

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 920 359**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2018** **PCT/EP2018/085390**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19121611**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2018** **E 18816105 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2022** **EP 3728233**

54 Título: **Amidas de pirrolidinas sustituidas II**

30 Prioridad:

18.12.2017 EP 17208180

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

03.08.2022

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

JAKOB, FLORIAN;
ALEN, JO;
KRÜGER, SEBASTIAN;
SCHADE, MARKUS;
FRIEBE, DANIELA y
HENNEN, STEPHANIE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

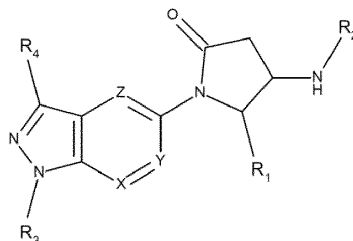
ES 2 920 359 T3

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

Amidas de pirrolidinas sustituidas II

5 La invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I),



(I)

10 que actúa como un modulador del receptor de glucocorticoides y se puede usar en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos que están al menos parcialmente mediados por el receptor de glucocorticoides.

Los glucocorticoides (GC) tienen fuertes efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y terapéuticos de modificación de enfermedad, mediados por el receptor de glucocorticoides (RG). Se han utilizado ampliamente para tratar enfermedades inflamatorias e inmunitarias durante décadas y aún representan la terapia más efectiva en esas condiciones. Sin embargo, el tratamiento crónico con GC de enfermedades inflamatorias como asma, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis quística, osteoartritis, polimialgia reumática y arteritis de células gigantes se ve obstaculizado por los efectos adversos asociados con los GC. Estos efectos secundarios no deseados incluyen resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión, glaucoma, depresión, osteoporosis, supresión suprarrenal y atrofia muscular, la osteoporosis y la diabetes siendo las más graves desde el punto de vista del médico (Hapgood JP. y col., Pharmacol Ther. Septiembre de 2016, 165: 93-113; Buttgerit F. y col., Clin Exp Rheumatol. 2015 Jul-Aug;33(Sup. 4 92):S29-33; Hartmann K. y col., Physiol Rev. 2016 Apr;96(2):409-47).

Un ejemplo de un glucocorticoide oral es la prednisona, que se prescribe con frecuencia para el tratamiento de varios trastornos inflamatorios (De Bosscher K. y col., Trends Pharmacol Sci. Enero de 2016;37(1):4-16 ; Buttgerit F. y col., JAMA. 2016;315(22):2442-2458). Como los GC causan supresión suprarrenal, los síntomas de abstinencia de prednisolona pueden ser severos si el medicamento se suspende abruptamente cuando todos los signos de la enfermedad han desaparecido. Por lo tanto, la reducción gradual de GC a dosis fisiológicas es con frecuencia parte de los protocolos de tratamiento para reducir el riesgo de recaída y otros síntomas de abstinencia (Liu D. y col., Allergy Asthma Clin Immunol. Agosto de 2013 15;9(1):30). Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de nuevos fármacos antiinflamatorios potentes con menos efectos adversos.

La investigación reciente se ha centrado en el desarrollo de agonistas parciales o moduladores selectivos de los receptores de glucocorticoides que activan las vías de inhibición de la inflamación pero evitan dirigirse a las vías que conducen a los efectos adversos asociados con los GC. Se ha demostrado que la mayoría de estos efectos están mediados por diferentes mecanismos genómicos dependientes del RG, denominados transactivación y transrepresión. Las acciones antiinflamatorias de GC se atribuyen principalmente a la transrepresión de genes inflamatorios, mientras que ciertos efectos secundarios están mediados predominantemente por la transactivación de varios genes. Según la naturaleza de un ligando, el RG puede modularse selectivamente en una conformación específica que favorece la transrepresión sobre la transactivación, lo que resulta en un beneficio terapéutico mejorado (De Bosscher K y col., Trends Pharmacol Sci. Enero de 2016;37(1):4-16). El concepto de tales ligandos de disociación ya se definió hace alrededor de dos décadas y se han identificado y evaluado varios compuestos en pruebas preclínicas y clínicas, pero ninguno de ellos ha sido aprobado todavía para el uso clínico.

45 Los compuestos que están activos como moduladores del receptor de glucocorticoides también se conocen, por ejemplo, de los documentos WO 2007/122165, WO 2008/076048 y WO 2008/043789, WO 2009/035067, WO 2009/142571, WO 2016/046260, WO 2017/034006, WO 2006/108699, WO 2008/063116 y WO 2009/142569.

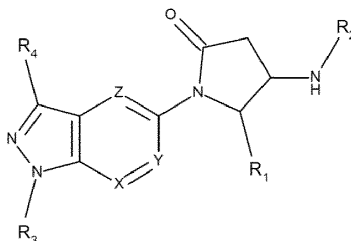
50 Los compuestos de 4-(piperazin-1-il)-pirrolidin-2-ona se conocen a partir del documento WO 2015/099196.

Era un objetivo de la invención proporcionar nuevos compuestos que son moduladores del receptor de glucocorticoides y que preferiblemente tienen ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior. En particular, los nuevos compuestos deben ser adecuados para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades que están mediados al menos parcialmente por el receptor de glucocorticoides.

Este objetivo se ha conseguido por la materia objeto de las reivindicaciones de patente.

Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos según la invención son moduladores muy potentes del receptor de glucocorticoides.

La invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I)



(I)

donde

R₁ representa un -C₁₋₁₀-alquilo; un -C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -C₁₋₆-alquilenio-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; un -C₁₋₆-alquilenio-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un arilo; un -C₁₋₆-alquilenio-arilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros; o un -C₁₋₆-alquilenio-(heteroarilo de 5 o 6 miembros);

R₂ representa un -C(=O)-C₁₋₁₀-alquilo; un -C(=O)-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -C(=O)-C₁₋₆-alquilenio-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -C(=O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un -C(=O)-C₁₋₆-alquilenio-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un -C(=O)-arilo; un -C(=O)-C₁₋₆-alquilenio-arilo; un -C(=O)-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); un -C(=O)-C₁₋₆-alquilenio-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₁₀-alquilo; un -S(=O)₁₋₂-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilenio-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -S(=O)₁₋₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilenio-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un -S(=O)₁₋₂-arilo; un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilenio-arilo; un -S(=O)₁₋₂-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); o un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilenio-(heteroarilo de 5 o 6 miembros);

R₃ representa un -C₁₋₁₀-alquilo; -C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C₁₋₆-alquilenio-C₃₋₁₀-cicloalquilo; arilo; -C₁₋₆-alquilenio-arilo; -C(=O)-C₁₋₁₀-alquilo; -C(=O)-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C(=O)-C₁₋₆-alquilenio-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C(=O)-arilo; -C(=O)-C₁₋₆-alquilenio-arilo; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₁₀-alquilo; -S(=O)₁₋₂-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilenio-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -S(=O)₁₋₂-arilo; o -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilenio-arilo;

R₄ representa un -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂ o un ciclopropilo;

X representa un N o CR₅; donde **R₅** representa un -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo;

Y representa un N o CR₆; donde **R₆** representa un -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo;

Z representa un N o CR₇; donde **R₇** representa un -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo;

donde -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₄-alquilo y -C₁₋₆-alquilenio- en cada caso independientemente entre sí son lineales o ramificados, saturados o insaturados;

donde un -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₆-alquilenio-, -C₃₋₁₀-cicloalquilo y un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en cada caso independientemente entre sí, no están sustituidos, o están mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-alquilo; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -O-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -O-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -O-(CO)-NH(C₁₋₆-alquilo); -O-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -O-S(=O)₂-NH₂; -O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -NH-S(=O)₂-NH₂; -NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-OH; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-NH₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -S-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-OH; -S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -C₃₋₆-cicloalquilo; un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; un fenilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros; -O-C₃₋₆-cicloalquilo; -O-(un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -O-fenilo; -O-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); -C(=O)-C₃₋₆-cicloalquilo; -C(=O)-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros);

miembros); -C(=O)-fenilo; -C(=O)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); -S(=O)₂-(C₃₋₆-cicloalquilo; -S(=O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -S(=O)₂-fenilo o -S(=O)₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros);

donde un arilo y un heteroarilo de 5 o 6 miembros en cada caso, independientemente entre sí, no están sustituidos o están mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C₁₋₄-alquilenos-CF₃; -C₁₋₄-alquilenos-CF₂H; -C₁₋₄-alquilenos-CFH₂; -C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-alquilo; -C(=O)-NH(OH); -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -O-C₃₋₆-cicloalquilo; -O-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -NH₂; -NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -SCF₃; -S-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -C₃₋₆-cicloalquilo; -C₁₋₄-alquilenos-C₃₋₆-cicloalquilo; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; -C₁₋₄-alquilenos-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en forma del compuesto libre o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el compuesto según la invención está presente en la forma de un compuesto libre. A los efectos de la memoria descriptiva, "compuesto libre" significa preferiblemente que el compuesto según la invención no está presente en forma de sal. Los procedimientos para determinar si una sustancia química está presente como el compuesto libre o como una sal son conocidos para el experto en la materia, por ejemplo, la RMN de estado sólido ¹⁴N o ¹⁵N, difracción de rayos X, la difracción de rayos X de polvo, la RI, las imágenes Raman y la EFRX. La RMN H ¹ registrada en una solución también se puede usar para considerar la presencia de la protonación.

En otra realización preferida, el compuesto según la invención está presente en forma de una sal fisiológicamente aceptable. A los efectos de esta memoria descriptiva, el término "sal fisiológicamente aceptable" se refiere preferiblemente a una sal obtenida a partir de un compuesto según la invención y un ácido o base fisiológicamente aceptable.

Según la invención, el compuesto según la invención puede estar presente en cualquier forma posible, incluidos solvatos, cocrystalos y polimorfos. A los efectos de esta memoria descriptiva, el término "solvato" se refiere preferiblemente a un aducto de (i) un compuesto según la invención y/o a una sal fisiológicamente aceptable del mismo con (ii) distintos equivalentes moleculares de uno o más solventes.

Además, el compuesto según la invención puede estar presente en forma de racemato, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o cualquier mezcla de los mismos.

La invención también incluye isómeros isotópicos de un compuesto según la invención, donde al menos un átomo de los compuestos se reemplaza con un isótopo del átomo respectivo que es diferente del isótopo que se produce predominantemente de manera natural, así como también cualquier mezcla de isómeros isotópicos de dicho compuesto. Los isótopos preferidos son ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C y ¹⁴C. Los isómeros isotópicos de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Según la invención, los términos "-C₁₋₁₀-alquilo", "-C₁₋₈-alquilo", "-C₁₋₆-alquilo" y "-C₁₋₄-alquilo" preferiblemente significan residuos de hidrocarburo alifáticos (es decir, no aromáticos) saturados o insaturados acíclicos, que pueden ser lineales (es decir, no ramificados) o ramificados, y que pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos, y que contienen de 1 a 10 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10), de 1 a 8 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8), de 1 a 6 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) y de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, respectivamente. En una realización preferida, -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₈-alquilo, -C₁₋₆-alquilo y -C₁₋₄-alquilo están saturados. En otra realización preferida, -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₈-alquilo, -C₁₋₆-alquilo y -C₁₋₄-alquilo no están saturados. Según esta realización, -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₈-alquilo, -C₁₋₆-alquilo y -C₁₋₄-alquilo comprenden al menos un doble enlace C-C (un enlace C=C) o al menos un triple enlace C-C (un enlace C≡C). En incluso otra realización preferida, -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₈-alquilo, -C₁₋₆-alquilo y -C₁₋₄-alquilo están (i) saturados o (ii) insaturados, donde -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₈-alquilo, -C₁₋₆-alquilo y -C₁₋₄-alquilo comprenden al menos, preferiblemente, un triple enlace C-C (un enlace C≡C).

Los grupos -C₁₋₁₀-alquilo preferidos se seleccionan de entre metilo, etilo, etenilo (vinilo), n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 3-metilpentilo, 3-metilpent-2-ilo y 3-metilpent-3-ilo; más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

Los grupos -C₁₋₈-alquilo preferidos se seleccionan de entre metilo, etilo, etenilo (vinilo), n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 3-metilpentilo, 3-metilpent-2-ilo y 3-metilpent-3-ilo; más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

Los grupos -C₁₋₆-alquilo preferidos se seleccionan de entre metilo, etilo, etenilo (vinilo), n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 3-metilpentilo, 3-metilpent-2-ilo y 3-metilpent-3-ilo; más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo. Los grupos -C₁₋₆-alquilo particularmente preferidos se seleccionaron de entre los grupos -C₁₋₄-alquilo.

Los grupos -C₁₋₄-alquilo preferidos se seleccionan de entre metilo, etilo, etenilo (vinilo), n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilol, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y 3-metilbut-1-inilo.

Además, según la invención, los términos "-C₁₋₆-alquileno-", "-C₁₋₄-alquileno-" y "-C₁₋₂-alquileno-" se refieren a residuos lineales o ramificados, preferiblemente lineales y preferiblemente residuos alifáticos saturados que preferiblemente se seleccionan de entre el grupo que consiste en metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂-), butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), pentileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) y hexileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-); más preferiblemente metileno (-CH₂-) y etileno (-CH₂CH₂-) y más preferiblemente metileno (-CH₂-). Preferiblemente, el -C₁₋₆-alquileno- se selecciona del -C₁₋₄-alquileno-, más preferiblemente del -C₁₋₂-alquileno-.

También, según la invención, los términos "-C₃₋₁₀-cicloalquilo" y "-C₃₋₆-cicloalquilo" preferiblemente significan hidrocarburos alifáticos cíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, respectivamente, donde los hidrocarburos en cada caso pueden estar saturados o insaturados (sin ser aromáticos), no sustituidos, mono o polisustituidos.

Preferiblemente, -C₃₋₁₀-cicloalquilo y -C₃₋₆-cicloalquilo están saturados. El -C₃₋₁₀-cicloalquilo y el -C₃₋₆-cicloalquilo pueden estar unidos a la estructura general superordinada respectiva mediante cualquier miembro de anillo posible o deseado del grupo cicloalquilo. Los grupos -C₃₋₁₀-cicloalquilo y -C₃₋₆-cicloalquilo también se pueden condensar con sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos adicionales, es decir, con residuos cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, los cuales, en cada caso, a su vez, pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos. Además, el -C₃₋₁₀-cicloalquilo y el -C₃₋₆-cicloalquilo se pueden puentear de manera simple o múltiple, como, por ejemplo, en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptil o biciclo[2.2.2]octilo. Sin embargo, preferiblemente, ni el -C₃₋₁₀-cicloalquilo ni el -C₃₋₆-cicloalquilo se puentean ni condensan con sistemas de anillo adicionales. Más preferiblemente, ni el -C₃₋₁₀-cicloalquilo ni el -C₃₋₆-cicloalquilo están condensados con otros sistemas de anillo ni presentan puentes ni están saturados. Los grupos de -C₃₋₁₀-cicloalquilo se seleccionan de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, adamantilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos -C₃₋₁₀-cicloalquilo particularmente preferidos se seleccionaron de entre los grupos -C₃₋₆-cicloalquilo.

Los grupos -C₃₋₆-cicloalquilo preferidos se seleccionaron de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los grupos -C₃₋₆-cicloalquilo particularmente preferidos se seleccionaron de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, más preferiblemente ciclopropilo.

Según la invención, los términos "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros" y "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros" preferiblemente significan residuos heterocicloalifáticos saturados o insaturados (pero no aromáticos) que tienen de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 miembros de anillo y de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 miembros de anillo, respectivamente, donde, en cada caso, al menos uno, si corresponde, también dos o tres átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH y N(C₁₋₄-alquilo), tal como N(CH₃), donde los átomos de carbono del anillo pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos.

Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros y el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros están saturados. Los grupos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros también se pueden condensar con otros sistemas de anillos cicloalquilo o heterocíclico, aromáticos o heteroaromáticos, saturados o (parcialmente) insaturados. Sin embargo, más preferiblemente, el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros y el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros no se condensan con otros sistemas de anillo. Aún más preferiblemente, el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros y el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros no se condensan con otros sistemas de anillo y están saturados. El heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se pueden unir a la estructura general superordinada a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo heterocicloalifático si no se indica lo contrario. En una realización preferida, el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros y el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros están unidos a la estructura general superordinada a través de un átomo de carbono.

Los grupos heterocicloalquilo preferidos de 3 a 7 miembros se seleccionan de entre el grupo que consiste en azepanilo, dioxepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, oxetanilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinonilo, azetidínilo, aziridinilo, ditiolanilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piranilo; tetrahidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisquinolinilo, dihidroindolinilo, dihidroisindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisquinolinilo y tetrahidroindolinilo. Los grupos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros particularmente preferidos se seleccionan de entre grupos heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros.

Los grupos heterocicloalquilo preferidos de 3 a 6 miembros se seleccionan de entre el grupo que consiste en tetrahidropirranilo, oxetanilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinonilo, azetidínilo, aziridinilo, ditiolanilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piranilo; tetrahidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisquinolinilo, dihidroindolinilo, dihidroisindolilo y tetrahidroindolinilo. Preferiblemente, los grupos de heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se seleccionan de entre el grupo que consiste en tetrahidropirranilo, oxetanilo, oxiranilo y tetrahidrofuranilo.

Según la invención, el término "arilo" significa preferiblemente hidrocarburos aromáticos que tienen de 6 a 14, es decir, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros en el anillo, preferiblemente que tienen de 6 a 10, es decir, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros del anillo, incluidos fenilos y naftilos. Cada residuo arilo puede estar sin sustituir, mono o polisustituido. El arilo se puede unir a la estructura general superordinada a través de cualquier miembro de anillo deseado y posible del residuo de arilo. Los residuos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, aromáticos o heteroaromáticos, saturados o (parcialmente) insaturados, que, a su vez, pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos. En una realización preferida, el arilo se condensa con un sistema de anillo adicional. Los ejemplos de residuos de arilo condensados son el 2H-benzo[b][1,4]oxacina-3(4H)-onilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, tetrahidronaftalenilo, isocromán, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, benzodioxolanilo y benzodioxanilo.

Preferiblemente, el arilo se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, tetrahidronaftalenilo, isocromán, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo y antracenilo, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido. En otra realización preferida, el arilo no se condensa con ningún sistema de anillo adicional. Un arilo particularmente preferido es fenilo, no sustituido o mono o polisustituido.

Según la invención, el término "heteroarilo de 5 a 6 miembros" significa preferiblemente un residuo aromático cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1, dado el caso también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde cada uno de heteroátomos se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en S, N y O y el residuo heteroarilo puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido, si no se indica lo contrario. En el caso de sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo. La unión a la estructura general superordinada se puede llevar a cabo a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo heteroarilo, si no se indica lo contrario. Preferiblemente, el heteroarilo de 5 a 6 miembros está unido a la estructura general supraordinada a través de un átomo de carbono del heterociclo. El heteroarilo también puede ser parte de un sistema bi- o policíclico que tiene hasta 14 miembros de anillo, donde el sistema de anillo puede estar formado con más sistemas de anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturados o (parcialmente) insaturados, aromáticos o heteroaromáticos, que, a su vez, pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos, si no se indica lo contrario. En una realización preferida, el heteroarilo de 5 a 6 miembros es parte de un sistema bicíclico o policíclico, preferiblemente bicíclico. En otra realización preferida, el heteroarilo de 5 a 6 miembros no forma parte de un sistema bicíclico o policíclico bicíclico.

Preferiblemente, el heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de entre el grupo que consiste en piridilo (es decir, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridona (piridinona), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tiadiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzoaxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo,

dibenzofuranilo, dibenzotienilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizino, indolilo, isoquinolinilo, naphthyridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, purinilo, fenazinilo, tetrazolilo y triazinilo. Los heteroarilo de 5 a 6 miembros particularmente preferidos se seleccionan de entre el grupo que consiste en piridilo (es decir, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo). Como piridonas pueden considerarse piridinas que están sustituidas con =O, a los efectos de la memoria descriptiva, la definición de piridinas que pueden sustituirse opcionalmente por =O cubre las piridonas.

Los compuestos según la invención se definen mediante los sustituyentes, por ejemplo, mediante **R₁**, **R₂**, **R₃** y **R₄** (sustituyentes de 1^{era} generación), que, a su vez, opcionalmente pueden estar sustituidos (sustituyentes de 2^{da} generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar opcionalmente resustituidos en parte (sustituyentes de 3^{ra} generación). Si, por ejemplo, **R₁** = -C₁₋₁₀-alquilo (sustituyente de 1^{era} generación), a continuación, el -C₁₋₁₀-alquilo puede, por su parte, estar sustituido, por ejemplo, con un -NH(C₁₋₆-alquilo) (sustituyente de 2^{da} generación). Esto produce el grupo funcional **R₁** = (-C₁₋₁₀-alquilo-NH-C₁₋₆-alquilo). El -NH-C₁₋₆-alquilo, a continuación, puede, por su parte, volver a sustituirse, por ejemplo, con -Cl (sustituyente de 3^{era} generación). En general, esto produce el grupo funcional **R₁** = -C₁₋₁₀-alquilo-NH-C₁₋₆-alquilo, donde el -C₁₋₆-alquilo del -NH-C₁₋₆-alquilo se sustituye con -Cl.

Sin embargo, en una realización preferida de la invención, los sustituyentes de 3^{era} generación pueden no volver a sustituirse, es decir que, a continuación, puede no haber sustituyentes de 4^{ta} generación. Más preferiblemente, los sustituyentes de 2^{da} generación pueden no estar sustituidos nuevamente, es decir, es posible que no haya sustituyentes de 3^{era} generación.

Si ocurriese que un residuo se multiplicase dentro de una molécula, a continuación, este residuo puede tener diferentes significados respectivamente para varios sustituyentes: si, por ejemplo, tanto **R₂** como **R₃** denotan -C₁₋₆-alquilo, a continuación, -C₁₋₆-alquilo puede representar, por ejemplo, un etilo para **R₂** y puede representar un metilo para **R₃**.

En conexión con los términos "-C₁₋₁₀-alquilo", "-C₁₋₆-alquilo", "-C₁₋₄-alquilo", "-C₃₋₁₀-cicloalquilo", "-C₃₋₆-cicloalquilo", "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros", "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros", "-C₁₋₆-alquileno-", "-C₁₋₄-alquileno-" y "-C₁₋₂-alquileno-", el término "sustituido" se refiere, en el sentido de la invención, con respecto a los residuos o grupos correspondientes, a la sustitución simple (monosustitución) o a la sustitución múltiple (polisustitución), por ejemplo, a la disustitución o trisustitución; más preferiblemente a la monosustitución o disustitución; de uno o más átomos de hidrógenos, cada uno independientemente entre sí, con al menos un sustituyente. En el caso de una sustitución múltiple, es decir, en el caso de residuos polisustituidos, tales como residuos disustituidos o trisustituidos, estos residuos pueden estar polisustituidos en diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo, trisustituidos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de -CF₃, -CH₂CF₃ o disustituido como en el caso del 1,1-difluorociclohexilo, o en varios puntos, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ o 1-cloro-3-fluorociclohexilo. La sustitución múltiple se puede realizar utilizando los mismos o diferentes sustituyentes.

En relación con los términos "arilo", "fenilo", "heteroarilo" y "heteroarilo de 5 a 6 miembros", el término "sustituido" se refiere, en el sentido de esta invención, a la sustitución simple (monosustitución) o a la sustitución múltiple (polisustitución), por ejemplo, a la disustitución o trisustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente entre sí, con al menos un sustituyente. La sustitución múltiple se puede realizar utilizando los mismos o diferentes sustituyentes.

Según la invención, preferiblemente, el -C₁₋₁₀-alquilo-, -C₁₋₆-alquilo-, -C₁₋₄-alquilo-, -C₃₋₁₀-cicloalquilo-, -C₃₋₆-cicloalquilo-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, -C₁₋₆-alquileno-, -C₁₋₄-alquileno- y -C₁₋₂-alquileno-, en cada caso, independientemente entre sí, no están sustituidos o están mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-alquilo; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -O-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -O-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -O-(CO)-NH(C₁₋₆-alquilo); -O-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-S(=O)₂OH; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -NH-S(=O)₂-NH₂; -NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂OH; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-NH₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -S-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂OH; -S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -C₃₋₆-cicloalquilo; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; fenilo; heteroarilo de 5 a 6 miembros; -O-C₃₋₆-cicloalquilo; -O-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -O-fenilo; -O-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); -C(=O)-C₃₋₆-cicloalquilo; C(=O)-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -C(=O)-fenilo; -C(=O)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); -S(=O)₂-(C₃₋₆-cicloalquilo); -S(=O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -S(=O)₂-fenilo y -S(=O)₂-(heteroarilo de 5 o 6 miembros).

