi  $C_1-C_4$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; o

(ii) cada uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se selecciona del grupo que consiste en F, Cl y metilo;

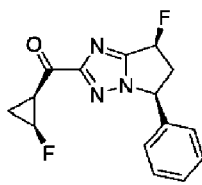
5 cada  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; y

m es 1, 2 o 3.

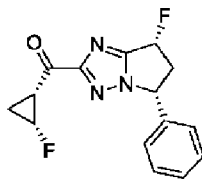
10 8. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



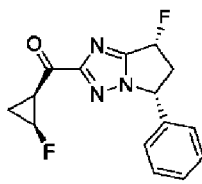
((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1R,2R)-2-fluorociclopropil)metanona;



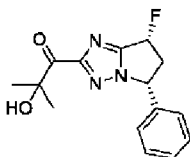
((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1S,2S)-2-fluorociclopropil)metanona;



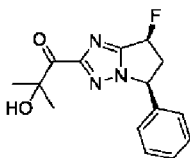
((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1R,2R)-2-fluorociclopropil)metanona;



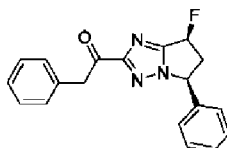
((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1S,2S)-2-fluorociclopropil)metanona;



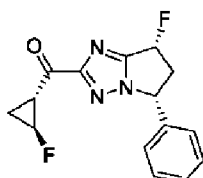
2-hidroxi-2-metil-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



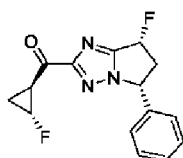
2-hidroxi-2-metil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



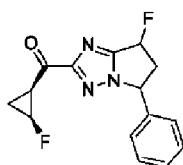
2-fenil-1-[(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)]etanona;



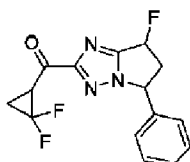
((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1R,2S)-2-fluorociclopropil)metanona;



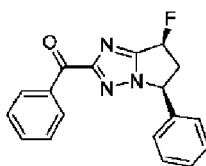
((5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1S,2R)-2-fluorociclopropil)metanona;



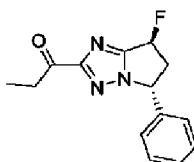
(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanona;



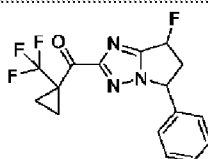
(2,2-difluorociclopropil)-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



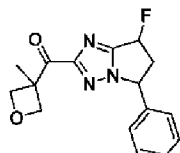
fenil-[(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)]metanona;



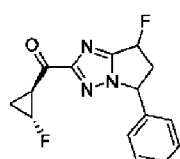
1-[(rac-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)]propan-1-ona;



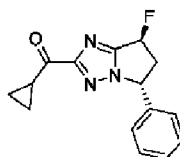
(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona;



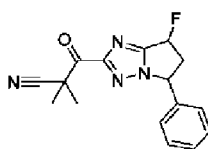
(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanona;



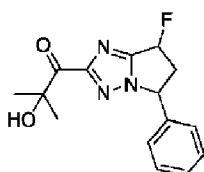
(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-[rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona;



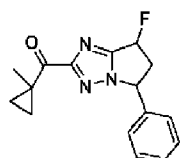
ciclopropil-[rac-(5R,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



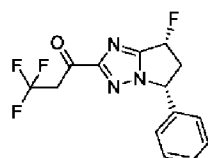
3-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-propanonitrilo;



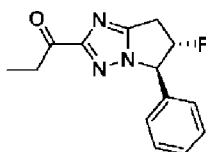
1-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona;



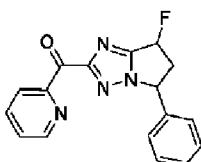
(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metilciclopropil)metanona;



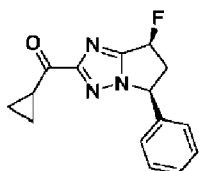
3,3,3-trifluoro-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



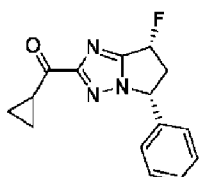
1-[rac-(5R,6S)-6-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