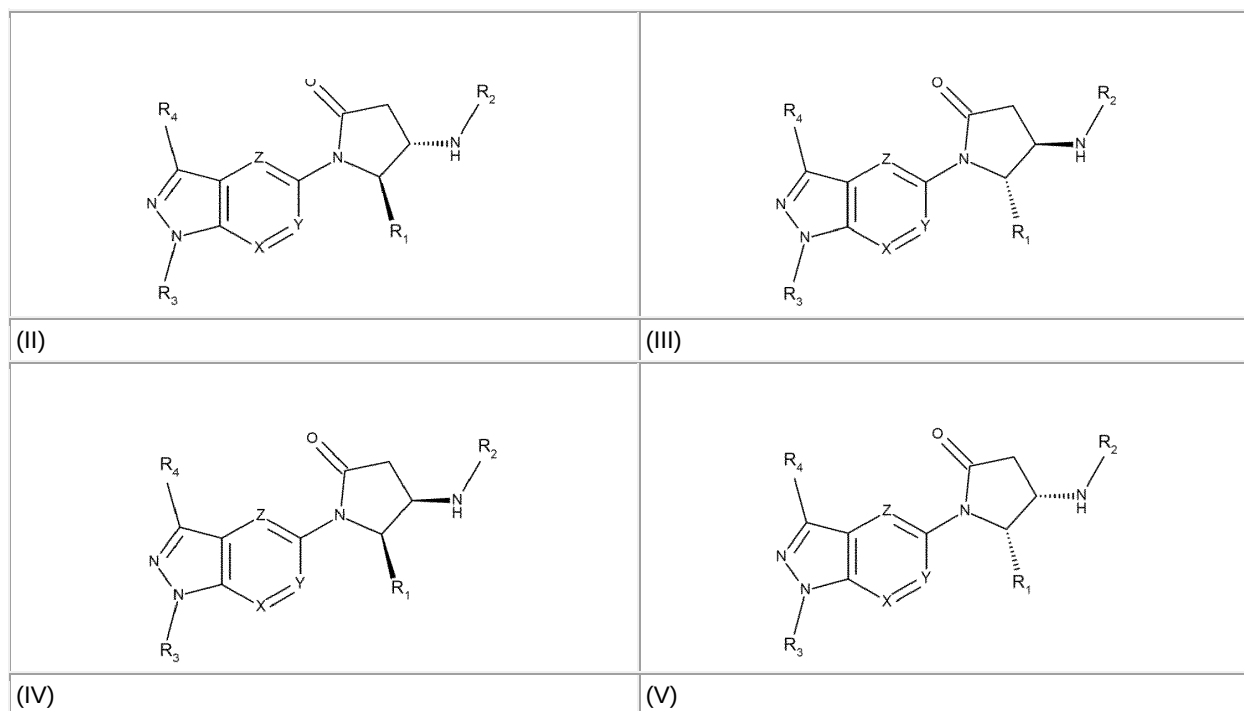
Los sustituyentes preferidos de -C₁₋₁₀-alquilo-, -C₁₋₆-alquilo-, -C₁₋₄-alquilo-, -C₃₋₁₀-cicloalquilo-, -C₃₋₆-cicloalquilo-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, -C₁₋₆-alquileno- y -C₁₋₄-alquileno- se seleccionan de entre el grupo que consiste en -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C(=O)-NH₂; -

C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -NH₂; -NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -S-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -C₃₋₆-cicloalquilo; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; y preferiblemente y en particular -F, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(CH₃); -C(=O)-N(CH₃)₂; -OH, -NH₂, -OCH₃, -SCH₃, -S(=O)₂(CH₃), -S(=O)(CH₃), -N(CH₃)₂, ciclopropilo y oxetanilo. Según esta realización, -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₄-alquilo, -C₃₋₁₀-cicloalquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros están preferiblemente, cada uno, independientemente entre sí, sin sustituir, mono, di o trisustituidos, más preferiblemente no sustituidos o mono o disustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -NH₂; -NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -S-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -C₃₋₆-cicloalquilo; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros. Preferiblemente, los grupos -C₁₋₆-alquilenos y los grupos -C₁₋₄-alquilenos no se sustituyen.

Según la invención, preferiblemente el arilo, el fenilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros en cada caso, independientemente entre sí, no están sustituidos o están mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C₁₋₄-alquilenos-CF₃; -C₁₋₄-alquilenos-CF₂H; -C₁₋₄-alquilenos-CFH₂; -C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-alquilo; -C(=O)-NH(OH); -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; =O; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -O-C₃₋₆-cicloalquilo; -O-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -NH₂; -NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -SCF₃; -S-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -C₃₋₆-cicloalquilo; -C₁₋₄-alquilenos-C₃₋₆-cicloalquilo; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; -C₁₋₄-alquilenos-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

Los sustituyentes preferidos del arilo, el fenilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros se seleccionan de entre el grupo que consiste en -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C₁₋₄-alquilenos-CF₃; -C₁₋₄-alquilenos-CF₂H; -C₁₋₄-alquilenos-CFH₂; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -O-C₃₋₆-cicloalquilo y -C₃₋₆-cicloalquilo; y preferiblemente y en particular de entre -F; -Cl; -Br; -CN; -CH₃; -CH₂CH₃; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CH₂-CF₃; =O; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-CH₃; -O-ciclopropilo y ciclopropilo. Según esta realización, cada uno del arilo, el fenilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros, preferible e independientemente entre sí, no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos, más preferiblemente no sustituidos o mono o disustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C₁₋₄-alquilenos-CF₃; -C₁₋₄-alquilenos-CF₂H; -C₁₋₄-alquilenos-CFH₂; =O; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -O-C₃₋₆-cicloalquilo y -C₃₋₆-cicloalquilo. Un heteroarilo sustituido de 5 ó 6 miembros particularmente preferido es N-metil-2-oxo-piridilo.

En una realización preferida, el compuesto según la invención tiene una estereoquímica según la fórmula general (II), (III), (IV) o (V)



En una realización preferida, el compuesto según la invención tiene una estereoquímica según las fórmulas generales (II) o (III), de modo tal que los residuos $-R_1$ y $-NH-R_2$ en el anillo de pirrolidina tienen una orientación cis. Preferiblemente, el compuesto según la invención tiene una estereoquímica según la fórmula general (II). Preferiblemente, el compuesto según la invención tiene una estereoquímica según la fórmula general (III). Se prefiere particularmente la estereoquímica según la fórmula general (II).

En otra realización preferida, el compuesto según la invención tiene una estereoquímica según la fórmula general (IV) o (V), de modo tal que los residuos $-R_1$ y $-NH-R_2$ en el anillo de pirrolidina tienen una orientación cis. Preferiblemente, el compuesto según la invención tiene una estereoquímica según la fórmula general (IV). Preferiblemente, el compuesto según la invención tiene una estereoquímica según la fórmula general (V).

En el compuesto de la invención según cualquiera de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV) o (V), R_1 representa un $-C_{1-10}$ -alquilo; $-C_{3-10}$ -cicloalquilo; $-C_{1-6}$ -alquilenos- $-C_{3-10}$ -cicloalquilo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; $-C_{1-6}$ -alquilenos-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); arilo; $-C_{1-6}$ -alquilenos-arilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros; o $-C_{1-6}$ -alquilenos-(heteroarilo de 5 o 6 miembros).

En una realización preferida, R_1 representa $-C_{3-10}$ -cicloalquilo; $-C_{1-6}$ -alquilenos- $-C_{3-10}$ -cicloalquilo; arilo; o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

En realizaciones particularmente preferidas, R_1 representa

(i) ciclopropilo, sin sustituir;

(ii) $-CH_2$ -ciclopropilo, sin sustituir;

(iii) fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, ciclopropilo y $-OCH_3$, donde el fenilo está opcionalmente recocado a un anillo de dioxolano mediante un $-O-CH_2CH_2-O-$ sustituyente; o

(iv) piridilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$ y $-OCH_3$.

En el compuesto de la invención según cualquiera de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV) o (V), R_2 representa un $-C(=O)-C_{1-10}$ -alquilo; un $-C(=O)-C_{3-10}$ -cicloalquilo; un $-C(=O)-C_{1-6}$ -alquilenos- $-C_{3-10}$ -cicloalquilo; un $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un $-C(=O)-C_{1-6}$ -alquilenos-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un $-C(=O)$ -arilo; un $-C(=O)-C_{1-6}$ -alquilenos-arilo; un $-C(=O)$ -(heteroarilo de 5 o 6 miembros); un $-C(=O)-C_{1-6}$ -alquilenos-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); un $-S(=O)_{1-2}-C_{1-10}$ -alquilo; un $-S(=O)_{1-2}-C_{3-10}$ -cicloalquilo; un $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ -alquilenos- $-C_{3-10}$ -cicloalquilo; un $-S(=O)_{1-2}$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ -alquilenos-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un $-S(=O)_{1-2}$ -arilo; un $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ -alquilenos-arilo; un $-S(=O)_{1-2}$ -(heteroarilo de 5 o 6 miembros); o un $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ -alquilenos-(heteroarilo de 5 o 6 miembros);

En una realización preferida, R_2 representa $-C(=O)-C_{1-10}$ -alquilo; $-C(=O)-C_{3-10}$ -cicloalquilo; $-C(=O)-C_{1-6}$ -alquilenos- $-C_{3-10}$ -cicloalquilo; $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); $-C(=O)$ -(heteroarilo de 5 o 6 miembros); $-S(=O)_2-C_{1-10}$ -alquilo; $-S(=O)_2-C_{3-10}$ -cicloalquilo; $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -alquilenos- $-C_{3-10}$ -cicloalquilo; o $-S(=O)_2$ -(heteroarilo de 5 o 6 miembros).

En realizaciones particularmente preferidas, R_2 representa

(i) $-C(=O)-C_{1-10}$ -alquilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en $-F$, $-Cl$ y $-Br$;

(ii) $-C(=O)$ -ciclopropilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$ y $-OCH_3$;

(iii) $-C(=O)$ -ciclobutilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$ y $-OCH_3$;

(iv) $-C(=O)$ -2-tetrahidrofurano, no sustituido;

(v) $-C(=O)$ -(heteroarilo de 5 a 6 miembros), donde dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de entre el grupo que consiste en tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo y 1-oxa-2,4-diazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, donde, en cada caso, dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $=O$ y $-OCH_3$;

(vi) $-S(=O)_2-C_{1-10}$ -alquilo, no sustituido;

(vii) $-S(=O)_2$ -ciclopropilo, no sustituido;

(viii) $-S(=O)_2$ -CH₂-ciclopropilo, no sustituido; o

- 5 (ix) $-S(=O)_2$ -(heteroarilo de 5 a 6 miembros), donde dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de entre el grupo que consiste en tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo y 1-oxa-2,4-diazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, donde, en cada caso, dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, =O y -OCH₃.

10 En el compuesto de la invención según cualquiera de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV) o (V), R₃ representa un -C₁₋₁₀-alquilo; -C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C₁₋₆-alquilenos-C₃₋₁₀-cicloalquilo; arilo; -C₁₋₆-alquilenos-arilo; -C(=O)-C₁₋₁₀-alquilo; -C(=O)-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C(=O)-C₁₋₆-alquilenos-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C(=O)-arilo; -C(=O)-C₁₋₆-alquilenos-arilo; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₁₀-alquilo; -S(=O)₁₋₂-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilenos-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -S(=O)₁₋₂-arilo; o -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilenos-arilo;

15 En una realización preferida, R₃ representa -C₁₋₁₀-alquilo; -C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C₁₋₆-alquilenos-C₃₋₁₀-cicloalquilo; arilo; -C₁₋₆-alquilenos-arilo.

20 En realizaciones particularmente preferidas, R₃ representa

(i) -C₁₋₁₀-alquilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br;

25 (ii) -ciclohexilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br;

(iii) -CH₂-ciclopropilo, sin sustituir;

30 (iv) -CH₂-ciclohexilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br;

(v) fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN y -OCH₃; o

35 (vi) -CH₂-fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN y -OCH₃.

40 En el compuesto de la invención según cualquiera de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV) o (V), R₄ representa -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -CH₃; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂ o ciclopropilo.

En una realización preferida, R₄ representa -H.

45 En el compuesto de la invención según cualquiera de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV) o (V), X representa N o CR₅; donde R₅ representa -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo.

En una realización preferida, X representa N o CH.

50 En los compuestos de la invención según cualquier fórmula general (I), (II), (III), (IV) o (V), Y representa un N o CR₆; donde R₆ representa -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo.

En una realización preferida, Y representa N o CH.

55 En los compuestos de la invención según cualquier fórmula general (I), (II), (III), (IV) o (V), Z representa un N o CR₇; donde R₇ representa -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo.

En una realización preferida, Z representa N o CH.

60 En realizaciones particularmente preferidas,

(i) X representa CR₅, preferiblemente CH; Y representa CR₆, preferiblemente CH; y Z representa CR₇, preferiblemente CH; o

65 (ii) X representa N; Y representa CR₆, preferiblemente CH; y Z representa CR₇, preferiblemente CH; o

(iii) X representa CR₅, preferiblemente CH; Y representa N; y Z representa CR₇, preferiblemente CH; o

(iv) **X** representa **CR₅**, preferiblemente CH; **Y** representa **CR₆**, preferiblemente CH; y **Z** representa N; o

(v) **X** representa N; **Y** representa N; y **Z** representa **CR₇**, preferiblemente CH; o

(vi) **X** representa N; **Y** representa **CR₆**, preferiblemente CH; y **Z** representa N; o

(vii) **X** representa **CR₅**, preferiblemente CH; **Y** representa N; y **Z** representa N; o

(viii) **X** representa N; **Y** representa N; y **Z** representa N.

En realizaciones particularmente preferidas de la invención según cualquiera de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV) o (V),

R₁ representa al fenilo, no sustituido, mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN y -OCH₃; y/o

R₂ representa un -C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -C(=O)-ciclopropilo; o -C(=O)-ciclobutilo, no sustituido, mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br; y/o **R₃** representa un fluoro-fenilo.

En una realización preferida, el compuesto según la invención se selecciona de entre el grupo que consiste en

1 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

2 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida

3 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida

4 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(2-metoxi-4-piridil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

5 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

6 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(3,4-difluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida

7 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

8 N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

9 N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

10 N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

11 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

12 N-[(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-2,2-difluoro-propanamida

13 1-metil-N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida

14 1-fluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida

15 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

16 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metano-sulfonamida

17 N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

18 1-metil-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida

19 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

- 20 2,2-difluoro-N-[(2S,3R)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 5 21 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 22 1-metil-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 10 23 1-fluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 24 2,2-difluoro-N-[(2S,3R)-2-(2-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 15 25 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(3-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 26 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 27 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-5-oxo-2-fenil-1-(1-fenilindazol-5-il)pirrolidin-3-il]propanamida
- 20 28 N-[(2R,3S)-2-(2-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 29 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-cianofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 25 30 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(3-cianofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 31 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 32 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclobutanocarboxamida
- 30 33 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-2-(2-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 34 N-[(2R,3S)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 35 36 2,2-difluoro-N-[rac-(2S,3S)-2-ciclopropil-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 37 1-ciclopropil-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metanosulfonamida
- 38 2,2-difluoro-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(o-tolil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 40 39 N-[(2S,3R)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 42 2,2-difluoro-N-[(2S,3R)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 45 43 N-[(2S,3R)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 45 45 Mezcla de 1:1 de (1S,2S)-2-fluoro-N-[(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida y (1S,2S)-2-fluoro-N-[(2S,3R)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il] ciclopropanocarboxamida
- 50 46 rac-(1S,2R)-2-fluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 48 2,2-difluoro-N-[rac-(2S,3R)-2-ciclopropil-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 55 49 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(2-metoxi-4-piridil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 51 N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida
- 60 52 2-metil-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 53 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(o-tolil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 65 54 N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 55 N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

- 56 Mezcla de 1:1 de (1R,2R)-2-fluoro-N-[(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida y (1R,2R)-2-fluoro-N-[(2S,3R)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 5 61 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 62 N-[(2R,3S)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 10 63 Mezcla de 1:1 de (1R,2R)-2-fluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5 il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida y (1R,2R)-2-fluoro-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 15 65 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-yl]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 66 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]acetamida
- 20 67 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 68 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 69 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 25 70 1-fluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 71 N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida
- 30 72 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(o-tolil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 73 1-fluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-yl]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 35 74 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]-l-metil-ciclopropanocarboxamida
- 75 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4,4-difluorociclohexil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]-propanamida
- 40 76 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-(1-ciclohexilindazol-5-il)-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 77 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-(1-metilindazol-5-il)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 45 78 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(2,2-difluoroetil)indazol-5-il]-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-oxopirrolidin-3-il]propanamida
- 79 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-[(2-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 80 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-[(3-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 50 81 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 82 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(ciclopropilmetil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 55 84 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 85 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-[(2-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 86 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 60 87 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-[(3-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 88 N-[(2R,3 S)-2-bencil-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il]-2,2-difluoropropanamida
- 65 89 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-etil-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxopirrolidin-3-il]propanamida

90 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3R)-2-(ciclopropilmetil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxopirrolidin-3-il]propanamida

91 2-ciclopropil-N-[(2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]acetamida

5 **92** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

93 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]-1H-imidazol-2-carboxamida

94 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]-2-metioxazol-5-carboxamida

10 **95** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]-5-metiltiazol-4-carboxamida

96 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]pinimidina-2-carboxamida

15 **97** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]nicotinamida

98 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]oxetano-3-carboxamida

20 **99** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]tiazol-5-sulfonamida

100 N-[rac-(2R,3R)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxopirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

101 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]propanamida

25 **102** 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)pirazol[3,4-c]piridin-5-il]-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]propanamida

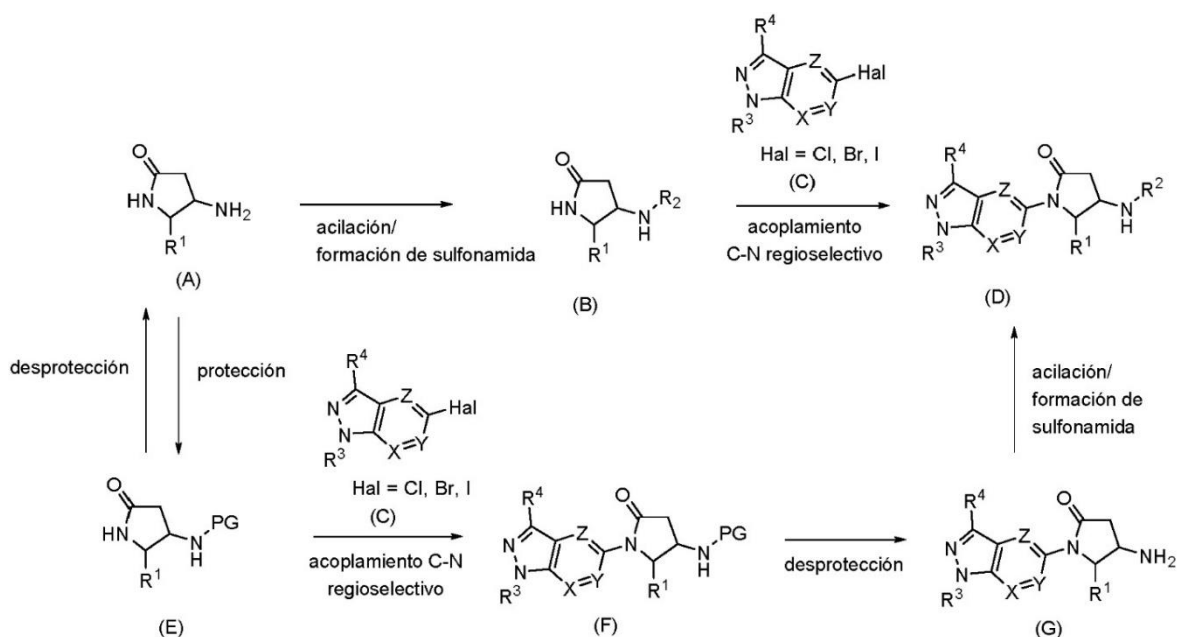
103 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)pirazol[4,3-b]piridin-5-il]-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]propanamida

En cada caso, en forma del compuesto libre o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

30 Los compuestos según la invención se pueden sintetizar mediante reacciones estándares en el campo de la química orgánica conocidas por el experto en la materia o de la manera que se describe en esta invención (véanse los esquemas de reacción a continuación) o de manera análoga. Las condiciones de reacción en las rutas de síntesis descritas en esta invención son conocidas por los expertos y, en algunos casos, también se ejemplifican en los

35 Ejemplos descritos en esta invención.

Esquema de reacción 1:



40 Las fracciones de indazol sustituidas en los compuestos de la fórmula (D) y la fórmula (F) se introducen sometiendo el lactámico (B) o el lactámico (E) en una reacción de acoplamiento C-N catalizadas por metal regioselectivo con los haluros de indazol correspondientes (C), preferiblemente con los yoduros de indazol correspondientes. Las reacciones de acoplamiento de C-N catalizadas por metal son generalmente conocidas en la técnica (Current Organic Synthesis,

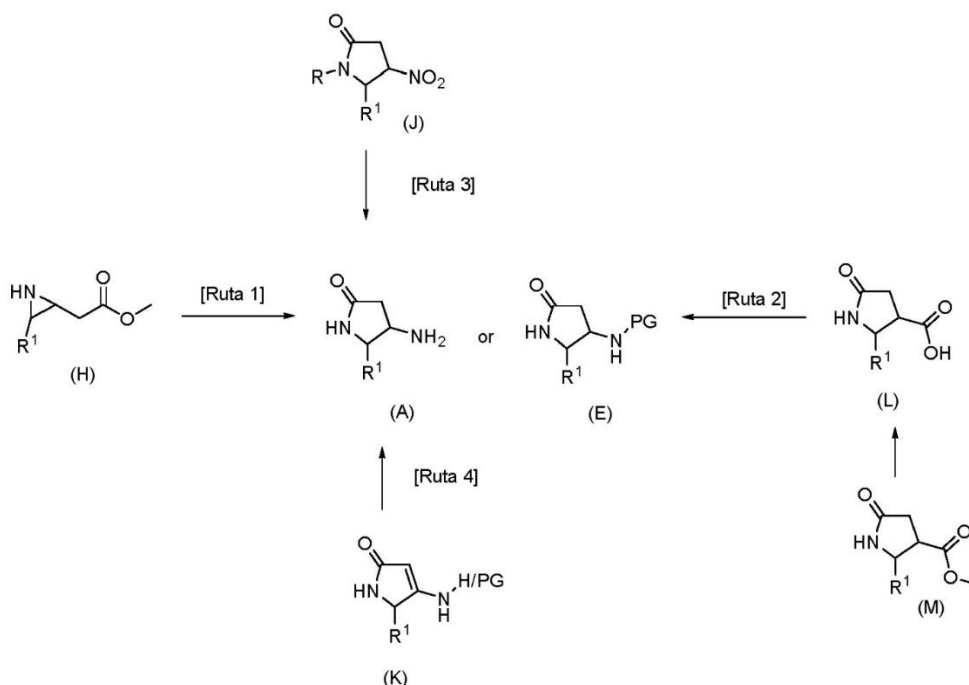
2011, 8, 53). Las reacciones de acoplamiento C-N favorables son las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y cobre (Chem. Rev., 2016, 116, 12564; Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 3525; Chem. Sci., 2010, 1, 13). Los acoplamientos C-N regioselectivos con arilhaluros son conocidos en la técnica (Chem. Sci., 2011, 2, 27; J. Am. química Soc., 2001, 123, 7727).

Las aminas primarias (A) y (G) se convierten a las amidas y sulfonamidas correspondientes (acilación y formación de sulfonamidas) (B) y (D) usando ácidos comercialmente disponibles (activación de ácidos usando, por ejemplo, HATU) o cloruros de ácido en condiciones de reacción de acoplamiento de amidas estándares (March's Advanced Organic Chemistry, 2007, 6ta edición, página 1427-1474).

La introducción de diferentes grupos ortogonales de protección GP (por ejemplo, Boc, Cbz) para convertir (A) a (E), así como también la desprotección de los compuestos de la fórmula (E) a (A) se describe claramente en la bibliografía (T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999).

Esquema de reacción 1.1:

Los compuestos (A) y (E) se pueden sintetizar según los procedimientos que se describen en la bibliografía.



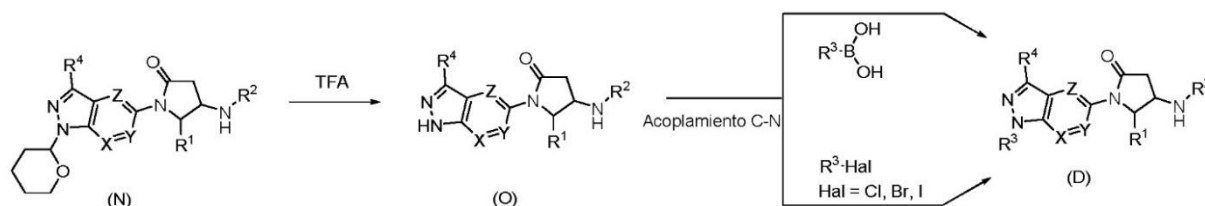
Ruta 1: Los compuestos de las fórmulas (A) y (E) se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la fórmula (H) (J. Org. Chem., 2010, 76, 948).

Ruta 2: La síntesis de los compuestos de las fórmulas (M) y (L) se describe en la bibliografía (J. Org. Chem., 2007, 72, 5016; Org. Lett., 2007, 9, 4077; J. Org. Chem., 2012, 77, 160). Los compuestos de la fórmula (A) y (E) se pueden sintetizar utilizando el reordenamiento de Curtius como etapa clave para convertir el ácido carboxílico (L) en la amina primaria correspondiente (A) o (E). El reordenamiento de Curtius es bien conocido en la técnica (Tetrahedron Letters, 2010, 385).

Ruta 3: La síntesis de los compuestos de la fórmula (J) se describe en la bibliografía (Org. Lett., 2009, 11, 4512; ACS Sustainable Chem. Eng., 2015, 3, 1873). La reducción de lactámicos altamente funcionalizados (J) proporciona una ruta alternativa para la síntesis de los compuestos de las fórmulas (A) y (E). La reducción de grupos nitro es bien conocida en la técnica (Advanced Organic Chemistry de March, 2007, 6ª edición, página 1815f).

Ruta 4: La síntesis de los compuestos de la fórmula (K) se describe en la bibliografía (J. Heterocyclic Chem., 2014, 51, E25). La reducción de lactámicos altamente funcionalizados (K) proporciona una ruta alternativa para la síntesis de los compuestos de las fórmulas (A) y (E). La reducción de enamidas/iminas es bien conocida en la técnica (March's Advanced Organic Chemistry, 2007, 6th Edition, página 1053f y página 1811f).

Esquema de reacción 2:



Los compuestos de la fórmula (D) se pueden sintetizar mediante el acoplamiento de C-N regioselectivo del compuesto (O). Las reacciones de acoplamiento de C-N adecuadas para N-H que contienen heterociclos son conocidas en la técnica (Synthesis, 2011, 829; Chem. Sci., 2011, 2, 27; Beilstein J. Org. Chem., 2011, 7, 59; J. Org. Chem., 2004, 69, 5578). El compuesto de la fórmula (O) se sintetiza mediante la desprotección del compuesto (N) en condiciones ácidas.

Los compuestos según la invención se pueden producir en la manera que se describe en esta invención o de una manera análoga.

En una realización preferida, los compuestos según la invención son moduladores del receptor de glucocorticoides. En el sentido de la invención, el término "modulador selectivo del receptor de glucocorticoides (modulador del receptor de glucocorticoides)" significa preferiblemente que el compuesto respectivo exhibe, en un ensayo de compromiso de diana celular que evalúa la potencia agonista o antagonista en el receptor de glucocorticoides, un valor EC50 o IC50 en el receptor de glucocorticoides de como máximo 15 μm ($10 \cdot 10^{-6}$ mol/L) o como máximo 10 μm ; más preferiblemente como máximo 1 μm ; aún más preferiblemente como máximo 500 nm (10^{-9} mol/L); aún más preferiblemente como máximo 300 nm; incluso más preferiblemente como máximo 100 nm; lo más preferiblemente como máximo 10 nm; y en particular como máximo 1 nm. En una realización preferida, el compuesto según la invención exhibe, en un ensayo de compromiso de diana celular que evalúa la potencia agonista o antagonista del receptor de glucocorticoides, un valor EC50 o IC50 en el receptor de glucocorticoides en el intervalo de 1 μm a 15 μm , más preferiblemente de 100 nm a 1 μm , más preferiblemente por debajo de 100 nm.

El experto en la materia sabe cómo probar compuestos para la modulación (agonista o antagonista) de la actividad del receptor de glucocorticoides. Los ensayos de participación de diana preferidos para probar los compuestos en cuanto a su potencia agonista o antagonista (EC50, IC50) en el receptor de glucocorticoides se describen a continuación en esta invención:

Ensayos basados en células receptoras de glucocorticoides

Los posibles moduladores selectivos de los receptores de glucocorticoides de esta intervención se pueden probar en cuanto a la modulación de la actividad del receptor de glucocorticoides mediante el uso de ensayos basados en células. Estos ensayos implican una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) que contiene fragmentos del receptor de glucocorticoides, así como también proteínas de fusión. Los fragmentos de receptor de glucocorticoides usados son capaces de unirse al ligando (por ejemplo, beclometasona) para identificar moléculas que compiten por la unión con ligandos de receptores de glucocorticoides. Más detalladamente, el dominio de unión al ligando del receptor de glucocorticoides se fusiona con el dominio de unión al ADN (DBD) del factor de transcripción GAL4 (GAL4 DBD-GR) y se integra de manera estable en una línea celular CHO que contiene un constructo indicador de GAL4-UAS-Luciferasa. Para identificar los moduladores selectivos de los receptores de glucocorticoides, la línea de células indicadoras se incuba con las moléculas utilizando una curva de dilución de compuesto semilogarítmica de 8 puntos durante varias horas. Después de la lisis celular, se detecta la luminiscencia que produce la luciferasa después de la adición del sustrato y se pueden calcular los valores de EC50 o IC50. La unión de moléculas que inducen la expresión génica a través de la unión del receptor de glucocorticoide al ADN conduce a la expresión del gen de la luciferasa bajo el control de la proteína de fusión GAL4 DBD-GR y, por lo tanto, a un aumento dependiente de la dosis de la señal de luminiscencia. La unión de moléculas que reprimen la expresión génica del gen de la luciferasa inducida por beclometasona bajo el control de la proteína de fusión GAL4 DBD-GR conduce a una reducción dependiente de la dosis de la señal de luminiscencia.

En una realización preferida, el compuesto según la invención exhibe, en un ensayo de compromiso de diana celular que evalúa la potencia agonista o antagonista en el receptor de glucocorticoides, un valor EC50 o IC50 en el receptor de glucocorticoides de como máximo 1 μm (10^{-6} mol/l); incluso más preferiblemente como máximo 500 nm (10^{-9} mol/l); aún más preferiblemente como máximo 300 nm; incluso más preferiblemente como máximo 100 nm; aún más preferiblemente como máximo 50 nm; y, en particular, como máximo 10 nm o como máximo 1 nm.

En una realización preferida, el compuesto según la invención exhibe, en un ensayo de compromiso de diana celular que evalúa la potencia agonista o antagonista del receptor de glucocorticoides, un valor EC50 o IC50 en el receptor de glucocorticoides en el intervalo de 1 μm a 15 μm , más preferiblemente de 100 nm a 1 μm , más preferiblemente por debajo de 100 nm.

En una realización preferida, el compuesto según la invención exhibe, en un ensayo de compromiso de diana celular

que evalúa la potencia agonista o antagonista en el receptor de glucocorticoides, un valor EC50 o IC50 en el receptor de glucocorticoides en el intervalo de desde 0,1 nM (10^{-9} mol/l) hasta 1000 nM; incluso más preferiblemente de 1 nM a 800 nM; aún más preferiblemente de 1 nM a 500 nM; incluso más preferiblemente de 1 nM a 300 nM; más preferiblemente de 1 nM a 100 nM; y, en particular, de 1 nM a 80 nM.

5 Preferiblemente, los compuestos según la invención son útiles como moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides.

10 Por lo tanto, los compuestos según la invención son preferiblemente útiles para el tratamiento o la prevención in vivo de enfermedades en las que está implicada la participación del receptor de glucocorticoides.

Por lo tanto, la invención además se refiere a un compuesto según la invención para su uso en la modulación de la actividad del receptor de glucocorticoides.

15 Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno que está mediado al menos en parte por el receptor de glucocorticoides.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención como un medicamento.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto según la invención. Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica comprende un compuesto según la invención y uno o más excipientes farmacéuticos, tales como vehículos fisiológicamente aceptables, aditivos y/o sustancias auxiliares; y opcionalmente uno o más ingredientes farmacológicamente activos adicionales. Los ejemplos de vehículos, aditivos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables son rellenos, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. Estas sustancias son conocidas por el experto en la materia (véase H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf).

30 La forma de dosificación farmacéutica según la invención está destinada preferiblemente a un uso sistémico, tópico o local y preferiblemente a una administración por vía oral. Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica puede ser líquida, semisólida o sólida, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables, gotas, jugos, jarabes, aerosoles, suspensiones, comprimidos, parches, películas, cápsulas, emplastos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de gránulos o gránulos, dado el caso, prensados en comprimidos, decantados en cápsulas o suspendidos en un líquido, pudiendo también administrarse como tales.

35 La forma de dosificación farmacéutica según la invención se prepara preferiblemente con la ayuda de medios, dispositivos y procedimientos convencionales conocidos en la técnica. La cantidad del compuesto según la invención a administrar al paciente puede variar y depende, por ejemplo, del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad del trastorno. Preferiblemente se administra de 0,001 a 100 mg/kg, más preferiblemente de 0,05 a 75 mg/kg e incluso más preferiblemente de 0,05 a 50 mg de un compuesto según la invención por kg de peso corporal del paciente.

45 Se cree que el receptor de glucocorticoides tiene el potencial para modificar una variedad de enfermedades o trastornos en mamíferos como los humanos. Estos incluyen, en particular, enfermedades inflamatorias, asma, la artritis reumatoidea, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la fibrosis quística, la osteoartritis, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes, el síndrome de Sjögren, la distrofia muscular de Duchenne, la vasculitis, la enfermedad de Behçet, la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

50 Otras enfermedades y trastornos que se cree que están modulados por el receptor de glucocorticoides incluyen trastornos endocrinos, preferiblemente seleccionados de entre insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer y tiroiditis no supurativa; trastornos reumáticos; preferiblemente seleccionados de entre artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda no específica, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis y epicondilitis; enfermedades del colágeno, preferiblemente seleccionadas de entre lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis sistémica (polimiositis) y carditis reumática aguda; enfermedades dermatológicas, preferiblemente seleccionadas de entre pénfigo, dermatitis ampollosa herpetiforme, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, psoriasis y dermatitis seborreica; estados alérgicos, preferiblemente seleccionados de entre rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, enfermedad del suero y reacciones de hipersensibilidad a fármacos; enfermedades oftálmicas, preferiblemente seleccionadas de entre úlceras marginales corneales alérgicas, herpes zoster oftálmico, inflamación del segmento anterior, uveítis posterior difusa y coroiditis, oftalmía simpática, conjuntivitis alérgica, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, iritis e iridociclitis; enfermedades respiratorias, preferiblemente seleccionadas de entre sarcoidosis sintomática, síndrome de Loeffler, beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa junto con quimioterapia antituberculosa, neumonitis por aspiración; trastornos hematológicos, preferiblemente seleccionados de entre púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia

secundaria, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), eritroblastopenia (anemia RBC), anemia hipoplásica congénita (eritroide); enfermedades neoplásicas, preferiblemente seleccionadas de entre leucemias y linfomas, leucemia aguda de la infancia; enfermedades gastrointestinales, preferiblemente seleccionadas de entre colitis ulcerosa y enteritis regional.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis del dolor y/o inflamación; más preferiblemente para el dolor inflamatorio.

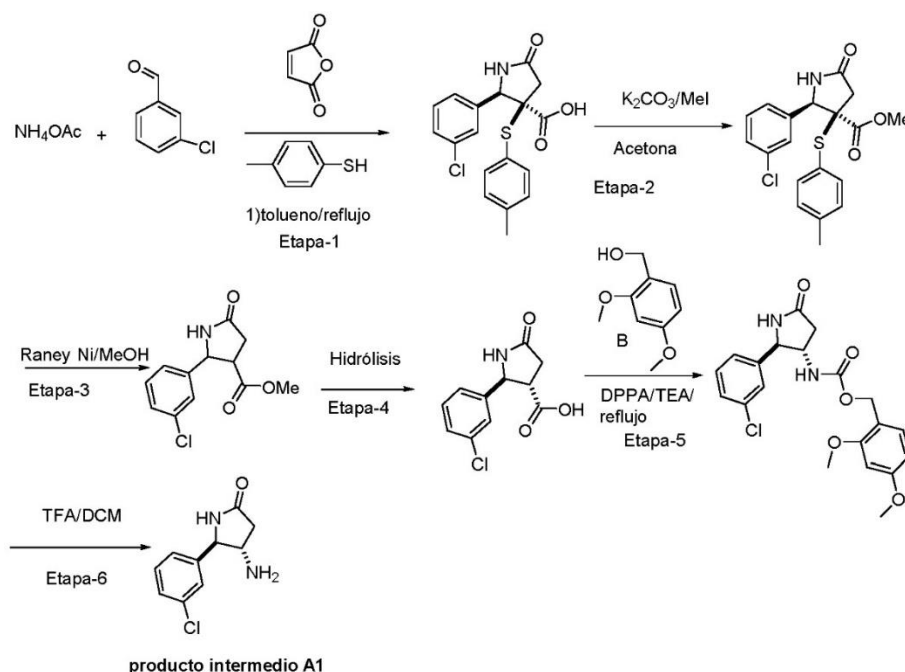
10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del asma, la artritis reumatoidea, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la fibrosis quística, la osteoartritis, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes, el síndrome de Sjögren, la distrofia muscular de Duchenne, la vasculitis, la enfermedad de Behçet, la colitis ulcerativa y/o la enfermedad de Crohn.

15 Incluso otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos endocrinos, preferiblemente seleccionados de entre insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer y tiroiditis no supurativa; trastornos reumáticos; preferiblemente seleccionados de entre artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda no específica, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis y epicondilitis; enfermedades del colágeno, preferiblemente seleccionadas de entre lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis sistémica (polimiositis) y carditis reumática aguda; enfermedades dermatológicas, preferiblemente seleccionadas de entre pénfigo, dermatitis ampollosa herpetiforme, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, psoriasis y dermatitis seborreica; estados alérgicos, preferiblemente seleccionados de entre rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, enfermedad del suero y reacciones de hipersensibilidad a fármacos; enfermedades oftálmicas, preferiblemente seleccionadas de entre úlceras marginales corneales alérgicas, herpes zoster oftálmico, inflamación del segmento anterior, uveítis posterior difusa y coroiditis, oftalmía simpática, conjuntivitis alérgica, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, iritis e iridociclitis; enfermedades respiratorias, preferiblemente seleccionadas de entre sarcoidosis sintomática, síndrome de Loeffler, beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa junto con quimioterapia antituberculosa, neumonitis por aspiración; trastornos hematológicos, preferiblemente seleccionados de entre púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia secundaria, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), eritroblastopenia (anemia RBC), anemia hipoplásica congénita (eritroide); enfermedades neoplásicas, preferiblemente seleccionadas de entre leucemias y linfomas, leucemia aguda de la infancia; enfermedades gastrointestinales, preferiblemente seleccionadas de entre colitis ulcerosa y enteritis regional.

Los siguientes ejemplos ilustran detalladamente la invención, pero no han de considerarse como limitantes de su alcance.

40 Las siguientes abreviaturas se usan en las descripciones de los experimentos: AcOH = ácido acético; Atafos = bis(di-*terc*-butil(4 dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II); Cbz = carboxibencilo; DCM = diclorometano; DEA = dietilamina; DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DMAP = 4-(dimetilamino)-piridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; DPPA = difenil fosforil azida; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno; EA = acetato de etilo; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridinio; h = hora; LDA = litiodiisopropilamida; LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio; MeOH = metanol; min = minuto; n-BuLi = n-butillitio; sat. = saturado(a); TA = temperatura ambiente; TR = tiempo de retención; *terc* = terciario(a); TEA = trietilamina; TFA = ácido trifluoro acético; THF = tetrahidrofurano; p-TSA = ácido paratoluenosulfónico; TMSCl = cloruro de trimetilsililo.

50 Síntesis de trans-4-amino-5-(3-clorofenil)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A1**)



Etapa 1: En un tubo sellado, se colocó anhídrido maleico (9,8 g, 100 mmol, 1,0 eq), p-tiocrisol (12,4 g, 100 mmol, 1,0 eq), acetato de amonio (7,8 g, 100 mmol, 1,0 eq), 3-clorobenzaldehído (11,5 ml, 100 mmol, 1,0 eq) y tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y después se agitó a 150 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se basificó con solución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl al 2 N bajo enfriamiento con hielo y el producto crudo se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el ácido 2-(3-clorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (10,0 g).

Etapa 2: A una solución de ácido 2-(3-clorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (10,0 g, 27,7 mmol, 1,0 eq) en acetona (100 ml), se añadió carbonato de potasio (15,3 g, 110,8 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (7,0 ml, 110,8 mmol, 4,0 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 50 % de EtOAc:hexano) para dar 2-(3-clorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (4,0 g, 38 %).

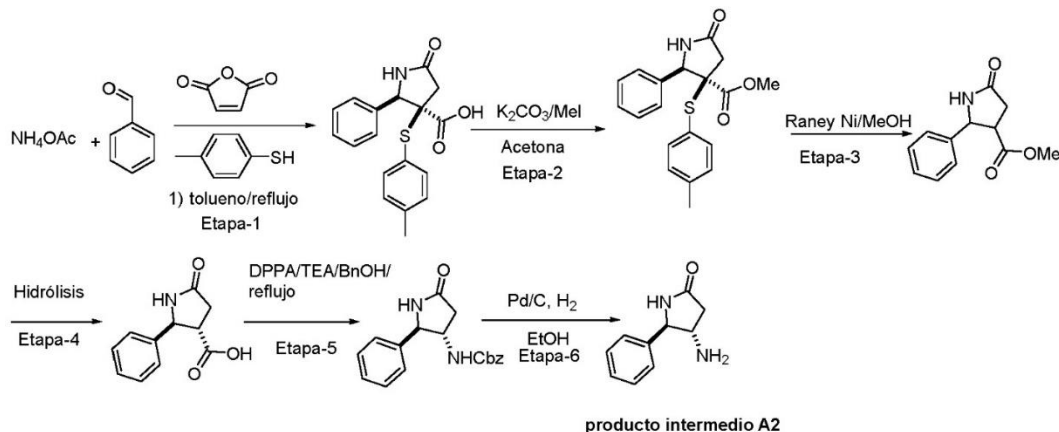
Etapa 3: A una solución agitada de 2-(3-clorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 26,66 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (100 ml, 2:1), se añadió níquel Raney (2,5 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y, a continuación, este último se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, con un 50 % de EtOAc:hexanos) para dar 2-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (6,0 g, 89 %) (sin:anti, mezcla de 1:1).

Etapa 4: A una solución agitada de 2-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 11,85 mmol, 1,0 eq) en MeOH (50 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de completar la reacción (monitoreada mediante CLEM), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl al 2 N y, a continuación, el producto crudo se extrajo con un 30 % de isopropanol-DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener ácido trans-2-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (2,5 g, 88 %).

Etapa 5: A una solución agitada de ácido trans-2-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (2,0 g, 8,36 mmol, 1,0 eq) en benceno:THF (100 ml, 4:1), se añadió TEA (2,35 ml, 16,73 mmol, 2,0 eq) y DPPA (2,35 ml, 10,8 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadió alcohol 2,4-dimetoxi bencílico (1,8 g, 10,87 mmol, 1,3 eq) a la mezcla de reacción y esta última se calentó a reglajo durante 16 h. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se extrajo con agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; con un 2 % de MeOH-DCM; R_f-valor-0,5) para obtener trans-2,4-dimetoxibencil (2-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato (1,5 g, 44 %).

Etapa 6: A una solución agitada de trans-2,4-dimetoxibencil (2-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato (0,5 g, 1,23 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2 ml) a 0 °C, y la reacción se agitó durante 3 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener la trans-4-amino-5-(3-clorofenil)pirrolidin-2-ona deseada como un sólido blanco (0,25 g, 96 %).

Síntesis de trans-4-amino-5-fenilpirrolidin-2-ona (**producto intermedio A2**)



Etapa 1: En un tubo sellado, se colocó anhídrido maleico (9,8 g, 100 mmol, 1,0 eq), p-tiocrésol (12,4 g, 100 mmol, 1,0 eq), acetato de amonio (7,8 g, 100 mmol, 1,0 eq) y benzaldehído (10 ml, 100 mmol, 1,0 eq) y se añadieron 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y después se agitó a 150 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se basificó con solución una solución de NaHCO₃ saturada y se extrajo con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl al 2 N bajo enfriamiento con hielo y el producto crudo se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un ácido 5-oxo-2-fenil-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (10,0 g, crudo).

Etapa 2: A una solución agitada de ácido 5-oxo-2-fenil-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (10,0 g, 30,58 mmol, 1,0 eq) en acetona (100 ml), se añadió carbonato de potasio (16,8 g, 122,32 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (7,6 ml, 122,32 mmol, 4,0 eq) a 0 °C, y la reacción se agitó durante 16 h a TA. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 50 % de EtOAc:hexanos) para dar 5-oxo-2-fenil-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (4,0 g, 38 %) como un sólido blanquecino.

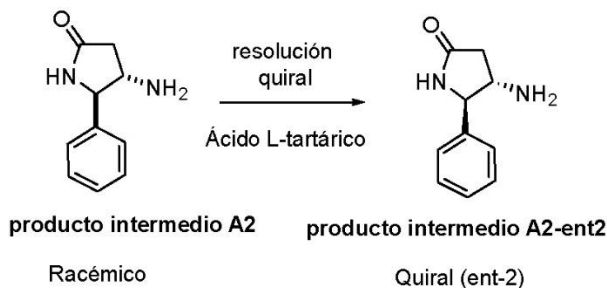
Etapa 3: A una solución agitada de 5-oxo-2-fenil-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (4,0 g, 11,73 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (100 ml, 2:1), se añadió níquel Raney (1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y este último se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 50 % de EtOAc:hexanos) para dar 5-oxo-2-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 88 %, sin:anti, mezcla de 1:1) como un sólido blanquecino.

Etapa 4: A una solución agitada de 5-oxo-2-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,56 mmol, 1,0 eq) en MeOH (250 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se concentró, se acidificó con una solución de HCl al 2 N y se extrajo con un 30 % de isopropanol-DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener el ácido trans-5-oxo-2-fenilpirrolidina-3-carboxílico deseado (0,8 g, 85 %).

Etapa 5: A una solución agitada de ácido trans-5-oxo-2-fenilpirrolidina-3-carboxílico (0,5 g, 2,43 mmol, 1,0 eq) en benceno:THF (25 ml, 4:1), se añadió TEA (0,68 ml, 4,87 mmol, 2,0 eq) y DPPA (0,68 ml, 3,17 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió alcohol bencílico (0,33 ml, 3,17 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo que se extrajo con agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; con un 2 % de MeOH-DCM; R_f-valor-0,5) para obtener (5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-bencilo (0,38 g, 50 %).

Etapla 6: A una solución agitada de (5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-bencilo (1,7 g, 5,48 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20 ml, 2:1), se añadió Pd/C (0,058 g, 0,548 mmol, 0,1 eq) y la reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener la trans-4-amino-5-fenilpirrolidin-2-ona deseada como una goma marrón (0,9 g, 93 %).