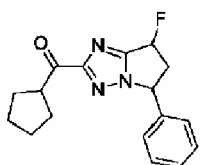
(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(2-piridil)metanona;



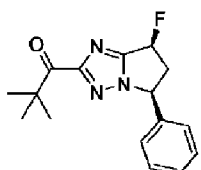
ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



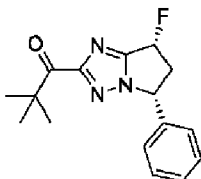
ciclopropil-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



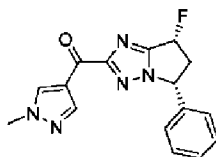
ciclopentil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



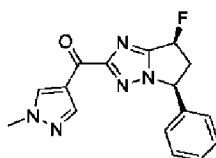
2,2-dimetil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



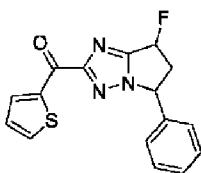
2,2-dimetil-1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



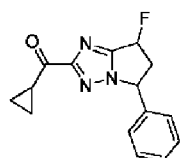
(1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



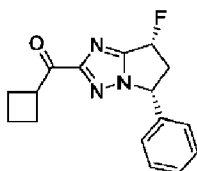
(1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



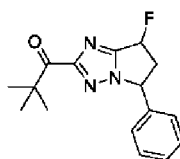
(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(2-tienil)metanona;



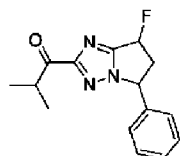
ciclopropil-(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



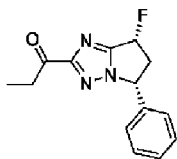
ciclobutil-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



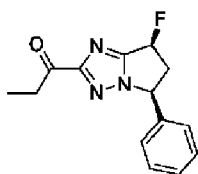
1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;



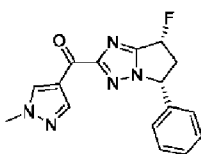
1-(7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-2-metil-propan-1-ona;



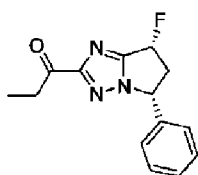
1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



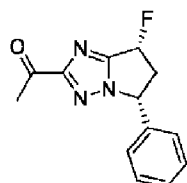
1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona



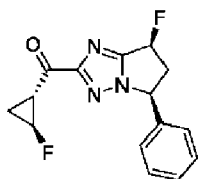
(1-metilpirazol-4-il)-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



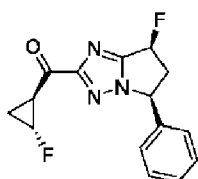
1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



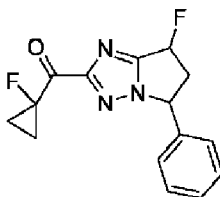
1-[rac-(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]etanona;



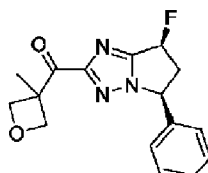
((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1R,2S)-2-fluorociclopropil)metanona;



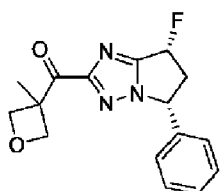
((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1S,2R)-2-fluorociclopropil)metanona;



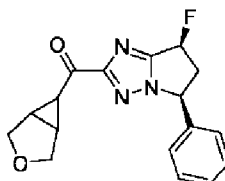
(1-fluorociclopropil)-[(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



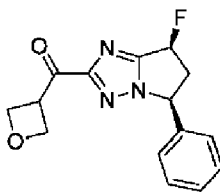
(3-metiloxetan-3-il)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



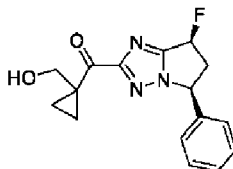
(3-metiloxetan-3-il)-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



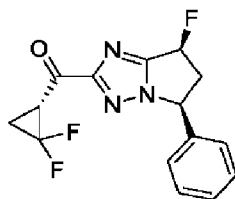
3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