Síntesis de (4S,5R)-4-amino-5-fenilpirrolidin-2-ona (**producto intermedio A2-ent2**)

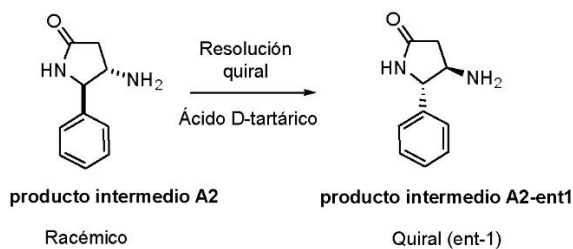


A una solución agitada de trans-4-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A2**) (10,0 g, 0,056 mol) en EtOH (180 ml) y acetonitrilo (200 ml), se añadió ácido L-tartárico (8,5 g, 0,056 mol) a TA. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. A esta suspensión en reflujo se añadió lentamente agua (110 ml). La mezcla de reacción resultante se mantuvo a 90 °C y se agitó durante 4 h. La solución clara resultante se enfrió lentamente a TA y se la dejó reposar a TA durante 24 h. Por consiguiente, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con EtOH (100 ml) para obtener 7,5 g de quiral (ent-2) como la sal de L-tartrato correspondiente. Este material sólido se trató con una solución acuosa de NaOH al 1N a TA. A continuación, la solución acuosa básica resultante se extrajo con un 10 % de MeOH en DCM (100 ml × 5 a 6 veces) para obtener (4S,5R)-4-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona (3 g, 60 %) como un sólido blanco (**producto intermedio A2-ent2**).

Exceso enantiomérico (ee) determinado por HPLC quiral (nombre de la columna: Chiralpak IA (4,6 × 250 mm), 5 µm; fase móvil: hexano/EtOH/IP amina: 80/20/0,1; caudal: 1,0 ml/min; TR = 25,0 min): ee = 99,7 %

Rotación específica: [+29,9°] a 25 °C, C = 1 % en EtOH.

Síntesis de (4R,5S)-4-amino-5-fenilpirrolidin-2-ona (**producto intermedio A2-ent1**)

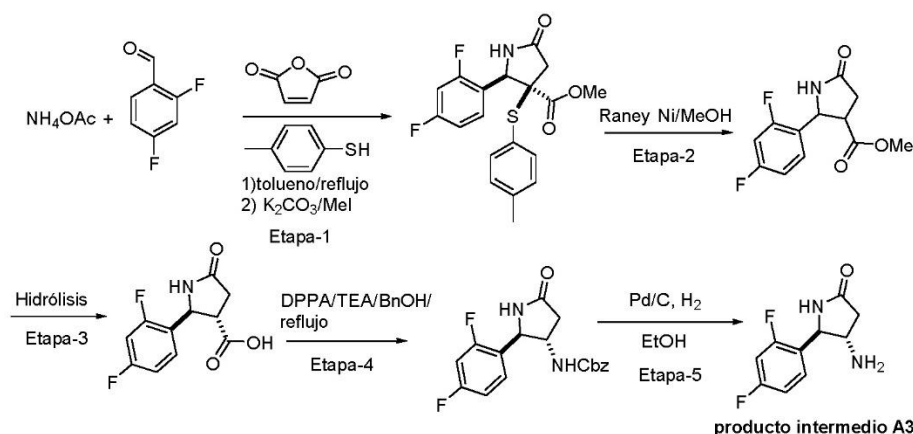


A una solución agitada de trans-4-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A2**) (7,0 g, 39,77 mmol) en EtOH (126 ml) y acetonitrilo (140 ml), se añadió ácido D-tartárico (5,96 g, 39,77 mmol) a TA. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. A esta suspensión en reflujo se añadió lentamente agua (77 ml). La mezcla de reacción resultante se mantuvo a 90 °C durante 4 h. La solución clara resultante se enfrió lentamente a TA y se la dejó reposar a TA durante 24 h. Por consiguiente, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con EtOH (70 ml) para obtener 5,2 g de quiral (ent-1) como la sal de D-tartrato correspondiente, como un sólido blanquecino. El (4R,5S)-4-amino-5-fenilpirrolidin-2-ona (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato (5,2 g) se trató con una solución de NaOH al 1 N a TA. A continuación, la solución acuosa básica resultante se extrajo con un 10 % de MeOH en DCM (4 × 50 ml) para obtener (4R,5S)-4-amino-5-fenilpirrolidin-2-ona (2,4 g, 34 %) como un sólido blanco.

Exceso enantiomérico (ee) determinado por HPLC quiral (nombre de la columna: Chiralpak IA (4,6 × 250 mm), 5 µm; fase móvil: hexano/EtOH/IP amina: 80/20/0,1; caudal: 1,0 ml/min; TR = 17,65 min): ee = 99,1 %

Rotación específica: [-34,5°] a 25 °C, C = 1,0 % en EtOH.

Síntesis de trans-4-amino-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A3**)



Etapa 1: En un tubo sellado, se colocó anhídrido maleico (28,9 g, 295,7 mmol, 1,0 eq), p-tiocresol (36,6 g, 295,7 mmol, 1,0 eq), acetato de amonio (22,7 g, 295,7 mmol, 1,0 eq) y 2,4-difluorobenzaldehído (42,0 g, 295,7 mmol, 1,0 eq) y se agregaron 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y después se agitó a 150 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se basificó con solución una solución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl al 2 N, bajo enfriamiento con hielo y, a continuación, se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el ácido 3-((2,4-difluorofenil)tio)-5-oxo-2-fenilpirrolidina-3-carboxílico crudo (120,0 g).

Etapa 2: A una solución agitada de ácido 3-((2,4-difluorofenil)tio)-5-oxo-2-fenilpirrolidina-3-carboxílico crudo (107,0 g, crudo) en acetona (600 ml), se añadió carbonato de potasio (162,7 g, 1170 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (73,3 ml, 1170 mmol, 4,0 eq) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 100-200, con un 50 % de EtOAc:hexanos), lo que dio el 3-((2,4-difluorofenil)tio)-5-oxo-2-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (6,0 g, 5 %).

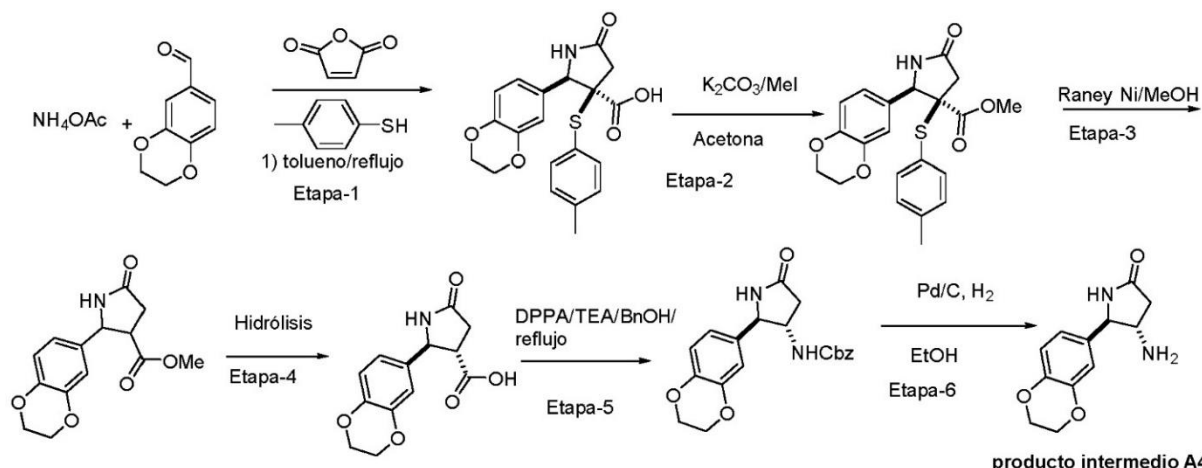
Etapa 3: A una solución agitada de 3-((2,4-difluorofenil)tio)-5-oxo-2-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (6,0 g, 15,9 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (225 ml, 2:1), se añadió níquel Raney (60,0 g) y la reacción se agitó durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 50 % de EtOAc:hexanos) que dio 2-(2,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (2,8 g, 69 %, sin:anti, 1:1) como un sólido blanquecino.

Etapa 4: A una solución agitada de 2-(2,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,84 mmol, 1,0 eq) en MeOH (47 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl al 2 N y, a continuación, se extrajo con un 30 % de isopropanol-DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener el ácido trans-2-(2,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico deseado (1,8 g, 95 %).

Etapa 5: A una solución agitada de ácido trans-2-(2,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (1,8 g, 7,46 mmol, 1,0 eq) en benceno:THF (60 ml, 4:1), se añadió TEA (2,07 ml, 14,93 mmol, 2,0 eq) y DPPA (2,1 ml, 9,7 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió alcohol bencílico (1,0 ml, 9,7 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Una vez completa, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se extrajo con agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; con un 2 % de MeOH-DCM; R_f-valor-0,5) para obtener (2-(2,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-il)carbamato de trans-bencilo (1,2 g, 46 %) como un sólido blanquecino.

Step 6: A una solución agitada de (2-(2,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (1,2 g, 3,46 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml), se añadió Pd/C (0,12 g, 10 % en peso) y la reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener la trans-4-amino-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona deseada (0,85 g) como un sólido blanquecino.

Síntesis de trans-4-amino-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)pirrolidin-2-ona (producto intermedio A4)



Etapa 1: En un tubo sellado, se colocó anhídrido maleico (5,97 g, 60,9 mmol, 1,0 eq), p-tiocrisol (7,55 g, 60,9 mmol, 1,0 eq), acetato de amonio (4,68 g, 60,9 mmol, 1,0 eq) y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldehído (10,0 g, 60,9 mmol, 1,0 eq), seguido de la adición de 80 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y, a continuación, se calentó a 150 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se basificó con solución una solución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl al 2 N, bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el ácido 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (2,20 g).

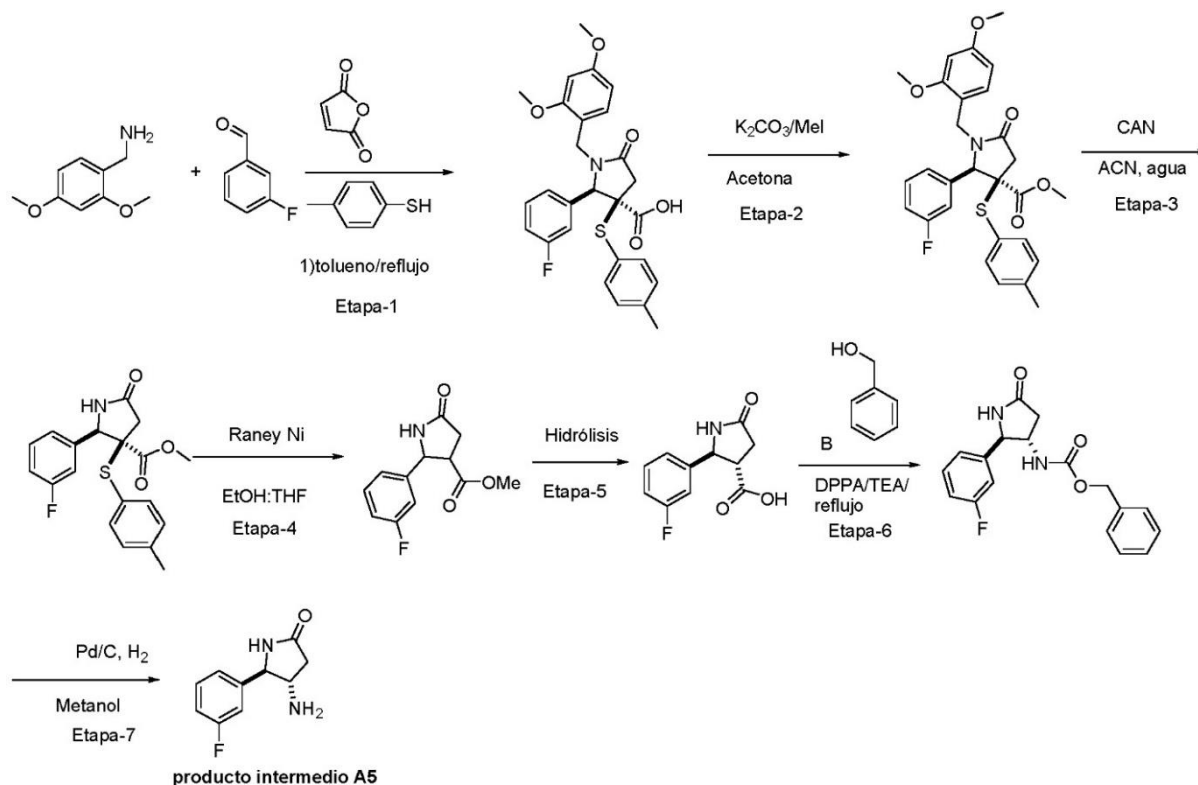
Etapa 2: A una solución agitada de ácido 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxo-3-(p-toliltio) pirrolidina-3-carboxílico crudo (2,2 g, 5,707 mmol, 1,0 eq) en acetona (100 ml), se añadió carbonato de potasio (3,2 g, 22,831 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (1,42 ml, 22,831 mmol, 4,0 eq) a 0 °C, y la reacción se agitó durante 16 h a TA. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 50 % de EtOAc:hexanos) que dio 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (0,9 g, 41 %).

Etapa 3: A una solución agitada de 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,9 g, 2,253 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (60 ml, 2:1), se añadió níquel Raney (1,0 g) y la reacción se agitó durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y los restos crudos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 50 % de EtOAc:hexanos) que dio 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,6 g, 96 %, sin:anti, 1:1) como un sólido blanquecino.

Etapa 4: A una solución agitada de 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,7 g, 2,524 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (3,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl al 2 N y, a continuación, se extrajo con un 30 % de isopropanol-DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; con un 2 % de MeOH-DCM; R_f-valor-0,5) para obtener el ácido trans-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico deseado (0,5 g, 75 %).

Etapa 5: A una solución agitada de ácido trans-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (0,3 g, 1,139 mmol, 1,0 eq) en benceno:THF (15 ml, 4:1), se añadió TEA (0,31 ml, 4,87 mmol, 2,0 eq) y DPPA (0,32 ml, 1,48 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió alcohol bencílico (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completada, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo que se extrajo con agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; con un 2 % de MeOH-DCM; R_f-valor-0,5) para obtener (-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (0,2 g, 47 %).

Etapa 6: A una solución agitada de (-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (0,32 g, 0,869 mmol, 1,0 eq) en MeOH:THF (20 ml, 2:1), se añadió Pd/C (50,0 mg) y la reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se concentró para obtener la trans-4-amino-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)pirrolidin-2-ona deseada (0,2 g, 98 %) como una goma marrón.

Síntesis de trans-4-amino-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A5**)

- 5 **Etapa 1:** En un matraz de base redonda, se colocó anhídrido maleico (19,7 g, 201,61 mmol, 1,0 eq), p-tiocresol (25,0 g, 201,61 mmol, 1,0 eq), 2,4-dimetoxi bencilamina (33,6 g, 201,61 mmol, 1,0 eq), y 3-fluorobenzaldehído (25,0 g, 201,61 mmol, 1,0 eq), seguido de la adición de 250 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. Después de completar la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a la TA y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener un ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (89,0 g, 89 %) como un líquido gomoso, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 15 **Etapa 2:** A una solución agitada de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico (99,7 g, 201,4 mmol, 1,0 eq) en acetona (1 l), se añadió carbonato de potasio (111,3 g, 805,6 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (51,0 ml, 805,6 mmol, 4,0 eq) a 0 °C y la reacción se agitó durante 16 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, EtOAc al 40 % en hexano) para proporcionar 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (79,0 g, 77 %) como un sólido blanquecino.

- 25 **Etapa 3:** A una solución agitada de 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (78,0 g, 153,2 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (500 ml), se añadió CAN (251,9 g, 459,6 mmol, 3,0 eq) disuelto en agua gota a gota a 0 °C a través de un embudo de adición. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, EtOAc al 40-50 % EtOAc:hexano), para dar 2-(3-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (47,0 g, 85 %) como un sólido blanquecino.

- 30 **Etapa 4:** A una solución agitada de 2-(3-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (30,0 g, 83,5 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (500 ml:500 ml, 1:1), se añadió níquel Raney (20,0 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 4 a 5 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener 2-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (15,2 g, 77 %, mezcla de sin:anti) como un sólido blanquecino.

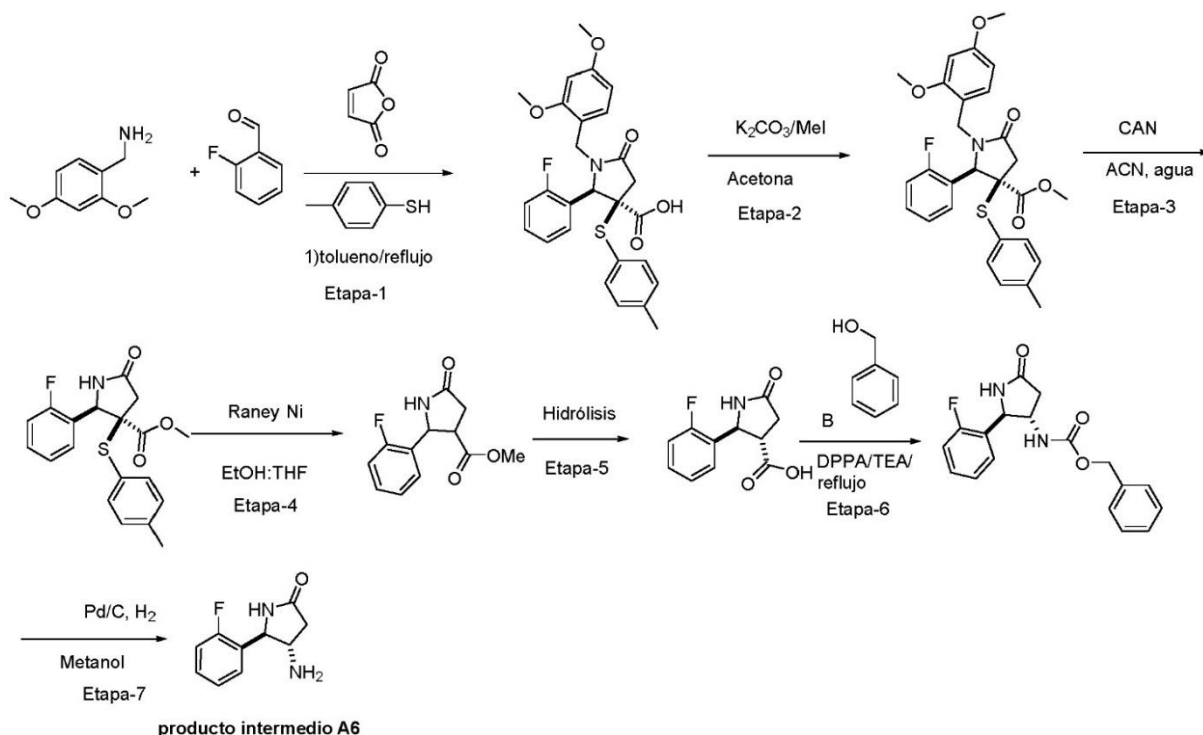
- 35 **Etapa 5:** A una solución agitada de 2-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (16,0 g, 67,4 mmol, 1,0 eq)

en MeOH (320 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (75 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl al 2 N para obtener un sólido, el cual se filtró y se lavó con éter dietílico y, a continuación, se secó al vacío, para obtener ácido trans-2-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (9,3 g, 62 %).

Etapa 6: A una solución agitada de ácido trans-2-(3-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (13,0 g, 58,3 mmol, 1,0 eq) en tolueno (130 ml), se añadió TEA (8.5 ml, 61,2 mmol, 1,05 eq) y DPPA (19.3g, 70,0 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. El alcohol bencílico (12.6g, 116,6 mmol, 2,0 eq) se añadió a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 0-2 % de MeOH en DCM) para obtener (2-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (7,0 g, 37 %).

Etapa 7: A una solución agitada de (2-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (7,0 g, 21,3 mmol, 1,0 eq) en MeOH (50 ml) y THF (20 ml), se añadió Pd-C (1,5 g, 14,9 mmol, 0,7 eq) y la mezcla de reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener la trans-4-amino-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (3,8 g, 92 %) deseada como una goma marrón.

Síntesis de trans-4-amino-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A6**)



Etapa 1: Se recogió anhídrido maleico (19,7 g, 201,4 mmol, 1,0 eq), p-tiocresol (25,0 g, 201,4 mmol, 1,0 eq), 2,4-dimetoxi bencilamina (33,6 g, 201,4 mmol, 1,0 eq) y 2-fluorobenzaldehído (25,0 g, 201,4 mmol, 1,0 eq) en 300 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. Después de completar la reacción (monitorizada por TLC, el sistema de TLC con 5 % de MeOH en DCM, R_f 0,1), la mezcla de reacción se enfrió a la TA y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (95,0 g, 95 %) como un líquido gomoso, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (95,0 g, 191,7 mmol, 1,0 eq) en acetona (1 l), se añadió carbonato de potasio (111,3 g, 805,0 mmol, 4,2 eq) y yoduro de metilo (50,0 ml, 805,0 mmol, 4,2 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con 30 % de EtOAc en hexano, R_f 0,3), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200,

40 % de EtOAc en hexano) para obtener 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (55,0 g, 56 %).

Etapa 3: A una solución agitada de 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (55,0 g, 108,0 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (300 ml), se añadió CAN (178,0 g, 324,0 mmol, 3,0 eq) en agua (300 ml) gota a gota a 0 °C a través de un embudo de adición. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 50 % de EtOAc en hexano, Rf-0,3), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, 40-50 % de EtOAc:hexano), lo que dio 2-(2-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (15,0 g, 39 %).

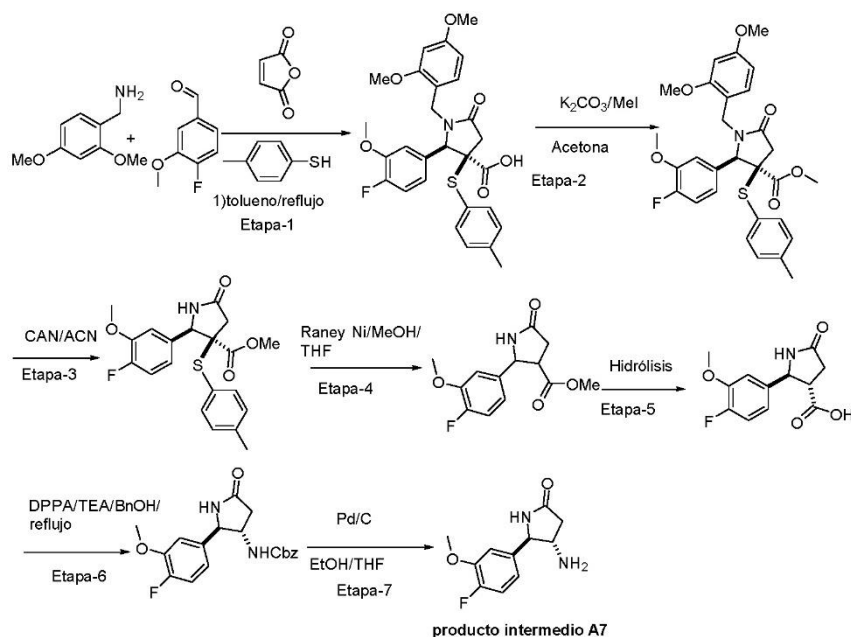
Etapa 4: A una solución agitada de 2-(2-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (15,0 g, 41,7 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (300:300 ml, 1:1), se añadió níquel Raney (15 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 70 % de EtOAc en hexano, Rf-0,4), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 4 a 5 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener 2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (9,0 g, 91 %; mezcla de sin:anti).

Etapa 5: A una solución agitada de 2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (9,0 g, 37,9 mmol, 1,0 eq) en MeOH (180 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC, 5 % de MeOH en DCM, Rf-0,1), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl de 2 N para obtener un sólido, el cual se filtró, a continuación, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío, para obtener ácido trans -2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (7,0 g, 83 %).

Etapa 6: A una solución agitada de ácido trans-2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (7,0 g, 31,4 mmol, 1,00 eq) en tolueno (80 ml), se añadió TEA (4,6 ml, 33,0 mmol, 1,05 eq) y DPPA (10,4 g, 37,7 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. A continuación, se añadió alcohol bencílico (6,8 g, 62,8 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, Rf-0,3, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 0-2 % de MeOH en DCM) para obtener (2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (4,7 g, 46 %).

Etapa 7: A una solución agitada de (2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (4,7 g, 14,3 mmol, 1,0 eq) en MeOH:THF (20 ml, 2:1), se añadió Pd/C (2,0 g, 10 % húmedo) y la reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, Rf-0,2), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener la trans-4-amino-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona deseada como una goma marrón (2,5 g, 90 %).

Síntesis de trans-4-amino-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio de A7**)



Etapa 1: Se disolvió anhídrido maleico (14,6 g, 149,7 mmol, 1,0 eq), p-tiocresol (18,5 g, 149,7 mmol, 1,0 eq), 2,4-dimetoxi bencil amina (25,0 g, 149,7 mmol, 1,0 eq) y 4-fluoro-3-metoxi benzaldehído (23,0 g, 149,7 mmol, 1,0 eq) en 500 ml de tolueno en un matraz de fondo redondo y dos cuellos provisto de una trampa de Dean Stark y un condensador. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)-pirrolidina-3-carboxílico crudo, el cual se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (máx. 149,7 mmol, 1,0 eq) en acetona (500 ml), se añadió carbonato de potasio (82,0 g, 598,0 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (37,5 ml, 598,0 mmol, 4,0 eq) a 0 °C, y la reacción se agitó durante 16 h a TA. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 50 % EtOAc:hexanos), lo que dio 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (72,0 g, 88 %) como un sólido blanquecino.

Etapa 3: A una solución agitada de 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (70,0 g, 129,0 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo:agua (500 ml, en 1:1), se añadió CAN a 0 °C y la reacción se agitó durante 16 h a TA. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, con un 50 % de EtOAc:hexano), lo que dio 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (25,0 g, 50 %) como un sólido blanquecino.

Etapa 4: A una solución agitada de 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (15,0 g, 64,3 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (300 ml, 2:1), se añadió níquel Raney Nickel (5,0 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 50 % de EtOAc:hexanos) que dio 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 98 %, sin:anti, mezcla de 1:1) como un sólido blanquecino.

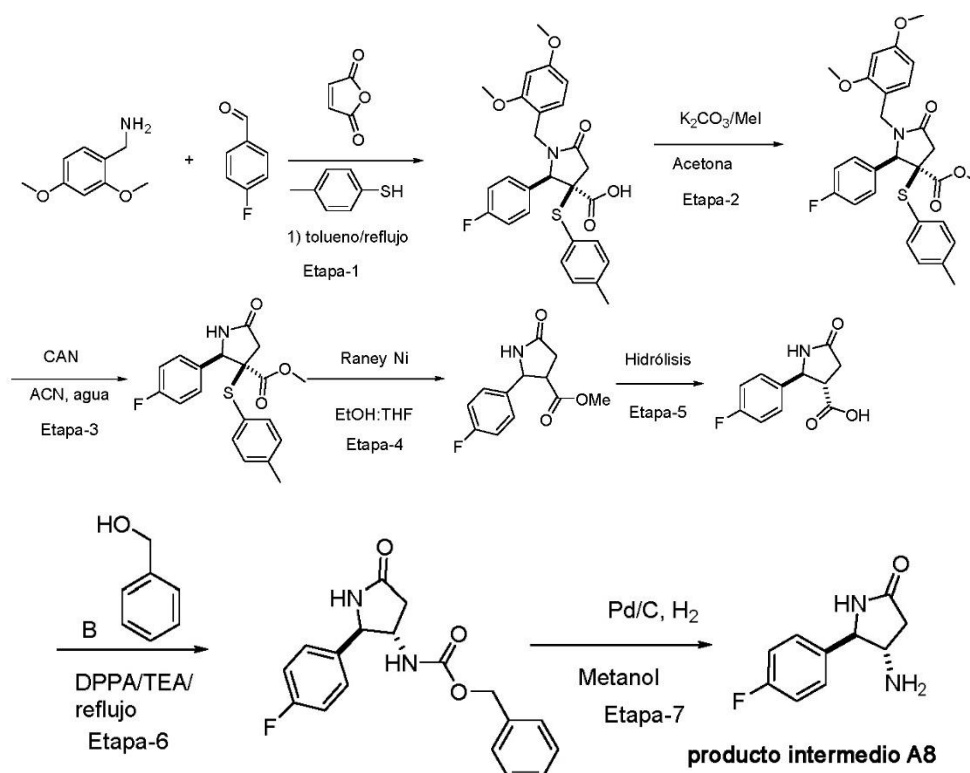
Etapa 5: A una solución agitada de 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 37,5 mmol, 1,0 eq) en MeOH (250 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de completar la reacción (monitoreada mediante CLEM), la mezcla de reacción se concentró, se acidificó con una solución de HCl al 2 N y, a continuación, se extrajo con un 30 % de isopropanol-DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el ácido trans-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico deseado (8,0 g, 84 %).

Etapa 6: A una solución agitada de ácido trans-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (2,0 g, 7,90 mmol, 1,0 eq) en benceno:THF (100 ml, 4:1), se añadió TEA (2,2 ml, 15,81 mmol, 2,0 eq) y DPPA (2,2 ml, 10,27 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadió alcohol bencílico (1,0 ml, 10,27 mmol, 1,3 eq) a la mezcla de reacción y esta última se calentó a reflujo durante 16 h. Una vez completa, la mezcla de

reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se extrajo con agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; 2 % de MeOH-DCM; R_f -valor-0,5) para obtener (2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (1,4 g, 50 %).

Etapa 7: A una solución agitada de (2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (7 g, 19,55 mmol, 1 eq) en MeOH:THF (20 ml, 2:1), se añadió Pd-C (0,7 g) y la reacción se agitó durante 2 h a TA. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró través del lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se concentró para obtener trans-4-amino-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (4 g, 91 %) como una goma marrón.

Síntesis de trans-4-amino-5-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A8**)



Etapa 1: Se recogió anhídrido maleico (19,7 g, 201,6 mmol, 1,0 eq), p-tiocresol (25,0 g, 201,6 mmol, 1,0 eq), 2,4 dimetoxi bencilamina (33,6 g, 201,6 mmol, 1,0 eq) y 4-fluorobenzaldehído (25,0 g, 201,6 mmol, 1,0 eq) en 250 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. Después de completar la reacción (monitorizada por TLC, el sistema de TLC con 5 % de MeOH en DCM, R_f -0,1), la mezcla de reacción se enfrió a la TA y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (92,0 g, 92 %) como un líquido gomoso, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (92,0 g, 201,4 mmol, 1,0 eq) en acetona (1 l), se añadió carbonato de potasio (111,3 g, 805,6 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (50,0 ml, 805,6 mmol, 4,0 eq) a 0 °C y la reacción se agitó durante 16 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, EtOAc al 40 % en hexano) para proporcionar 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (79,0 g, 84 %) como un sólido blanquecino.

Etapa 3: A una solución agitada de 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (92,0 g, 180,7 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo, de añadió CAN (297,0 g, 542,1 mmol, 3,0 eq) en agua gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C a través de un embudo de adición. A continuación, la reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 50 % de EtOAc en hexano, R_f -0,3), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, 40-50 % EtOAc:hexano), lo que dio 2-(4-fluorofenil)-

5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (41,0 g, 63 %) como un sólido blanquecino.

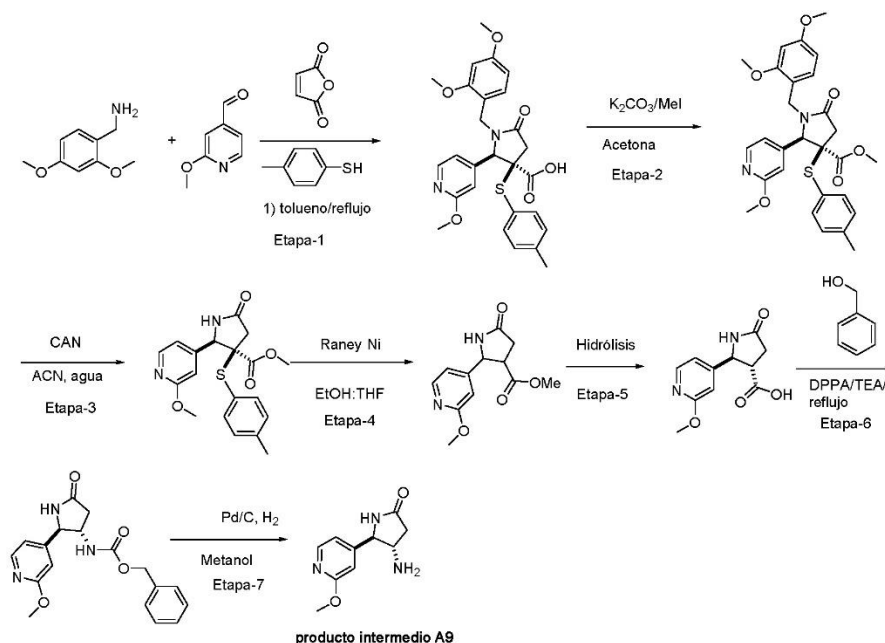
Etapla 4: A una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (13,0 g, 36,2 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (260:130 ml, 2:1), se añadió níquel Raney (13,0 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 4 a 5 veces con THF. El filtrado se concentró para dar 2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (6,7 g, 78 %, mezcla de sin:anti) como un sólido blanco.

Etapla 5: A una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 42,2 mmol, 1,0 eq) en MeOH (200 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (48 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC, 5 % en DCM, Rf-0,1), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl de 2 N para obtener un sólido, el cual se filtró y se lavó con éter dietílico, seguido de un secado al vacío, para obtener ácido trans 2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (6,4 g, 68 %).

Etapla 6: A una solución agitada de ácido trans 2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (5,0 g, 22,4 mmol, 1,00 eq) en tolueno (50 ml), se añadió TEA (3,3 ml, 23,5 mmol, 1,05 eq) y DPPA (7,4 g, 26,9 mmol, 1,20 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 min. A continuación, se añadió alcohol bencílico (4,8 g, 44,8 mmol, 2,00 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, finalmente, bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 0-2 % en DCM) para obtener (2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (4,1 g, 56 %).

Etapla 7: A una solución agitada de (2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (2,0 g, 6,1 mmol, 1,0 eq) en (50 ml) y THF (20 ml), Pd/C (0,3 g, 3,0 mmol, 0,5 eq) y la reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener la trans-4-amino-5-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona deseada (1,1 g, 93 %) como una goma marrón.

Síntesis de trans-4-amino-5-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A9**)



Etapla 1: Se recogió anhídrido maleico (17,2 g, 175,0 mmol, 1,0 eq), p-tiocresol (21,7 g, 175,0 mmol, 1,0 eq), 2,4-dimetoxi bencilamina (29,2 g, 175,0 mmol, 1,0 eq), y 2-metoxipiridina-4-carbaldehído (24,0 g, 175,0 mmol, 1,0 eq) en 300 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. Después de completar la reacción (monitorizada por TLC, el sistema de TLC con 5 % en DCM, Rf-0,1), la mezcla de reacción se enfrió a la TA y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (80,0 g) como un líquido gomoso, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapla 2: A una solución agitada de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-

carboxílico (57,0 g, 112,1 mmol, 1,0 eq) en acetona (300 ml), se añadió carbonato de potasio (61,9 g, 448,3 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (28,0 ml, 448,3 mmol, 4,0 eq) a 0 °C, y la reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con 30 % de EtOAc en hexano, R_f 0,3), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 40 % de EtOAc en hexano) para obtener 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (35,0 g, 60 %).

Etapa 3: A una solución agitada de 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (60,0 g, 114,8 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (300 ml), se añadió CAN (188,8 g, 344,4 mmol, 3,0 eq) en agua (300 ml) gota a gota a través de un embudo de adición y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 70 % de EtOAc en hexano, R_f 0,3), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, 40-50 % de EtOAc:hexano) para dar 2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (12,0 g, 28 %).

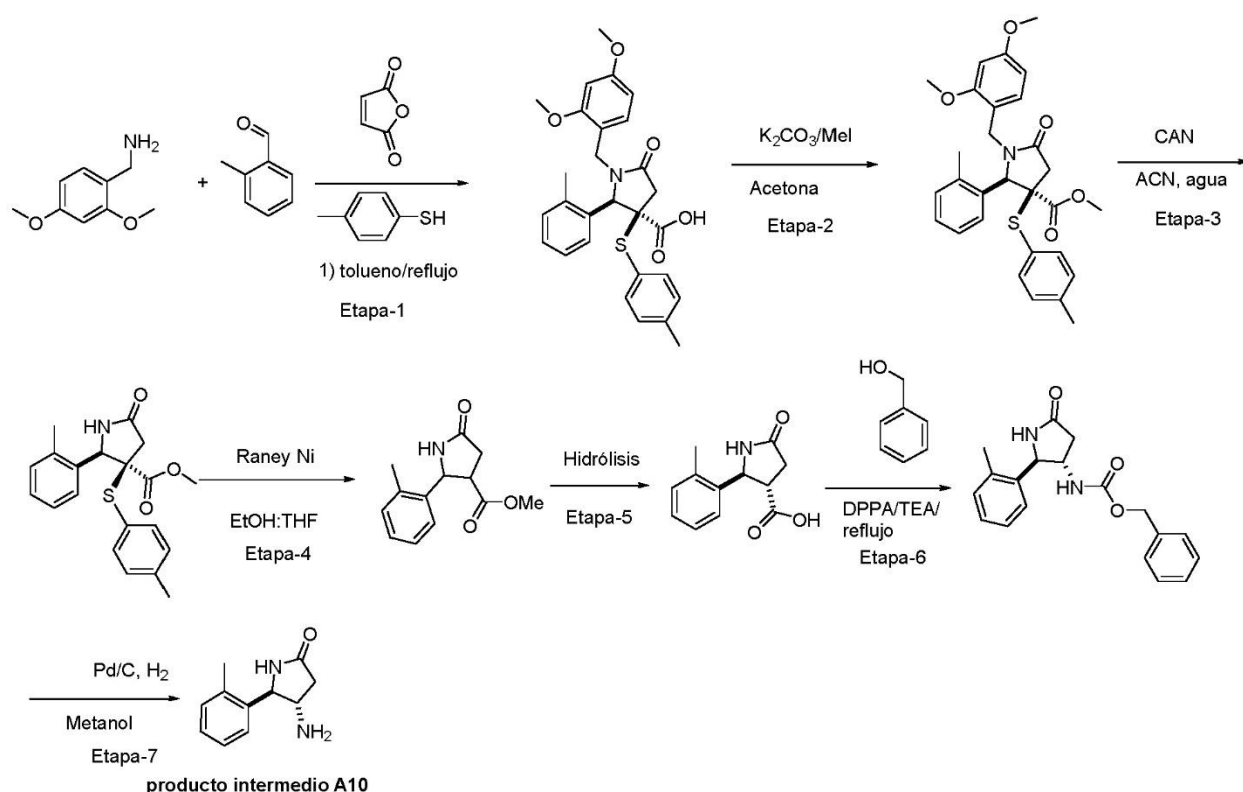
Etapa 4: A una solución agitada de 2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (11,4 g, 30,6 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (50:100 ml, 1:2), se añadió níquel Raney (18 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 70 % de EtOAc en hexano, R_f 0,4), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 4 a 5 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener 2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (7,1 g, 93 %, mezcla de sin:anti).

Etapa 5: A una solución agitada de 2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,7 g, 2,8 mmol, 1 eq) en (10 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, R_f 0,1), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl al 2 N para obtener un sólido que se filtró y se lavó con éter dietílico. Después de secar al vacío se obtuvo ácido trans-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,4 g, 61 %).

Etapa 6: A una solución agitada de ácido trans-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,37 g, 1,58 mmol, 1,00 eq) en tolueno (20 ml), se añadió TEA (0,30 ml, 1,66 mmol, 1,05 eq) y DPPA (0,40 ml, 1,89 mmol, 1,20 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. El alcohol bencílico (0,40 ml, 3,16 mmol, 2,00 eq) se añadió a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de DCM, R_f 0,3), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 0-2 % en DCM) para obtener (2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (0,20 g, 37 %).

Etapa 7: A una solución agitada de (2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato trans-bencilo (0,2 g, 24,0 mmol, 1,0 eq) en MeOH:THF (20 ml, 2:1), se añadió Pd/C (0,2 g, 10 % húmedo) y la reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, R_f 0,2), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener trans-4-amino-5-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidin-2-ona como una goma marrón (0,1 g, 82 %).

Síntesis de trans-4-amino-5-(o-tolil)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A10**)



Etapa 1: Se recogió anhídrido maleico (20,3 g, 208,2 mmol, 1,0 eq), p-tiocresol (25,8 g, 208,2 mmol, 1,0 eq), 2,4-dimetoxi bencilamina (34,7 g, 208,2 mmol, 1,0 eq) y 2-fluorobenzaldehído (25,0 g, 208,2 mmol, 1,0 eq) en 300 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. Después de completar la reacción (monitorizada por TLC, el sistema de TLC con 5 % en DCM, R_f-0,1), la mezcla de reacción se enfrió a la TA y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2-(o-tolil)-3-(p-tolil)pirrolidina-3-carboxílico crudo (101,0 g) como un líquido gomoso, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución agitada de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2-(o-tolil)-3-(p-tolil)pirrolidina-3-carboxílico crudo (101,0 g, 208,2 mmol, 1,0 eq) en acetona (1 l), se añadió carbonato de potasio (115,0 g, 832,8 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (52,0 ml, 832,8 mmol, 4,0 eq) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con 30 % de EtOAc en hexano, R_f-0,3), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 40 % de EtOAc en hexano) para obtener 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2-(o-tolil)-3-(p-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como sólido blanquecino (80,0 g, 76 %).

Etapa 3: A una solución agitada de 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2-(o-tolil)-3-(p-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (80,0 g, 158,0 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (300 ml), se añadió CAN (260,0 g, 475,0 mmol, 3,0 eq) en agua (300 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, a 0 °C, a través de un embudo de adición, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 50 % de EtOAc en hexano, R_f-0,3), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, con un 40-50 % de EtOAc:hexano), lo que dio 5-oxo-2-(o-tolil)-3-(p-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (21,5 g, 38 %).

Etapa 4: A una solución agitada de 5-oxo-2-(o-tolil)-3-(p-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (21,5 g, 60,5 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (300:300 ml, 1:1), se añadió níquel Raney (~18 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 70 % de EtOAc en hexano, R_f-0,4), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 4 a 5 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener 5-oxo-2-(o-tolil)-3-(p-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (11,5 g, 82 %, mezcla de sin:anti).

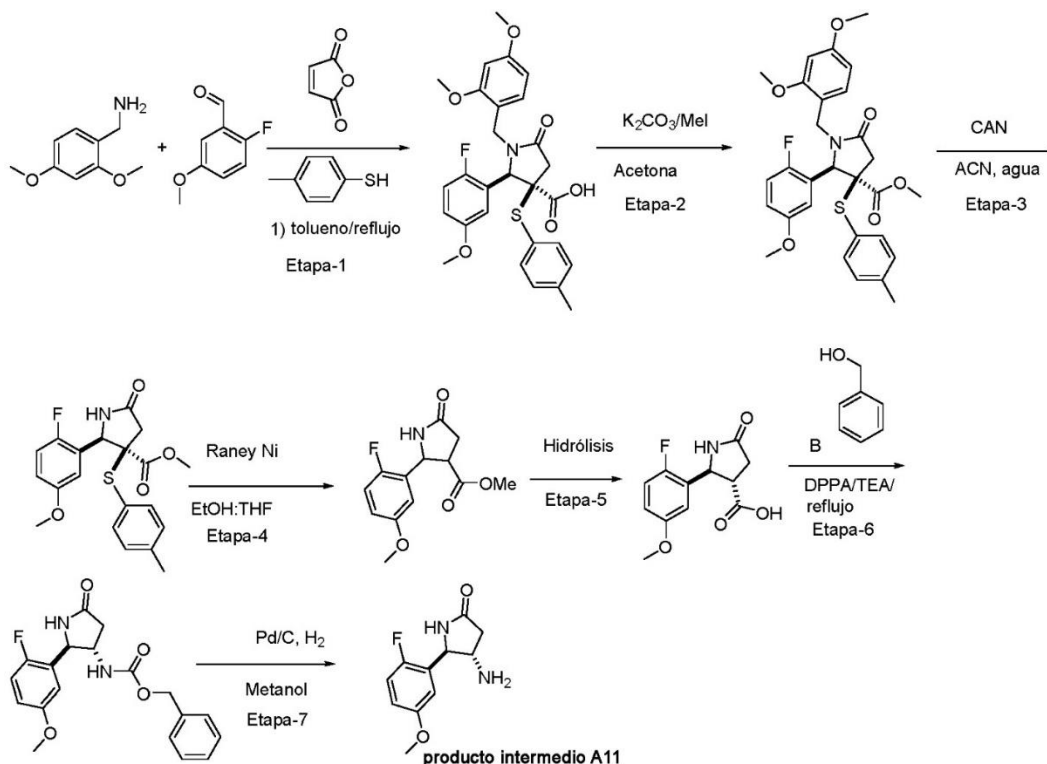
Etapa 5: A una solución agitada de 5-oxo-2-(o-tolil)-3-(p-tolil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (11,5 g, 49,3 mmol, 1,0 eq) en (400 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h.

Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, Rf-0,1), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl al 2 N para obtener un sólido que se filtró y se lavó con éter dietílico. Después de secar al vacío, se obtuvo ácido trans-5-oxo-2-(o-tolil)pirrolidina-3-carboxílico (8,5 g, 79 %).

Etapla 6: A una solución agitada de ácido trans-5-oxo-2-(o-tolil)pirrolidina-3-carboxílico (8,5 g, 38,0 mmol, 1,00 eq) en tolueno (110 ml), se añadió TEA (5,5 ml, 39,9 mmol, 1,05 eq) y DPPA (10,5 g, 45,0 mmol, 1,20 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. Después de 30 minutos, se añadió alcohol bencílico (8,4 g, 77,0 mmol, 2,00 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de DCM, Rf-0,3), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y, a continuación, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 0-2 % en DCM) para obtener (5-oxo-2-(o-tolil)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (8,0 g, 65 %).

Etapla 7: A una solución agitada de (5-oxo-2-(o-tolil)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (8,0 g, 24,0 mmol, 1,0 eq) en MeOH:THF (20 ml, 2:1), se añadió Pd/C (2,0 g, 10 %, húmedo) y la mezcla de reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, Rf-0,2), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener la trans-4-amino-5-(2-(o-tolil)pirrolidin-2-ona) deseada como una goma marrón (4,5 g, 99 %).

Síntesis de trans-4-amino-5-(2-(o-tolil)pirrolidin-2-ona) (producto intermedio A11)



Step 1: Se recogió anhídrido maleico (14,6 g, 149,7 mmol, 1,0 eq), p-tiocresol (18,5 g, 149,7 mmol, 1,0 eq), 2,4-dimetoxi bencilamina (25,0 g, 149,7 mmol, 1,0 eq) y 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (23,0 g, 149,7 mmol, 1,0 eq) en 300 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h con agitación vigorosa. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, Rf-0,1), la mezcla de reacción se enfrió a TA y, a continuación, se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un líquido gomoso (75,0 g, 96 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapla 2: A una solución agitada de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico crudo (75,0 g, 142,9 mmol, 1,0 eq) en acetona (1 l), se añadió carbonato de potasio (78,9 g, 571,4 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (35,0 ml, 571,4 mmol, 4,0 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con 30 % de EtOAc en hexano, Rf-0,3), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄,

se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, 40 % de EtOAc en hexano) para obtener el 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo deseado (45,0 g, 58 %) como un sólido blanquecino.

- 5 **Etapa 3:** A una solución agitada de 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (45,0 g, 83,5 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo, se añadió CAN (137,3 g, 250,4 mmol, 3,0 eq) en agua gota a gota, usando un embudo de adición, a la mezcla de reacción, a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 50 % de EtOAc en hexano, Rf-0,3), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas
- 10 combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, 40-50 % de EtOAc: hexano) para dar 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (17,0 g, 52 %) como un sólido blanquecino.