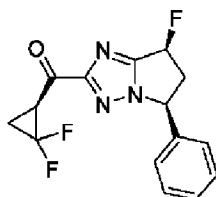
oxetan-3-il-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



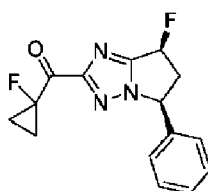
[1-(hidroximetil)ciclopropil]-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4] triazol-2-il]metanona;

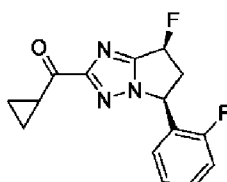


[(1S)-2,2-difluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona; y

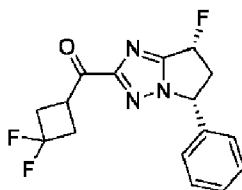


(1-fluorociclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;

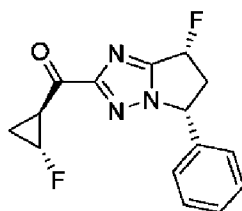
o el grupo que consiste en:



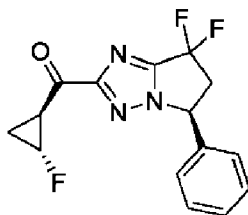
ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



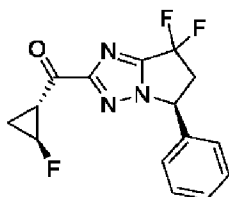
(3,3-difluorociclobutil)-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



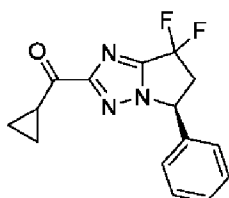
[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



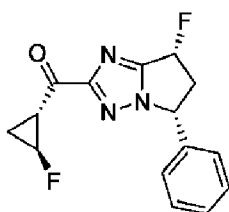
[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]metanona;



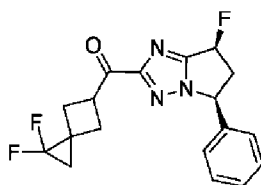
[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metanona;



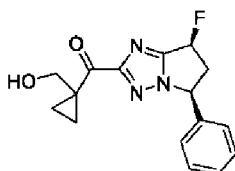
ciclopropil-[(5S)-7,7-difluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



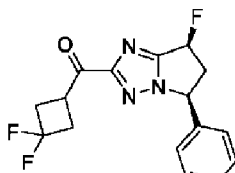
[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5R,7R)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



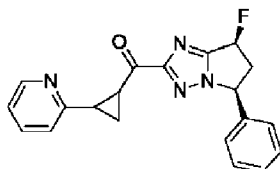
(2,2-difluoro-espiro[2.3]hexan-5-il)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



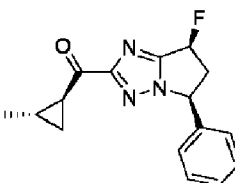
[1-(hidroximetil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



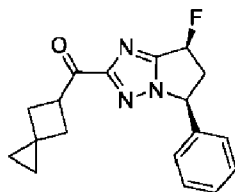
(3,3-difluorociclobutil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



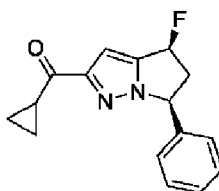
[2-(2-piridil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



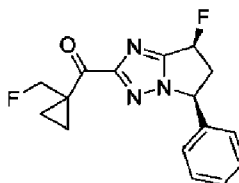
[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona;



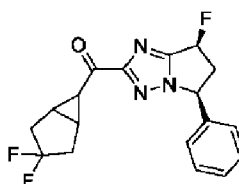
[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexano-5-il-metanona;



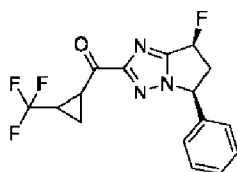
ciclopropil-[rac-(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il]metanona;



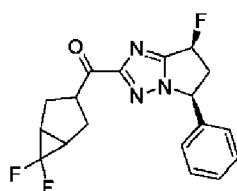
[1-(fluorometil)ciclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