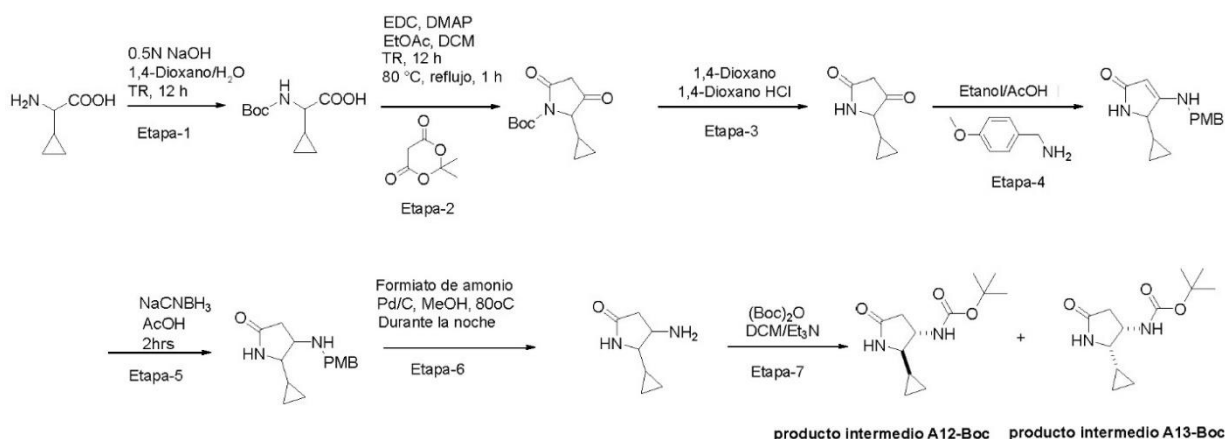
- 15 **Etapa 4:** A una solución agitada de 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxo-3-(p-toliltio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (17,0 g, 43,7 mmol, 1,0 eq) en EtOH:THF (300:300 ml, 1:1), se añadió níquel Raney (17 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 70 % de EtOAc en hexano, Rf-0,4), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 4 a 5 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener el 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo deseado (9,0 g, 77 %, mezcla de sin:anti) como un sólido blanco.
- 20

- Etapa 5:** A una solución agitada de 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (9,0 g, 33,7 mmol, 1 eq) en (180 ml), se añadió una solución de NaOH al 2 N (36 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, Rf-0,1), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución de HCl al 2 N para obtener un sólido que se filtró y, a
- 25 continuación, se lavó con éter dietílico. El secado al vacío proporcionó ácido trans-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (7,9 g, 93 %).

- Etapa 6:** A una solución agitada de ácido trans-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (7,9 g, 31,2 mmol, 1,00 eq) en tolueno (80 ml), se añadió TEA (4,6 ml, 32,8 mmol, 1,05 eq) y DPPA (10,3 g, 37,46 mmol, 1,20 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. Después de 30 minutos, se añadió alcohol bencílico (6,7 g, 62,4 mmol, 2,00 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de DCM, Rf-0,3), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante
- 30 cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 0-2 % en DCM) para obtener bencil (trans-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato (1,5 g, 13 %).
- 35

- Etapa 7:** A una solución agitada de (trans-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (1,5 g, 4,2 mmol, 1,0 eq) en MeOH:THF (20 ml, en 2:1), se añadió Pd/C (0,3 g, 0,548 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 2 h a TA. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, Rf-0,2), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con THF. El filtrado se concentró para obtener la trans-4-amino-5-(2-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (0,9 g, 96 %) deseada como una goma marrón.
- 40

- 45 **Síntesis de terc-butil (trans-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato (producto intermedio A12-Boc) y (cis-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (producto intermedio A13-Boc)**



- 50 **Etapa 1:** A una solución agitada de ácido 2-amino-2-ciclopropilacético (40,0 g, 347,4 mmol), una solución acuosa de NaOH al 0,5 N (240 ml y 1,4 dioxano (200 ml), se añadió di-terc-butil-di-carbonato (83,3g, 382,1 mmol) a 0 °C. A a

continuación, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con un 5 % de solución de KHSO_4 después de completar la reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropilacético (40,0 g) como un líquido amarillo pegajoso.

Etapla 2: A una solución agitada de ácido 2-((terc-butoxicarbonil) amino)-2-ciclopropilacético (78,5 g, 365,1 mmol) y DCM (785 ml) se añadió ácido de Meldrum (59,9 g, 401,6 mmol) y DMAP (62,4 g, 511,1 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se agite a esta temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió EDC·HCl (98,0 g, 511,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con un 5 % de ácido cítrico, agua y salmuera. A continuación, la capa orgánica se calentó a 75 °C durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico para obtener 2-ciclopropil-3,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (33,1 g, 38 %) como un sólido blanquecino.

Etapla 3: A una solución agitada de 2-ciclopropil-3,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (40,0 g, 167,3 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml), se añadió 1,4-dioxano·HCl (200 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener 5-ciclopropilpirrolidina-2,4-diona (30,0 g) como un sólido blanquecino.

Etapla 4: A una solución agitada de 5-ciclopropilpirrolidina-2, 4-diona (30,0 g, 215,8 mmol) en una mezcla en etanol (270 ml) y ácido acético (30 ml) se añadió (4-metoxifenil)metanamina (29,6 g, 215,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se basificó con NaOH al 1 N, provocando la precipitación. El sólido precipitado se filtró y, a continuación, se secó bajo presión reducida para dar un sólido de color amarillo claro.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 7,17 (d, 2 H), 6,98 (q, 1 H), 6,83 (d, 2 H), 6,66 - 6,58 (m, 1 H), 4,17 (s, 1 h) 4,06 (d, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 0,96 (td, 1 H), 0,46 (dq, 1 H), 0,37 (p, 1 H), 0,21 (dt, 1 H), 0,12 (dd, 1 H).

Etapla 5: A una solución agitada de 5-ciclopropil-4-((4-metoxibencil)amino)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (17,0 g, 65,9 mmol) y ácido acético (170 ml) se añadió ciano borohidruro sódico (24,8 g, 395,3 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida; el residuo obtenido se basificó con NaOH al 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapla 6: A una solución agitada de 5-ciclopropil-4-((4-metoxibencil)amino)pirrolidin-2-ona (3,8 g, 14,6 mmol) y (38 ml), se añadió HCl al 2 N (4,0 ml), formiato de amonio (18,4 g, 292,3 mmol) y un 10 % de paladio en carbono (3,8 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 4-amino-5-ciclopropilpirrolidin-2-ona (5,8 g) como un sólido amarillo pegajoso.

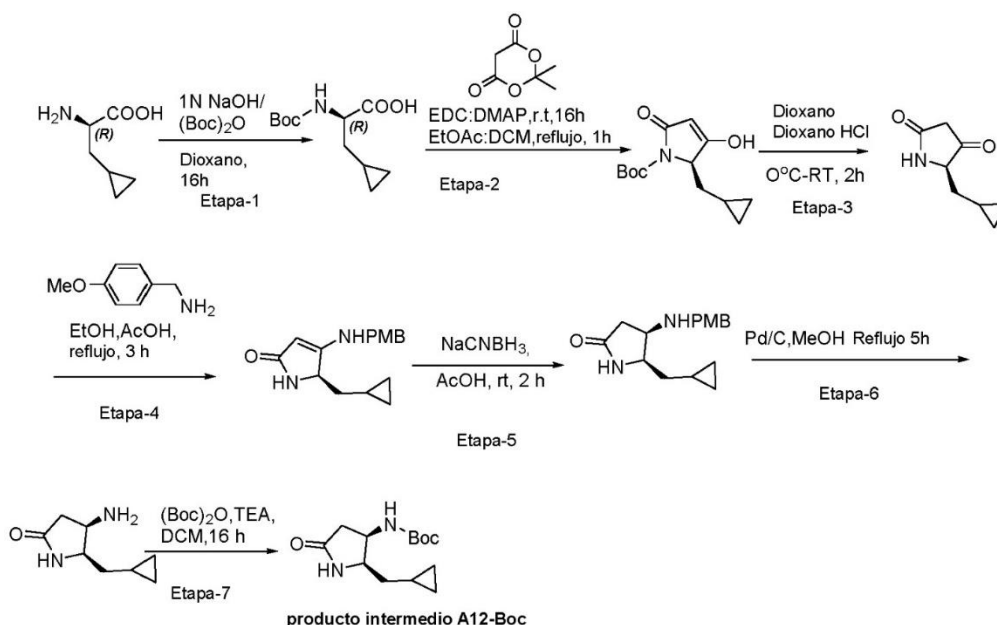
Etapla 7: A una solución agitada de trans-4-amino-5-ciclopropilpirrolidin-2-ona (5,8 g, 40,25 mmol) y DCM (25 ml), se añadió TEA (17,2 ml, 123,17 mmol) y anhídrido de Boc (9,8 g, 45,17 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando óxido de aluminio neutro, 1 %, y CHCl_3 como un eluyente para obtener un sólido blanquecino que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener (trans-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0,42 g) y (cis-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,4 g) como sólidos blanquecinos.

(Trans-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (**producto intermedio C12-Boc**): RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 7,78 (s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 3,87 (p, 1 H), 2,79 (dd, 1 H), 2,46 (d, 1 H), 2,01 (dd, 1 H), 0,82 (dt, 1 H), 0,38 (dd, 2 H), 0,26 (dd, 1 H), 0,13 - 0,07 (m, 1 H).

(Cis-2-ciclopropil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (**producto intermedio C13-Boc**):

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 7,84 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 4,18 (q, 1 H), 2,88 (t, 1 H), 2,25 (d, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 0,74 (dt, 1 H), 0,38 (dt, 2 H), 0,09 (d, 2 H).

Síntesis de ((2R,3R)-2-(ciclopropilmetil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (**producto intermedio de C14-Boc**)



Etapa 1: A una solución agitada de ácido (R)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico (20,0 g, 154,9 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió una solución acuosa de NaOH al 0,5 N (120 ml) y di-terc-butil-di-carbonato (40,6 g, 185,8 mmol) a 0 °C. A continuación, se continuó la agitación a TA durante 16 h. A continuación, el solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se acidificó con una solución de HCl al 2 N. Los restos se extrajeron con EtOAc, y se lavaron con agua y salmuera. A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró in *vacuo* para obtener un ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)-amino)-3-ciclopropilpropanoico como un sólido blanquecino (25,0 g).

Etapa 2: A una solución agitada de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoico (20,0 g, 87,2 mmol) en DCM (200 ml) se añadió ácido de Meldrum (13,8 g, 96,0 mmol) y DMAP (14,9 g, 122,1 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió EDC·HCl (23,4 g, 122,1 mmol) a 0 °C y se permitió que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con una solución fría de 5% KHSO₄ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se destiló bajo presión reducida. Los restos se diluyeron con acetato de etilo (50 ml), y se calentaron a reflujo durante 1 h a 65 °C. La eliminación del solvente bajo presión reducida dio (R)-2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (27,0 g) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,3 (s, 1 H), δ 8,31 (s, 1 H), δ 4,89 (s, 1 H), 4,4-4,38 (m, 1 H), 4,05-3,99 (m, 1 H), 1,77-1,73 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 0,45-0,44 (m, 1 H), 0,23-0,22 (m, 2 H), 0,2-0,1 (m, 2 H).

Etapa 3: A una solución agitada de (R)-2-(ciclopropilmetil)-3,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 65,4 mmol) en 1,4-dioxano (270 ml), se añadió HCl al 4 M en 1,4-dioxano (135 ml), a 0 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno y se permitió que la mezcla de reacción se agite durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se trituro con éter dietílico para obtener (R)-5-(ciclopropilmetil)pirrolidina-2,4-diona (18,0 g) como un sólido gomoso blanco.

Etapa 4: A una solución agitada de (R)-5-(ciclopropilmetil)pirrolidina-2,4-diona (10,0 g, 65,4 mmol) en EtOH:AcOH (100 ml, 9:1 p/v) se añadió (4-metoxifenil) metanamina (13,4 g, 98,0 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se trituro con NaOH al 1 N para obtener (R)-5-(ciclopropilmetil)-4-((4-metoxibencil)amino)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (5,0 g, 23 %) como un sólido blanquecino.

Etapa 5: A una solución agitada de (R)-5-(ciclopropilmetil)-4-((4-metoxibencil)amino)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (5,0 g, 18,4 mmol) en AcOH (50 ml), se añadió NaCNBH₃ (3,4 g, 55,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción, a continuación, se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se basificó con 1N NaOH a 0 °C llevando a la precipitación. El sólido se filtró y se secó in *vacuo* para obtener el producto crudo que se purificó mediante Combiflash (usando MeOH:DCM (0-5 %)) para obtener (4R,5R)-5-(ciclopropilmetil)-4-((4-metoxibencil)amino)pirrolidina-2-ona (5,0 g).

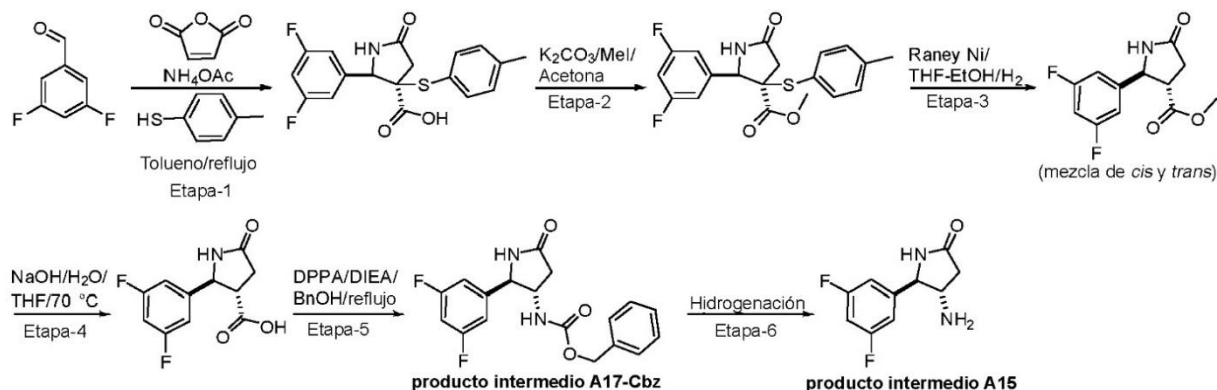
Etapa 6: A una solución de (4R,5R)-5-(ciclopropilmetil)-4-((4-metoxibencil)amino)pirrolidina-2-ona (7,0 g, 25,5 mmol) en (210 ml), se añadió HCOONH₄ (32,1 g, 510,3 mmol) y un 10 % de Pd/C (7,0 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción, a continuación, se calentó a 75 °C durante 2 h. A continuación, la

mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida para obtener (4R,5R)-4-amino-5-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-ona (3,9 g).

Etap 7: A una solución de (4R,5R)-4-amino-5-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-ona (3,9 g, 25,5 mmol) en DCM (39 ml), se añadió TEA (4,5 g, 44,6 mmol) y (Boc)₂O (6,1 g, 28,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó consecutivamente con una solución de ácido cítrico al 5 % y salmuera. El solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido blanquecino que se lavó con éter dietílico (2 × 1 ml), se filtró y el sólido se secó *in vacuo* para obtener ((2S,3S)-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (2,6 g, 40 %).

RMN H ¹ (DMSO-d₆) δ 7,8 (s, 1 H), 7,3-7,2 (m, 1 H), 4,26-4,21 (m, 1 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,4 (s, 2 H), 2,46-2,40 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 0,45-0,44 (m, 1 H), 0,23-0,22 (m, 2 H), 0,20-0,10 (m, 2 H).

Síntesis de (trans)-4-amino-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio A15**).



Etap 1:

Una solución de 3,5-difluorobenzaldehído (100,0 g, 0,7 mol, 1,0 eq), 4-metil-bencenotiol (87,4 g, 0,7 mol, 1 eq), anhídrido maleico (69,0 g, 0,7 mol, 1,0 eq) y acetato de amonio (54,2 g, 0,7 mol, 1,0 eq) en tolueno (2,5 l) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de un calentamiento a 140 °C en un autoclave durante 16 horas. Después de completar la desaparición del material de partida (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-3-*p*-tolilsulfanil-pirrolidina-3-carboxílico (266 g de material crudo) como una goma marrón.

Etap 2: A una suspensión de ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-3-*p*-tolilsulfanil-pirrolidina-3-carboxílico (266,0 g, 0,73 mol, 1,0 eq) en acetona (2,6 l), se añadió K₂CO₃ (405,1 g, 2,93 mol, 4,0 eq), seguido de yoduro de metilo (273,7 ml, 4,39 mol, 6,0 eq) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó bajo cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 y con un 40 % de acetato de etilo/hexano como eluyente) para obtener el éster metílico del ácido 2-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-3-*p*-tolilsulfanil-pirrolidina-3-carboxílico (24,0 g, 9 % en dos etapas) como un sólido marrón.

Etap 3: A una solución de éster metílico del ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-3-*p*-tolilsulfanil-pirrolidina-3-carboxílico (20,0 g, 0,053 mol, 1,0 eq) en una mezcla de etanol:THF (360 ml, en 2:1) se añadió níquel Raney (10 g). La suspensión resultante se hizo reaccionar en un agitador Parr a 40 psi de presión de hidrógeno durante 4 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó con etanol (2 × 150 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-pirrolidin-3 carboxílico (9 g de material crudo) como una goma marrón.

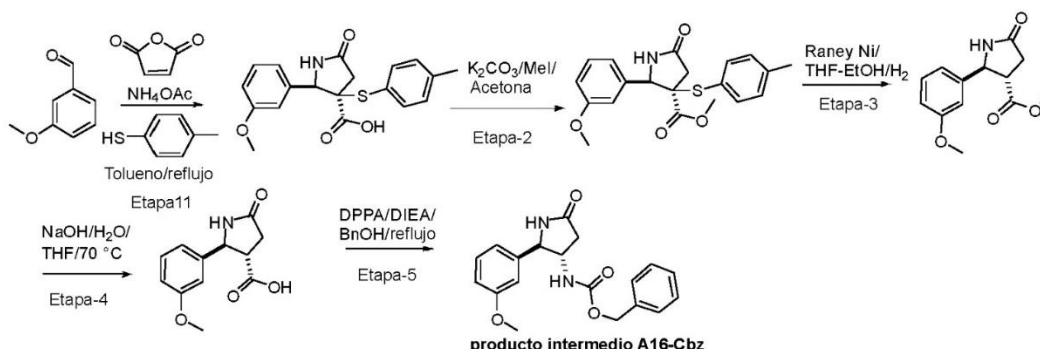
Etap 4: A una suspensión de éster metílico de ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico (13,0 g, 0,05 mol, 1,0 eq) en (130 ml), se añadió NaOH al 2 N (75 ml, 0,15 mol, 3,0 eq) a 0 °C y, a continuación, la suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después de completar la reacción (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo (2 × 150 ml). La mezcla acuosa básica se acidificó a un pH 4 con HCl al 6 N. Los sólidos precipitados se filtraron, se secaron y se trituraron con acetato de etilo y éter dietílico para obtener ácido trans-5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (4,1 g) como un sólido blanquecino.

Etap 5: A una solución agitada de ácido trans-5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (4,6 g, 0,019 mol, 1,0 eq) en una mezcla de benceno (60 ml) y THF (23 ml) se añadió DPPA (5,43 ml, 0,025 mol, 1,3 eq), seguido de DIPEA (4,96 ml, 0,029 mol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas, seguido de la adición de alcohol bencílico (5,2 g, 0,048 mol, 2,5 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200, 10 % de EA-Hexano como eluyente), seguido de una trituración usando MTBE para obtener (5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (**producto intermedio A15-Cbz**) (1,2 g, 18 %) como un sólido blanquecino.

Etapla 6: El trans-bencil-N-(5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbamato (611,0 mg, 1,764 mmol, 1,0 eq) se disolvió en EtOH/EtOAc/AcOH (35 ml, 24/2/1, v/v/v) y se hidrogenó usando un aparato de hidrogenación por flujo (con Pd/C como catalizador, presión de H₂ debajo de 10 bar). El matraz de entrada se enjuagó de manera repetida con la mezcla de solventes antes descrita. A continuación, se eliminó el solvente bajo presión reducida y los restos se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico (DSC-SCX). Se obtuvo N-trans-(5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)amina (**producto intermedio A15**) en un rendimiento del 99 % (370,1 mg).

Síntesis de bencil (*trans*-2-(3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato (**producto intermedio A16-Cbz**).



Etapla 1: Una solución de 3-metoxi-benzaldehído (100,0 g, 0,73 mol, 1,0 eq), 4-metil-bencenotiol (91,2 g, 0,73 mol, 1,0 eq), anhídrido maleico (72,0 g, 0,73 mol, 1,0 eq) y acetato de amonio (56,2 g, 0,73 mol, 1,0 eq) en tolueno (2,5 l) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de un calentamiento a 140 °C en un autoclave durante 16 horas. Después de completar la reacción (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-3-p-tolilsulfanil-pirrolidina-3-carboxílico (262 g de material crudo) como una goma marrón.

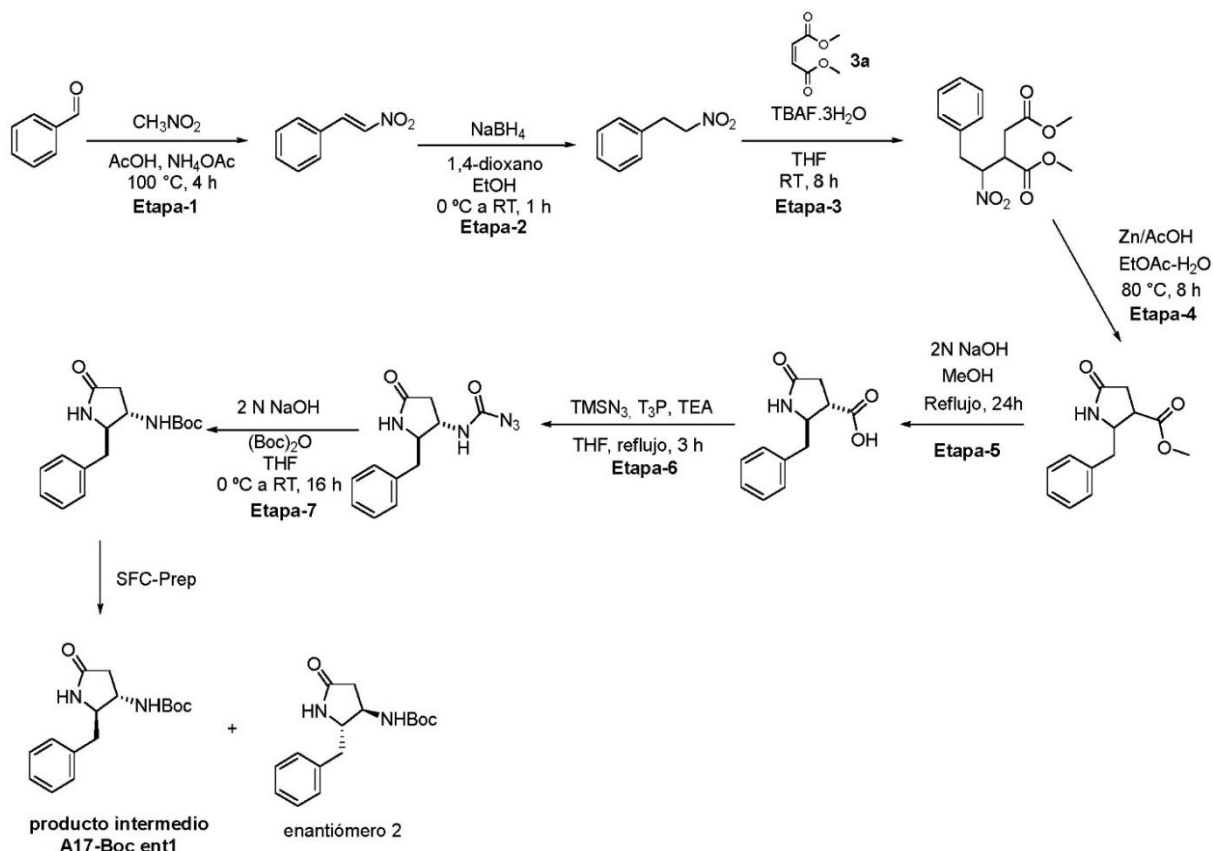
Etapla 2: A una suspensión de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-3-p-tolilsulfanil-pirrolidina-3-carboxílico (262,0 g, 0,73, 1,0 eq) en acetona (2,6 l), se añadió K₂CO₃ (405,7 g, 2,93 mol, 4,0 eq), seguido de yoduro de metilo (274,1 ml, 4,40 mol, 6,0 eq) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó bajo cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 y con un 15 % de acetato de etilo/hexano como eluyente) para obtener éster metílico del ácido 2-(3-metoxifenil)-5-oxo-3-p-tolilsulfanil-pirrolidina-3-carboxílico (42,0 g, 15 % en 2 etapas) como un sólido marrón.