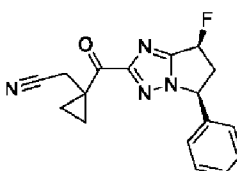
(3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



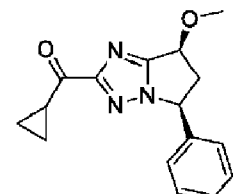
[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona;



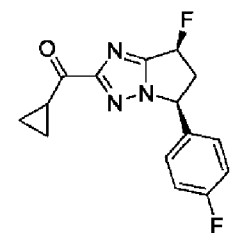
(6,6-difluoro-3-biciclo[3. 1.0]hexanil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



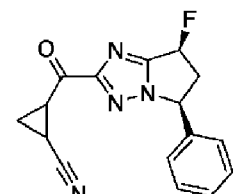
2-[1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropil]acetonnitrilo;



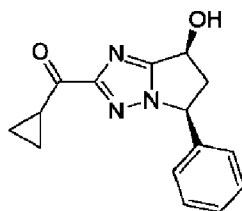
ciclopropil-[(5S,7S)-7-metoxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



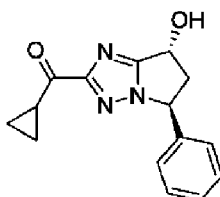
ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



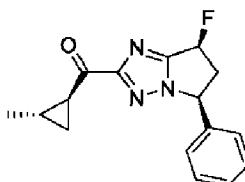
2-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]-ciclopropanocarbonitrilo;



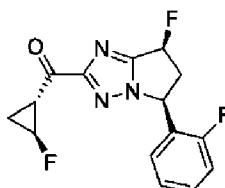
ciclopropil-[(5S,7S)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



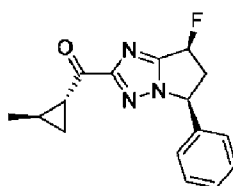
ciclopropil-[(5S,7R)-7-hidroxi-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



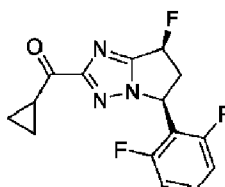
[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]metanona;



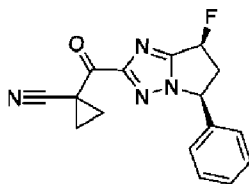
[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



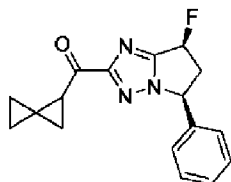
[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]metanona;



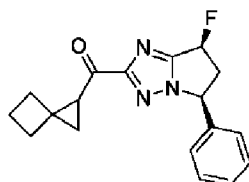
ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



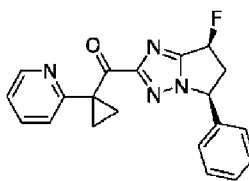
1-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo;



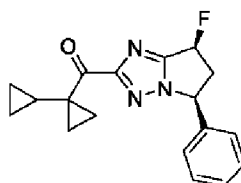
[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.2]pentan-2-il-metanona;



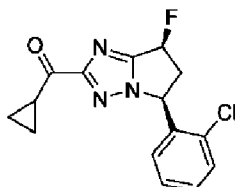
[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-espiro[2.3]hexan-2-il-metanona;



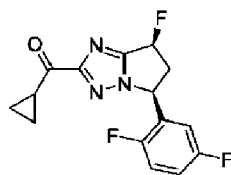
1-(2-piridil)ciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



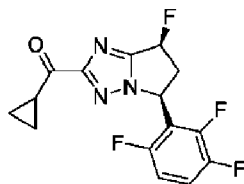
(1-ciclopropilciclopropil)-[(5S,7S)-7-fluoro-5-phenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



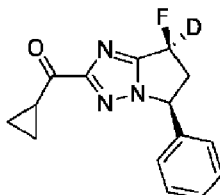
ciclopropil)-[(5S,7S)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



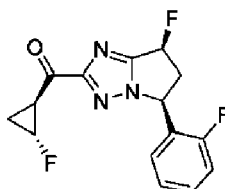
ciclopropil)-[(5S,7S)-5-(2,5-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