Etapla 3: A una solución de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-3-p-tolilsulfanil-pirrolidina-3-carboxílico (40,0 g, 0,053 mol, 1,0 eq) en una mezcla de etanol:THF (670 ml, 2:1), se añadió níquel Raney (40 g) y la suspensión resultante se agitó bajo presión de hidrógeno (usando un globo de hidrógeno) durante 16 horas. Después de completar la reacción (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó con etanol (2 × 150 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para obtener el éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3 carboxílico (20,0 g, 77 %) como una goma marrón.

Etapla 4: A una suspensión de éster metílico de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico (20,0 g, 0,08 mol, 1,0 eq) en (480 ml), se añadió NaOH al 2 N (240 ml) a 0 °C y la suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 66 horas. Después de completar la reacción (monitorizada mediante CLEM), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo (2 × 250 ml). La capa acuosa básica se acidificó a un pH 4 con HCl al 6 N. Los sólidos precipitados se filtraron, se secaron y se trituraron con acetato de etilo y éter dietílico para obtener ácido trans-5-oxo-2-(3-metoxifenil)pirrolidina-3-carboxílico (9,5 g, 50 %) como un sólido blanquecino.

Etapla 5: A una solución agitada de ácido trans-5-oxo-2-(3-metoxifenil)pirrolidina-3-carboxílico (8,3 g, 0,035 mol, 1,0 eq) en una mezcla de benceno (250 ml) y THF (80 ml) se añadió DPPA (9,9 ml, 0,046 mol, 1,3 eq), seguido de TEA (9,8 ml, 0,705 mol, 20,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación, se añadió alcohol bencílico (4,8 ml, 0,046 mol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200, con un 10 % de EA-Hexano como eluyente), seguido de la trituración usando MTBE para obtener (trans-2-(3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (**producto intermedio A16-Cbz**) (5,6 g, 46 %) como un sólido blanquecino.

Síntesis de ((2R,3S)-2-bencil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (**producto intermedio de A17-Boc ent1**)



5 **Etapa 1:** Se añadió benzaldehído (150 g, 1,41 mol) a una solución agitada de nitrometano (300 ml), ácido acético (20 ml) y acetato de amonio (11 g, 0,14 mol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. A continuación, la solución se calentó a 110 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. A continuación, la capa orgánica separada se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano, en 5:95, como eluyente) para obtener 130 g (62 %) de (E)-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo pálido. (Sistema de TLC: 10 % acetato de etilo en éter de pet; Rf: 0,6).

15 **Etapa 2:** A una solución agitada de NaBH₄ (43 g, 1,13 mol) en EtOH (300 ml) y 1,4-dioxano (1000 ml) se añadió una solución de (E)-(2-nitrovinil)benceno en 1,4-dioxano (1000 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó con una solución de NH₄Cl saturada y después la mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un líquido marrón. La cromatografía en columna ultrarrápida de este material (hexano/EtOAc, en 90:10, como eluyente) dio 2-(1-nitro-2-feniletíl)succinato de dimetilo (200 g, 73 %) como un líquido marrón. (Sistema de TLC: un 5 % de acetato de etilo en éter de pet; Rf: 0,5).

25 **Etapa 3:** A una mezcla agitada de 2-(1-nitro-2-feniletíl)succinato de dimetilo (140 g, 0,927 mol) y maleato de dimetilo (116 ml, 0,97 mol) se añadió TBAF·3H₂O (58 g, 0,185 mol) a 0 °C. A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se agite a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1000 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un líquido marrón. La cromatografía en columna ultrarrápida de este material (hexano/EtOAc, en 90:10, como eluyente) dio 2-(1-nitro-2-feniletíl)succinato de dimetilo (200 g, 73 %) como un líquido marrón. (Sistema de TLC: 30 % acetato de etilo en éter de pet; Rf: 0,4).

30 **Etapa 4:** A una solución agitada de 2-(1-nitro-2-feniletíl)succinato de dimetilo (100 g, 0,33 mol) en EtOAc (2 l), se añadió ácido acético (150 ml), agua (50 ml) y cinc (110 g, 1,69 mol, lote a lote). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica separada se lavó con agua y una solución de NaHCO₃ saturada y, a continuación, se concentró bajo presión reducida para dar 50 g de (65 %) de 2-bencil-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo como un líquido marrón. (TLC: 50 % de EtOAc en éter de pet; Rf: 0,3).

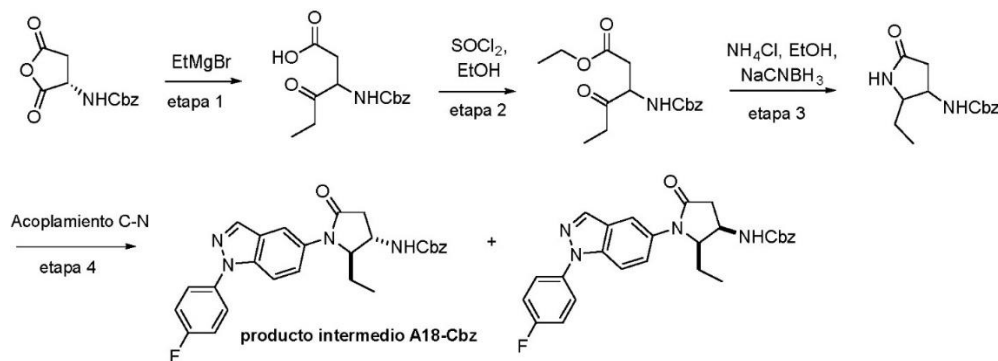
Etapa 5: A una solución agitada de 2-bencil-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (50 g, 0,214 mol) en metanol (500 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución de NaOH al 2 N y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de N₂ durante 24 h. A continuación, se concentró la mezcla bajo presión reducida para dar un residuo, el cual se diluyó con agua (100 ml), se acidificó con una Solución de KHSO₄ saturada y se extrajo, a continuación, con EtOAc (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para dar 38 g (82 %) de ácido trans-2-bencil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico como un líquido marrón. (Sistema de TLC: (20 % de MeOH en DCM; R_f: 0,1).

Etapa 6: A una solución agitada de ácido trans-2-bencil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (12 g, 54,79 mmol) en THF (120 ml) se añadió un 50 % de T₃P (35 ml, 54,79) y TEA (23 ml, 164,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes de la adición de TMSN₃ (14,5 ml, 109,56) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera y se concentró para dar el producto crudo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂, en 2:98, como eluyente) para obtener 3,0 g (21 %) de (trans-2-bencil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamoil azida como un sólido marrón (sistema de TLC: 100 % de EA; R_f: 0,5).

Etapa 7: Una solución de (trans-2-bencil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamoil azida (3,0 g, 11,58 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota a 30 ml de una solución de NaOH al 2 N a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se monitorizó mediante TLC, antes de la adición de anhídrido de Boc (6 ml) a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se trituró con un 50 % de EtOAc en éter de pet para obtener 2,1 g (63 %) de (trans-2-bencil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanquecino, que se separó mediante SFC para dar enantiómeros individuales.

La SFC quiral preparativa se realizó como se indica a continuación: columna: Chiralpak IG (4,6 × 150 mm) 3μm, cosolvente: metanol (40 %), flujo total: 3 g/minute, ABPR: 1500 psi, temperatura 30 °C. Tiempos de retención: enantiómero 1 (**producto intermedio A17-Boc ent1**): 1,329 minutos, enantiómero 2: 1,965 minutos.

Síntesis de éster bencílico de ácido trans {1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-5-oxo-2-etil-pirrolidin-3-il}-carbámico (producto intermedio A18-Cbz**)**



Etapa 1: El N-[(3S)-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-il]carbamoato de bencilo (500,0 mg, 2,006 mmol, 1,0 eq) se pesó en un matraz de Schlenk, se añadió una barra de agitación, el matraz se selló y se realizó una aspersión con nitrógeno. A continuación, se añadió THF (20 ml), seguido del enfriamiento de la mezcla de reacción a -78 °C. A continuación, el etilmagnesio bromuro (3,2 ml de una solución de 1 M en THF, 1,6 eq) se añadió gota a gota en dos minutos y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 horas. A continuación, se añadieron 7 ml de ácido cítrico al 10 % a -78 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. A continuación, se añadió Et₂O, así como también agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro (638 mg, que contenía ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxo-hexanoico y subproductos) que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

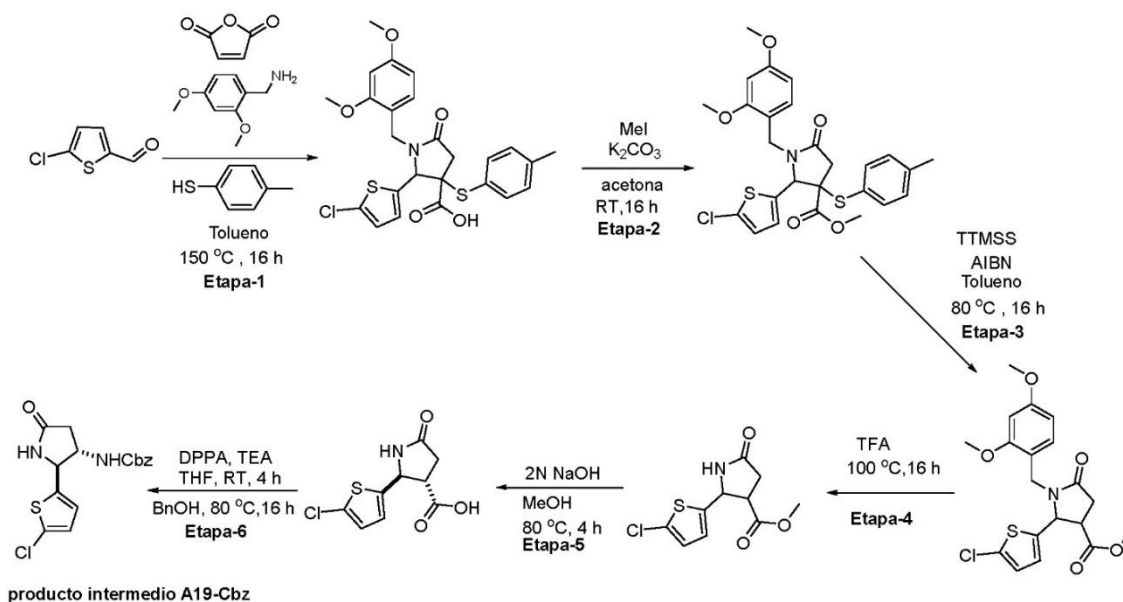
Etapa 2: El ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxo-hexanoico (638 mg de la etapa 1, crudo usado con todos los subproductos no volátiles) se disolvió en etanol (20 ml). Se añadió una barra de agitación, el matraz se selló con un tabique y se realizó una aspersión con nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el material crudo se purificó, a continuación, mediante cromatografía con gel de sílice para obtener 438,1 mg de un aceite claro que contenía 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxohexanoato de etilo. El compuesto deseado está acompañado de un subproducto inseparable.

Etapa 3: El cianoborohidruro (53,8 mg, 0,855 mmol, 0,6 eq) y el acetato de amonio (1099,0 mg, 14,250 mmol, 10,0

eq) se pesaron en un matraz, se añadió una barra de agitación, el matraz se selló y se realizó una aspersión con nitrógeno. A continuación, se añadió etil-3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxo-hexanoato (438 mg de la etapa 2, crudo usado con todos los subproductos no volátiles) en etanol (5,0 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante una hora. A continuación, se eliminó el solvente y los restos se recogieron en EtOAc y agua. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa dos veces más con EtOAc. A continuación, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, el solvente se eliminó y el material crudo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice para obtener 125,0 mg (33 %) de (2-etil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo.

Etapa 4: Se pesó N-(2-etil-5-oxo-pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (285,0 mg, 1,087 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-indazol (404,1 mg, 1,120 mmol, 1,1 eq), K₃PO₄ (461,2 mg, 2,173 mmol, 2,0 eq) y yoduro de cobre (165,5 mg, 0,869 mmol, 0,8 eq) en un vial de microondas. Se añadió una barra de agitación, el vial se selló y se realizó una aspersión con nitrógeno. A continuación, se añadió 1,4-dioxano (10,8 ml) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,108 mmol, 15,4 mg, 0,1 eq) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a alcanzar la temperatura ambiente, se añadió una solución de NaHCO₃ y DCM, y la mezcla se filtró a través de una fritta hidrofóbica. A continuación, el solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice para obtener 160,0 mg (31 %) de éster bencílico del ácido *trans*-[1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-5-oxo-2-etil-pirrolidin-3-il]-carbámico y 70,0 mg (14 %) de éster bencílico del ácido *cis*-[1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-5-oxo-2-etil-pirrolidin-3-il]-carbámico.

Síntesis de (trans-2-(5-clorotiofen-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (**producto intermedio A19-Cbz**).



Etapa 1: A una suspensión de 5-clorotiofeno-2-carbaldehído (60 g, 409,30 mmol), *p*-tiocresol (50,7 g, 409,30 mmol) y anhídrido maleico (40,13 g, 409,30 mmol) en tolueno (1 l), se añadió (2,4-dimetoxifenil)metan-amina (68,81 g, 409,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo usando la trampa de Dean-Stark durante 16 h y, a continuación, se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando del al 50 % de EtOAc en éter de pet como un eluyente para obtener 110 g (52 %) de ácido 2-(5-clorotiofeno-2-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-3-(*p*-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico como un sólido marrón (sistema de TLC: EtOAc/éter de pet (3:7), R_f: 0,1).

Etapa 2: A una suspensión de ácido 2-(5-clorotiofeno-2-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-3-(*p*-toliltio)pirrolidina-3-carboxílico (95 g, 183,7 mmol) y K₂CO₃ (101,4 g, 735 mmol) en acetona (1,2 l), se añadió yoduro de metilo (47,4 ml, 735 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla resultante se agite a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación, se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando del 5 al 10 % de EtOAc en éter de pet como un eluyente para obtener 79 g (81 %) de 2-(5-clorotiofeno-2-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-3-(*p*-toliltio)pirrolidina-3- carboxilato de metilo como un líquido gomoso incoloro (sistema de TLC: EtOAc/éter de pet (3: 7), R_f: 0,44).

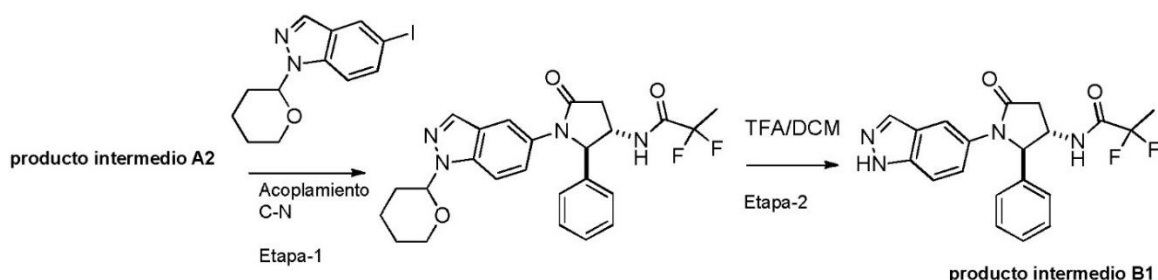
Etapa 3: A una solución de 2-(5-clorotiofeno-2-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-3-(*p*-toliltio)pirrolidina-3- carboxilato de metilo (33 g, 62,14 mmol) en tolueno (700 ml), se añadió AIBN (5,09 g, 31,07 mmol) y silano de tris(trimetilsililo) (30,9 g, 124,29 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h y, a continuación se concentró. El producto crudo se trituró con éter de pet; el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para dar 20 g (80 %) de 2-(5-clorotiofeno-2-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (sistema de TLC: EtOAc/éter de pet (5:5), R_f: 0,5).

Etapla 4: Una solución de 2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (10 g, 24,44 mmol) en TFA (100 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Se concentró la masa de reacción. El residuo se basificó con NaHCO₃ sat. a un pH de 8, y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se trituró con n-pentano para dar 5 g del producto crudo de 2-(5-clorotiofen-2-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino (sistema de TLC: EtOAc/éter de pet (5:5), R_f: 0,5).

Etapla 5: Una mezcla de 2-(5-clorotiofen-2-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (5 g, 19,3 mmol) y NaOH al 2 N (15 ml) en metanol (100 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se trituró dos veces con éter dietílico. El residuo se recogió en agua fría (100 ml) y se acidificó con HCl al 6 N a un pH de 2 seguido de la extracción con EtOAc (2 x 500 ml). A continuación, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 3,7 g (78 %) de ácido *trans*-5-oxo-2-(5-clorotiofen-2-il)pirrolidina-3-carboxílico como un sólido (sistema de TLC: EtOAc/éter de pet (6:4), R_f: 0,1).

Etapla 6: A una solución de ácido *trans*-5-oxo-2-(5-clorotiofen-2-il)pirrolidina-3-carboxílico (12 g, 48,97 mmol) en benceno-THF (240 ml y 120 ml), se añadió DPPA (13,6 ml, 63,66 mmol) y trietilamina (8,8 ml, 63,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, antes de la adición de alcohol bencílico (6,6 ml, 63,66 mmol). A continuación, la mezcla resultante se calentó a los 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (malla 100-200), usando del 40 al 50 % de EtOAc en éter de pet como eluyente para obtener 6,3 g (36 %) de (*trans*-2-(5-clorotiofen-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo como un sólido blanquecino (sistema de TLC: EtOAc/éter de pet (6:4), R_f: 0,4).

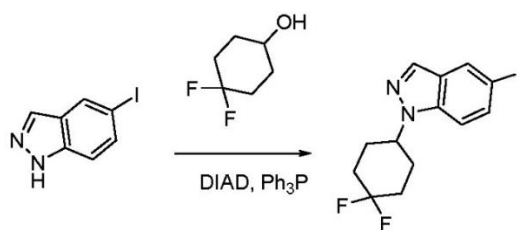
Síntesis de *trans*-N-(1-(1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida (**producto intermedio B1**)



Etapla 1: Una solución agitada del **producto intermedio A2** (1,2 g, 4,477 mmol, 1,0 eq), 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,8 g, 5,373 mmol, 1,2 eq) y K₃PO₄ (1,9 g, 8,955 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 30 min. A continuación, se añadió *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,3 g, 1,791 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,2 g, 0,985 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C en un tubo sellado. Después de completar la reacción (monitoreada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, R_f: 0,5), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con 1,4-dioxano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % en DCM) para obtener la *trans*-2,2-difluoro-N-(5-oxo-2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-3-il)propanamida deseada (1,5 g, 72 %).

Etapla 2: A una solución agitada de *trans*-2,2-difluoro-N-(5-oxo-2-fenil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-3-il)propanamida (1,5 g, 3,20 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml), se añadió TFA (15 ml) a 0 °C y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (monitoreada por TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, R_f: 0,3), la mezcla de reacción se concentró y se basificó con una solución de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para dar *trans*-N-(1-(1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoro-propanamida (1,1 g, 89 %) como un sólido.

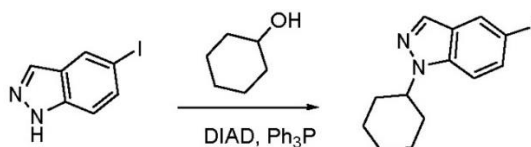
Síntesis de 1-(4,4-difluorociclohexil)-5-yodo-1H-indazol (**producto intermedio C1**)



producto intermedio C1

5 A una solución agitada de 5-yodo-1H-indazol (1,00 g, 4,09 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml), se añadió DIAD (1,2 ml, 6,15 mmol, 1,5 eq) y Ph₃P (1,60 g, 6,15 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. A continuación, se añadió 4,4-difluoro-ciclohexanol (0,84 g, 6,15 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 20 % de EtOAc en hexano, R_f-0,3), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (35 ml), se lavó con agua helada (3 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo como una mezcla de regioisómeros que se purificó y se separó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 20 % de EtOAc en hexano) para obtener 1-(4,4-difluorociclohexil)-5-yodo-1H-indazol (0,10 g, 7 %).

Síntesis de 1-ciclohexil-5-yodo-1H-indazol (producto intermedio C2)

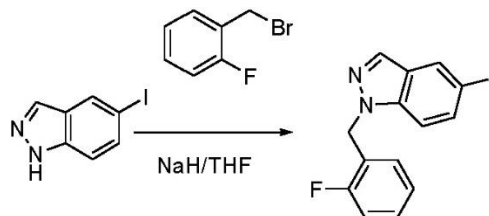


producto intermedio C2

15 A partir del ciclohexanol, se sintetizó el **producto intermedio C2** en analogía con el procedimiento descrito para el producto intermedio C1.

Síntesis de 1-(2-fluorobencil)-5-yodo-1H-indazol (producto intermedio C3)

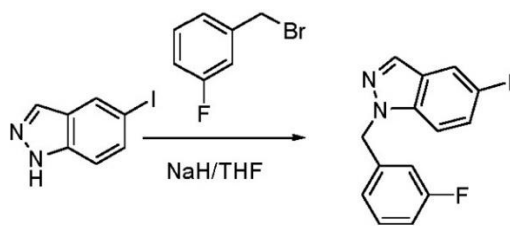
20



producto intermedio C3

25 A una solución agitada de 5-yodo-1H-indazol (1,00 g, 4,099 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml), se añadió NaH (0,24 g, 4,917 mmol, 1,2 eq) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. Después de 10 minutos, se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,93 g, 4,917 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, con un 20 % de EtOAc en hexano, R_f-0,6), la mezcla de reacción se templó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 230-400) para separar los dos isómeros. El isómero principal era el 1-(2-fluorobencil)-5-yodo-1H-indazol deseado, el cual se confirmó mediante RMN H¹ para obtener el **el producto intermedio C3** (0,57 g, 40 %).

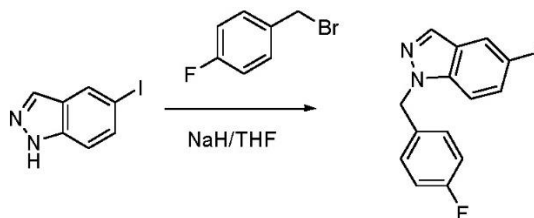
Síntesis de 1-(3-fluorobencil)-5-yodo-1H-indazol (producto intermedio C4)



producto intermedio C4

5 A una solución agitada de 5-yodo-1H-indazol (1,00 g, 4,099 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml), se añadió NaH (0,24 g, 4,917 mmol, 1,2 eq) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. Después de 10 minutos, se añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,93 g, 4,917 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, con un 20 % de EtOAc en hexano, R_f-0,6), la mezcla de reacción se templó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y, a continuación, se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 230-400) para separar los dos isómeros. El isómero principal era el 1-(3-fluorobencil)-5-yodo-1H-indazol deseado, el cual se confirmó mediante RMN H¹ para obtener el **el producto intermedio C4** (0,61 g, 42 %).

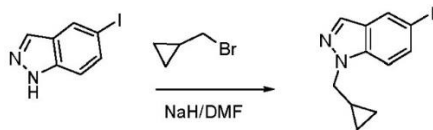
Síntesis de 1-(4-fluorobencil)-5-yodo-1H-indazol (**producto intermedio C5**)



producto intermedio C5

15 A una solución agitada de 5-yodo-1H-indazol (1,00 g, 4,099 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml), se añadió NaH (0,24 g, 4,9174 mmol, 1,2 eq) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. Después de 10 minutos, se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,93 g, 4,917 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, con un 20 % de EtOAc en hexano, R_f-0,6), la mezcla de reacción se templó con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y, a continuación, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 230-400) para separar los dos isómeros. El isómero principal era el 1-(4-fluorobencil)-5-yodo-1H-indazol deseado, el cual se confirmó mediante RMN H¹ para obtener el **el producto intermedio C5** (0,54 g, 37 %).