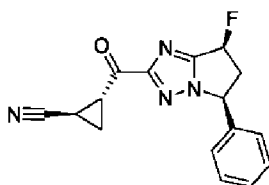
ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,6-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



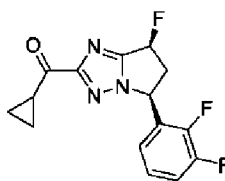
ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-7-fluoro-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



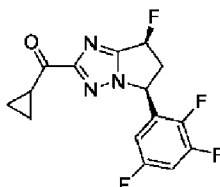
[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



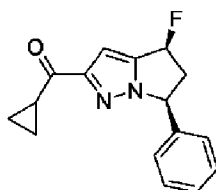
rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonil]ciclopropanocarbonitrilo;



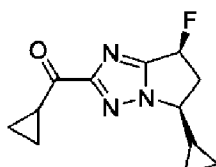
ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,3-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



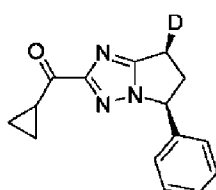
ciclopropil-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



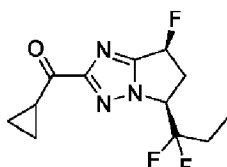
ciclopropil-[(4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il]metanona;



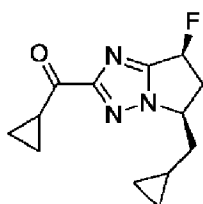
ciclopropil-[(5S,7S)-5-ciclopropil-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



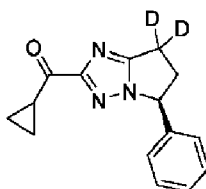
ciclopropil-[(5S,7S)-7-deuterio-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



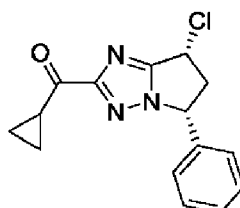
ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



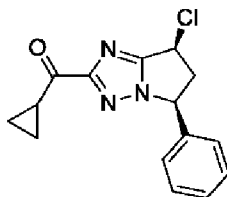
ciclopropil-[(5R,7S)-5-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



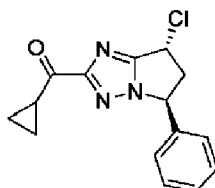
ciclopropil-[(5S)-7,7-dideuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



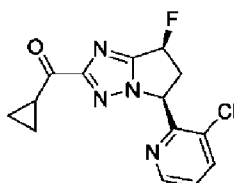
ciclopropil-[(5R,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



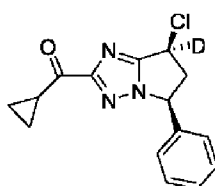
ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



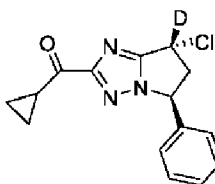
ciclopropil-[(5S,7R)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



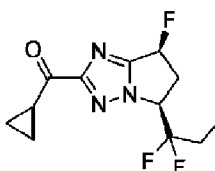
ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



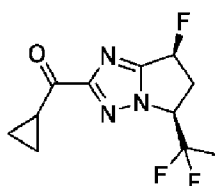
ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



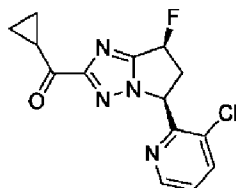
ciclopropil-[rac-(5S,7R)-7-cloro-7-deuterio-5-fenil-5,6-dihidropirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



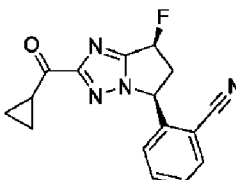
ciclopropil-[(5S,7S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



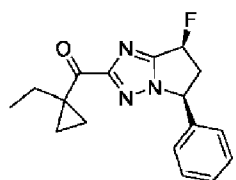
ciclopropil-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difluoroetil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



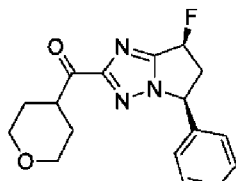
ciclopropil-[(5S,7S)-5-(3-cloro-2-piridil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



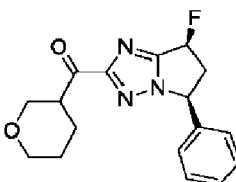
2-[(5S,7S)-2-(ciclopropanocarbonil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-5-il]benzonitrilo;



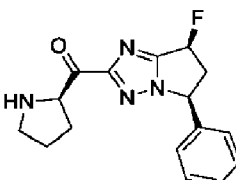
(1-etilciclopropil)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



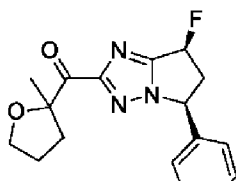
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-tetrahidropiran-4-il-metanona;



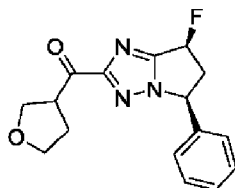
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-tetrahidropiran-3-il-metanona;



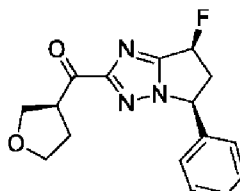
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2R)-pirrolidin-2-il]metanona;



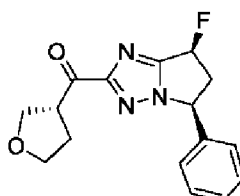
(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



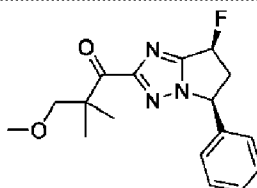
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-tetrahidrofuran-3-il-metanona;



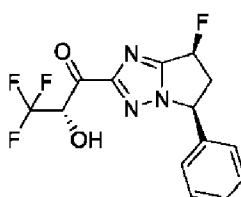
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metanona;



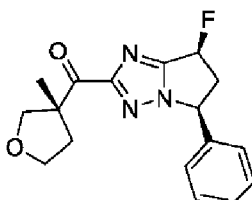
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metanona;



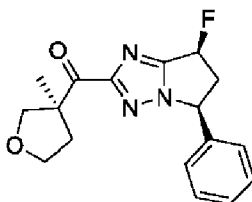
3-metoksi-2,2-dimetil-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



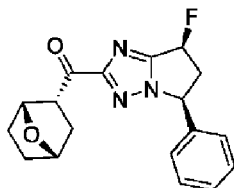
rac-(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]propan-1-ona;



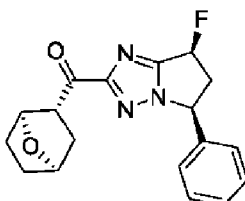
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(3R)-3-metiltetrahidrofuran-3-il]metanona;



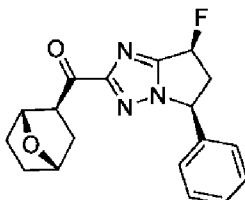
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[rac-(3S)-3-metiltetrahidrofuran-3-il]metanona;



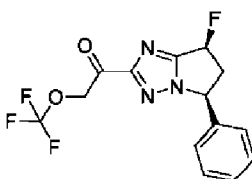
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[rac-(1R,2R,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metanona;



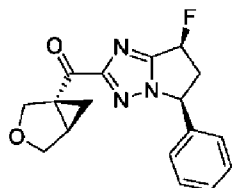
((1S,2R,4R)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)-[rac-(1R,2R,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metanona;



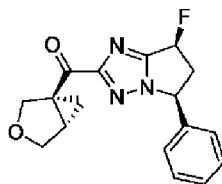
((1R,2S,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)-[rac-(1R,2R,4S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]metanona;



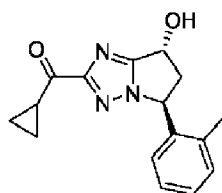
1-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-2-(trifluorometoxi)etanona;



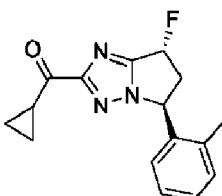
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il]-[rac-(1R,5R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]metanona;



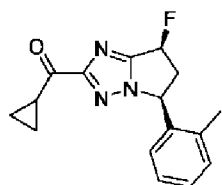
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,5S)-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-1-il]metanona;



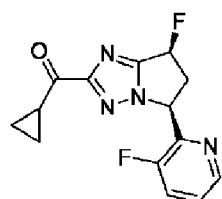
ciclopropil((5S,7R)-7-hidroxi-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



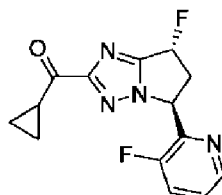
ciclopropil-[rac-(5S,7R)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



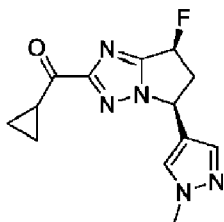
ciclopropil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-(o-tolil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;



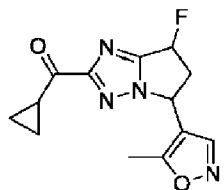
ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



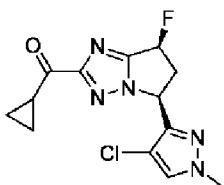
ciclopropil((5S,7R)-7-fluoro-5-(3-fluoropiridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



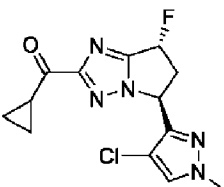
ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



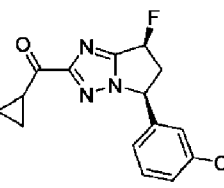
ciclopropil(7-fluoro-5-(5-metilisoxazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



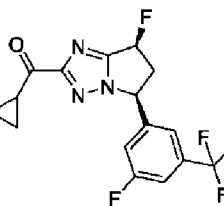
((5S,7S)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona;



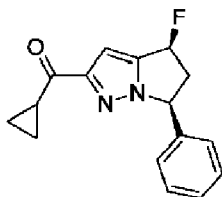
((5S,7R)-5-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)(ciclopropil)metanona;



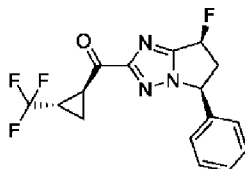
ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



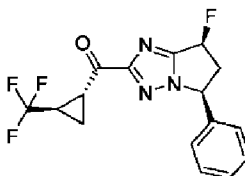
ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;



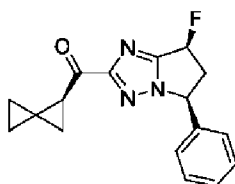
ciclopropil-((4S,6S)-4-fluoro-6-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrólo[1,2-b]pirazol-2-il)metanona;



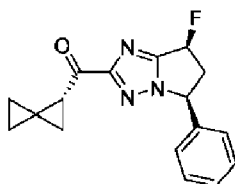
[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona;



[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]metanona;



[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2S)-espiro[2.2]pentan-2-il]metanona; y



[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]-[rac-(2R)-espiro[2.2]pentan-2-il]metanona.

9. Un compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1R,2R)-2-fluorociclopropil)metanona;  
fenil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;  
(rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metilciclopropil)metanona;
- 10 ciclopropil-((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona;  
[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;
- 15 ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;

ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona;

ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona; y

ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona.

10. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es ((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)((1R,2R)-2-fluorociclopropil)metanona.

11. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es fenil-[rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona.

12. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (rac-(5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-(1-metilciclopropil)metanona.

13. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona.

14. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es [(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-[(5S,7S)-7-fluoro-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona.

15. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona.

16. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es ciclopropil-[(5S,7S)-5-(2-clorofenil)-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona.

17. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es ciclopropil-[(5S,7S)-7-cloro-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il]metanona.

18. Un compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es ciclopropil((5S,7S)-7-fluoro-5-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)metanona.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto seleccionado es un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la cinasa RIP1 K<sub>i</sub> de menos de 100 nM.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo terapéuticamente inerte.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome parkinsoniano atípico, tauopatía, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, enfermedad de Huntington, isquemia, apoplejía, hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, parálisis pseudobulbar, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal, atrofia muscular hereditaria, neuropatía periférica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad desmielinizante.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glaucoma, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis idiopática juvenil y osteoartritis.

24. El compuesto para su uso de la reivindicación 22 o 23, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinal, una enfermedad inflamatoria intestinal,

enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis idiopática juvenil.