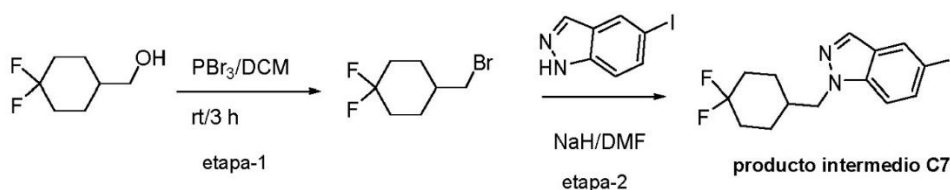
25 Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-5-yodo-1H-indazol (**producto intermedio C6**)



producto intermedio C6

30 A una solución agitada enfriada de 5-yodo-1H-indazol (1,00 g, 4,09 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml), se añadió NaH (0,23 g, 4,91 mmol, 1,2 eq, 50 % en peso) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se disolvió bromometilciclopropano (0,43 ml, 4,50 mmol, 1,1 eq) en DMF (10 ml) y, a continuación, se añadió gota a gota a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; 50 % de EtOAc/hexano; R_f-valor-0,5) para separar los dos isómeros. El isómero principal era el 1-(ciclopropilmetil)-5-yodo-1H-indazol deseado, que se confirmó mediante RMN H¹ para obtener el **producto intermedio C6** (0,60 g, 50 %).

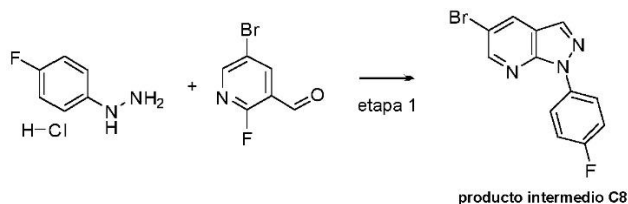
Síntesis de 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-yodo-1H-indazol (**producto intermedio C7**)



Etapa 1: A una solución agitada de (4,4-difluorociclohexil)metanol (2,00 g, 14,372 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml), se añadió PBr_3 (1,63 ml, 17,247 mmol, 1,2 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % en DCM, R_f -0,3), la mezcla de reacción se templó con una solución de NaHCO_3 (150 ml), se extrajo con DCM (3 x 150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener 4-(bromometil)-1,1-difluorociclohexano (2,80 g, 96 %).

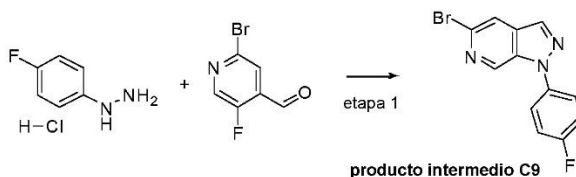
Etapa 2: A una solución agitada de 5-yodo-1H-indazol (0,83 g, 5,396 mmol, 0,8 eq) en DMF (15 ml), se añadió NaH (0,25 mg, 3,396 mmol, 1,2 eq, 50 % en peso) a 0 °C, seguido de la adición de 4-(bromometil)-1,1-difluorociclohexano (0,90 g, 4,245 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH/DCM, R_f -0,4), la mezcla de reacción se templó con agua helada (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y, a continuación, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 3 % al MeOH-DCM) para separar los dos isómeros. El isómero principal era el 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-yodo-1H-indazol deseado, el cual se confirmó mediante RMN ^1H para obtener el **producto intermedio C7** (0,54 g, 32 %).

Síntesis de 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina (**Intermediate C8**).



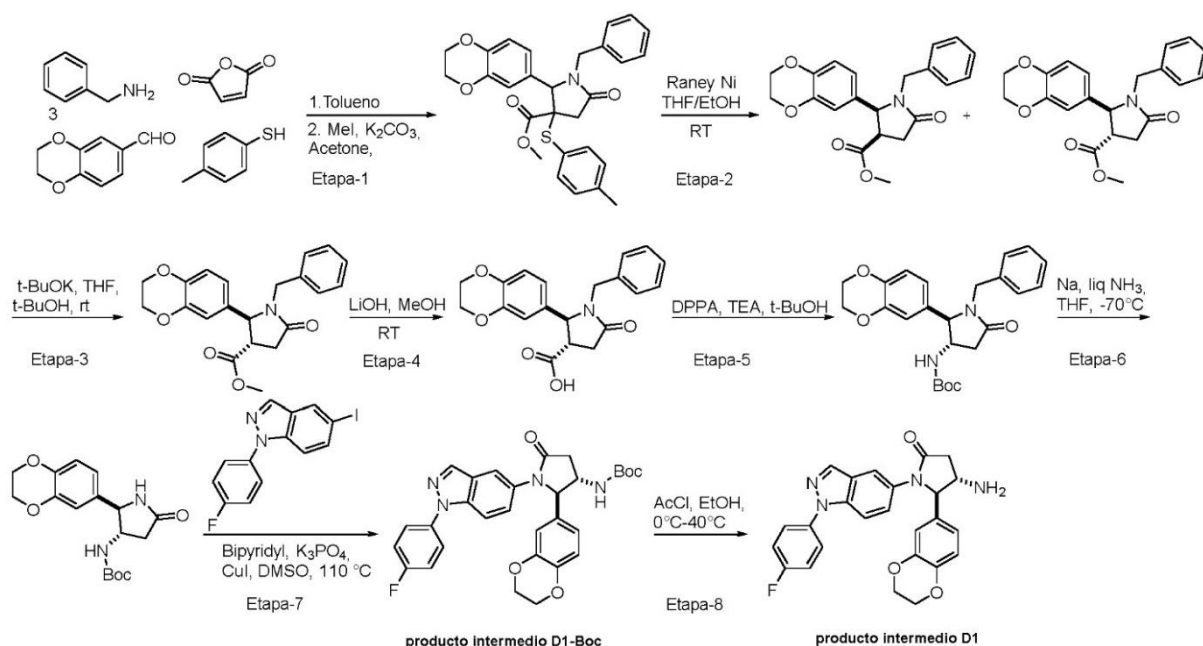
Etapa 1: Una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (200,0 mg, 0,980 mmol, 1,0 eq) e hidrocloreto de (4-fluorofenil)hidrazina (159,4 mg 0,980 mmol, 1,0 eq) en NMP (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, antes de añadir carbonato de cesio (958,3 mg, 2,941 mmol, 3,0 eq), y la mezcla se calentó a 115 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua/EtOAc. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa dos veces más con EtOAc. A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . El solvente se eliminó bajo presión reducida y los restos se purificaron con el uso de una cromatografía con gel de sílice para obtener 184,4 mg (64 %) de 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina.

Síntesis de 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-c]piridine (**producto intermedio C9**).



La 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-c]piridine se preparó en analogía con la 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina, usando 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído en lugar de 5-bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído. Rendimiento: 47 %

Síntesis de (*trans*)-4-amino-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio D1**)



Etapa 1: A una solución agitada de furan-2,5-diona (2,98 g, 30,46 mmol, 1,0 eq), 4-metilbencenotiol (3,78 g, 30,46 mmol, 1,0 eq) y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldehído (5,00 g, 30,46 mmol, 1,0 eq) en tolueno seco (100 ml), se añadió bencilamina (3,25 g, 30,46 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 111 °C durante 24 horas. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), el solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se disolvió en acetona (100 ml), seguido de la adición de K₂CO₃ (16,81 g, 121,83 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (17,29 g, 121,83 mmol, 4,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de eliminar el solvente bajo presión reducida, se añadió agua y se realizó la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 10-50 % de EtOAc en hexano) para obtener 1-bencil-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxo-3-(p-tolilitio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un líquido amarillo pálido (3,0 g, 21 %).

Etapa 2: A una solución agitada de 1-bencil-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxo-3-(p-tolilitio)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (7,0 g, 14,31 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de 1:2 de THF:EtOH (656 ml), se añadió níquel Raney (49,0 g) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el solvente se eliminó *in vacuo*. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto como una mezcla racémica de 1-bencil-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (5,0 gramos, 53 %).

Etapa 3: A una solución agitada de 1-bencil-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (12,0 g, 32,66 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de 1:1 de alcohol t-butilico y THF (1,2 l), se añadió KOtBu (1,1 g, 10,19 mmol, 0,3 eq) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se eliminó el solvente *in vacuo*, y el producto crudo se usó en la etapa siguiente sin purificación. (Rendimiento: 12 g de material crudo).

Etapa 4: A una solución agitada de trans-5-oxo-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 8,98 mmol, 1,0 eq) en MeOH (50 ml), se añadió 1M LiOH (15,71 ml, 15,72 mmol, 1,75 eq) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC), el solvente se eliminó *in vacuo*. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua. El ajuste del pH a 4 con HCl al 1 N hizo que precipitara lentamente un sólido. Este precipitado se filtró y se secó *in vacuo* para obtener ácido trans-5-oxo-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)pirrolidina-3-carboxílico como un sólido blanco (3,3 g).

Etapa 5: A una solución agitada de ácido trans-5-oxo-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)pirrolidina-3-carboxílico (8,0 g, 22,64 mmol, 1,0 eq) en t-BuOH (50,3 g, 679,17 mmol, 30,0 eq), se añadió TEA (2,7 g, 27,17 mmol, 1,2 eq) y DPPA (7,5 g, 27,17 mmol, 1,2 eq) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 82 °C durante 1 hora, seguido de un calentamiento a 100 °C durante 5 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y, una vez completada, el solvente se eliminó *in vacuo*. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó usando cromatografía en

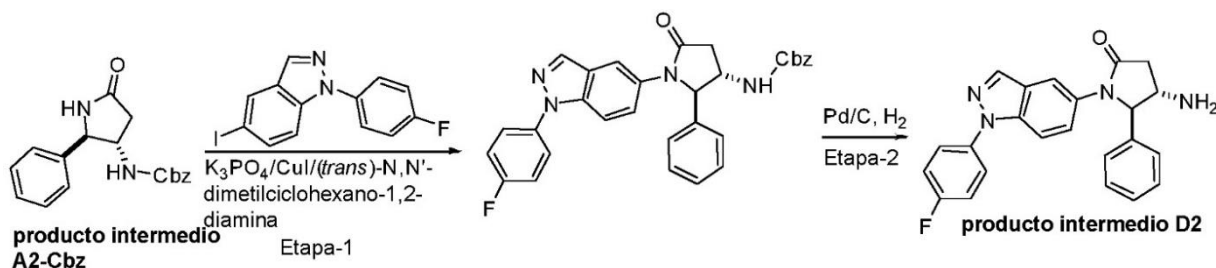
columna (gel de sílice, 10-40 % de EtOAc en hexano) para obtener ((trans)-1-bencil-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (6,0 g, 63 %).

Etapa 6: En un matraz de fondo redondo que contenía ((trans)-1-bencil-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (2,0 g, 4,71 mmol, 1,0 eq) en THF seco (81,4 ml), se condensó amonio anhidro a -70 °C y se añadió sodio (2 g) a la mezcla de reacción. Se continuó agitando a la misma temperatura durante 30 minutos. A -70 °C, se añadió NH₄Cl sólido a la mezcla de reacción, que, a continuación, se calentó lentamente a 0 °C. El residuo se trató con una solución de NH₄Cl saturada, se calentó a la temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-70 % de EtOAc en hexano) para obtener ((trans)-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (0,65g, 41 %).

Etapa 7: A un vial sellado que contenía ((trans)-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxo-pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 eq), 2,2'-bipiridilo (33 mg, 0,21 mmol, 0,70 eq) y fosfato de potasio (130 mg, 0,60 mmol, 2,00 eq), se añadió dimetilsulfóxido (2,1 ml) y 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-indazol (150 mg, 0,45 mmol, 1,50 eq) y la mezcla se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de un período de 2 min, se añadió yoduro de cobre (I) (2,3 mg, 0,01 mmol, 0,04 eq) y el vial sellado se desgasificó una vez más. La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a 110 °C. A continuación, se añadió DCM y una solución saturada de bicarbonato de sodio, se separaron las fases mediante una frita hidrofóbica y se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna, seguido de una HPLC preparativa para producir ((trans)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (22 mg, 13 %).

Etapa 8: Una solución de ((trans)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (21,0 mg, 0,039 mmol, 1,0 eq) en etanol (0,45 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió cloruro de acetilo (0,014 ml, 0,193 mmol, 5,0 eq) gota a gota. A continuación, el baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, se eliminó el solvente bajo presión reducida para obtener la (trans)-4-amino-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona cruda (**producto intermedio D1**, 15,0 mg, 81 %).

Síntesis de (trans)-4-amino-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-5-fenil-pirrolidina-2-ona (producto intermedio D2).



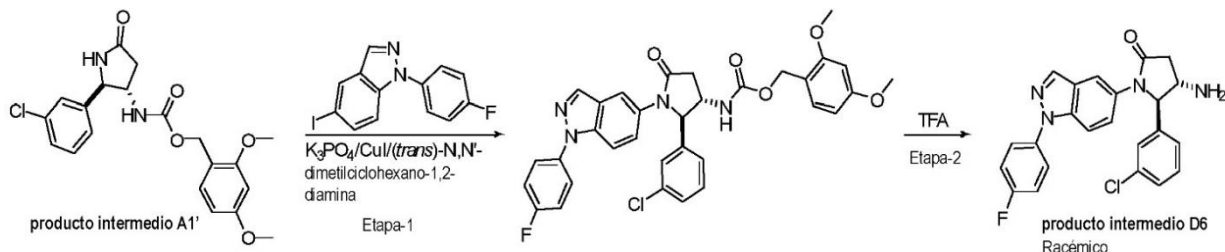
Etapa 1: A una solución agitada de N-[(trans)-2-fenil-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (**producto intermedio A2-Cbz**) (1,0 g, 3,22 mmol, 1,0 eq) y 1-(4-fluoro-fenilo)-5-yodo-1H-indazol (1,1 g, 3,22 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (80 ml) en un tubo sellado se añadió fosfato de potasio (1,4 g, 6,44 mmol, 2,0 eq) seguido de *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,02 ml, 0,644 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó bajo una atmósfera de argón durante 30 minutos. Se añadió CuI (61,3 mg, 0,322 mmol, 0,1 eq) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas (monitorizada mediante CLEM). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (500 ml), el filtrado combinado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, con el 30 al 40 % de acetato de etilo-hexano como eluyente) para obtener éster bencilico del ácido *trans* {1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il}-carbámico (0,70 g, 42 %).

Etapa 2: A una solución agitada de éster bencilico del ácido *trans* {1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il}-carbámico (18,0 g, 34,58 mmol) en THF (800 ml) se añadió un 10 % de Pd/C (un 50 % húmedo, 40 g) y la mezcla de reacción, a continuación, se agitó bajo un globo de H₂ hasta completar la reacción (monitorizada mediante TLC). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y este último se lavó con THF. El filtrado se concentró y trituró con DCM-pentano para obtener *trans* 4-amino-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-5-fenil-pirrolidina-2-ona como un sólido grisáceo (10,8 g, 81 %).

El **producto intermedio D2** racémico se puede separar mediante HPLC quiral en las siguientes condiciones: columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 x 2500) mm, fase móvil: MeOH (100 %), temperatura: 40 °C. En estas condiciones, es posible obtener el **producto intermedio D2-ent1** (tiempo de retención: 6,15 minutos) y el **producto intermedio D2-ent2**

(tiempo de retención: 9,31 minutos).

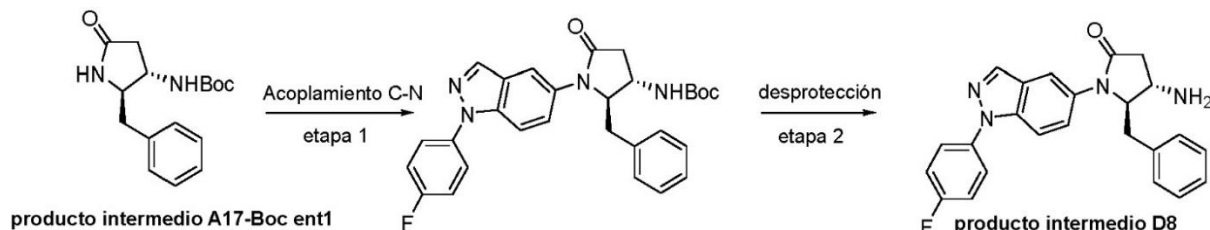
Síntesis de *(trans)*-4-amino-5-(3-clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio D6**)



Etapa 1: El N-[(*trans*)-2-(3-clorofenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de (2,4-dimetoxifenil)metilo (**producto intermedio A1'**, 500 mg, 1,235 mmol, 1,00 eq), el 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-indazol (438 mg, 1,297 mmol, 1,05 eq), el fosfato de potasio (524 mg, 2,470 mmol, 2,00 eq) y el CuI (12 mg, 0,062 mmol, 0,05 eq) se pesaron en un vial. La mezcla de reacción, a continuación, se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14 mg, 0,124 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y este último se lavó con DCM, y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, cHex/EtOAc) para obtener el éster 2,4-dimetoxibencílico del ácido *trans* {1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-5-oxo-2-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il}-carbámico (590 mg, 78 %).

Etapa 2: Una solución de éster de 2,4-dimetoxibencilo del ácido *trans* {1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-5-oxo-2-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il}-carbámico (590 mg, 0,959 mmol, 1,0 eq) se agitó a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (monitoreada mediante CLEM), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se templó con una solución de bicarbonato de sodio saturada. Después de la extracción con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, la solución se concentró bajo presión reducida para obtener *(trans)*-4-amino-5-(3-clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio D6**, 338 mg, 84 %).

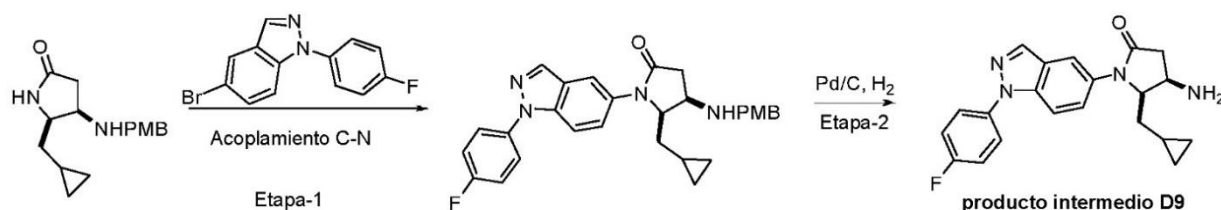
Síntesis de (4S,5R)-4-amino-5-bencil-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio D8**).



Etapa 1: Se pndió ((2R,3S)-2-bencil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 1,033 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-indazol (366,8 mg, 1,085 mmol, 1,05 eq), K₃PO₄ (438,6 mg, 2,066 mmol, 2,0 eq), yoduro de cobre (157,4 mg, 0,826 mmol, 0,8 eq) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14,7 mg, 0,103 mmol, 0,1 eq) en un vial de microondas. Se añadió una barra de agitación, el vial se selló y se realizó una aspersión con nitrógeno. A continuación, se añadió 1,4-dioxano (5,2 ml) y la mezcla se calentó a a 100 °C durante 22 horas bajo irradiación de microondas. A continuación, la mezcla se elevó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de NaHCO₃ saturada y DCM. La mezcla se filtró a través de una frita hidrofóbica y, a continuación, se evaporó el solvente orgánico. Los restos crudos se purificaron usando cromatografía con gel de sílice para obtener 180,0 mg (35 %) de ((2R,3S)-2-bencil-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo.

Etapa 2: Se disolvió ((2R,3S)-2-bencil-1-(14-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (180,0 mg, 0,360 mmol, 1,0 eq) en etanol (3,6 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cloruro de acetilo (0,26 ml, 3,596 mmol, 10 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió cloruro de acetilo (0,26 ml, 3,596 mmol, 10 eq) y una gota de agua, y la mezcla se agitó durante otras 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó hasta quedar seca para obtener 93,0 mg (53 %) de (4S,5R)-4-amino-5-bencil-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio D8**).

Síntesis de *cis*-4-amino-5-(ciclopropilmetil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona **producto intermedio D9**).

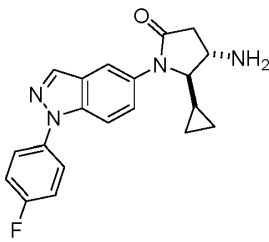


Etapa 1: Se pesó *cis*-5-(ciclopropilmetil)-4-((4-metoxibencil)amino)pirrolidin-2-ona (200,0 mg, 0,729 mmol, 1,0 eq), 5-bromo-1-(4-fluorofenil)indazol (318,3 mg, 1,093 mmol, 1,5 eq), carbonato de cesio (475,0 mg, 1,458 mmol, 2,0 eq), Xantphos (63,2 mg, 0,109 mmol, 0,15 eq) y Pd₂dba₃ (33,3 mg, 0,036 mol, 0,05 eq) en un vial de microondas, se añadió una barra de agitación, el vial se selló y se purgó con nitrógeno. A continuación, se añadió 1,4-dioxano (7,5 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. A continuación, los restos se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para dar 150,0 mg de *cis*-5-(ciclopropilmetil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-4-((4-metoxibencil)amino)pirrolidin-2-ona.

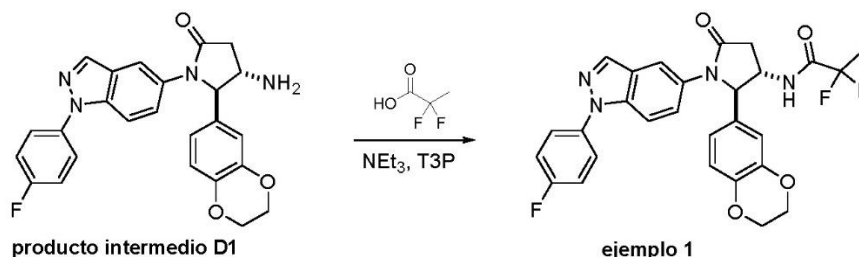
Etapa 2: la *Cis*-5-(ciclopropilmetil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-4-((4-metoxibencil)amino)-pirrolidin-2-ona (118,0 mg, 0,244 mmol, 1,0 eq) se disolvió en etanol (23,6 ml) y acetato de etilo (23,6 ml). A continuación, la mezcla se hidrogenó usando hidrogenación en flujo (presión de H₂ de hasta 10 bar). Los restos se evaporaron hasta secar por completo para obtener 81,8 mg (92 %) de *cis*-4-amino-5-(ciclopropilmetil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio D9**).

Los productos intermedios de la Tabla 1 se sintetizaron en analogía a los ejemplos antes descritos, usando el material de partida especificado a continuación.

Producto intermedio	Estructura	En analogía a	Material de partida
Producto intermedio D3		Producto intermedio D2	Producto intermedio A16-Cbz
Producto intermedio D4		Producto intermedio D2	Producto intermedio A8-Cbz
Producto intermedio D5		Producto intermedio D2	Producto intermedio A5-Cbz
Producto intermedio D7		Producto intermedio D1	Producto intermedio A12-Boc

Producto intermedio	Estructura	En analogía a	Material de partida
			

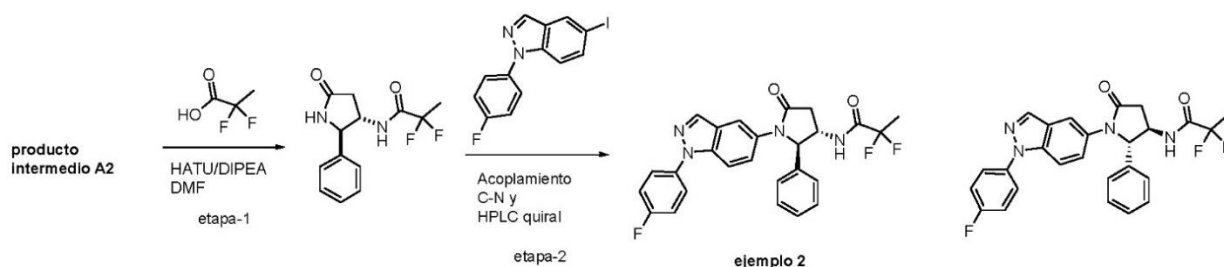
Ejemplo 1: N-(trans-2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Se pesó ácido 2,2-difluoropropanoico (8,6 mg, 0,078 mmol, 2,0 eq) en un vial, seguido de la adición de (trans)-4-amino-5-(2,3-dihidrobenczo [b] [1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)pirrolidin-2-ona (**producto intermedio D1**, 19,0 mg, 0,039 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (0,19 ml), seguido de la adición de trietilamina (0,011 ml, 0,078 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución anhídrida propilfosfónica (≥ 50 % en peso en acetato de etilo, 0,046 ml, 0,078 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de NaHCO_3 saturada y DCM. La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos, antes de filtrarla a través de una frita hidrofóbica. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna y, a continuación mediante HPLC para dar el ejemplo 1 (14,0 mg, 67 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,43 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,46 - 7,35 (m, 2 H), 6,87 - 6,74 (m, 3 H), 5,22 (d, 1 H), 4,30 - 4,20 (m, 1 H), 4,19 - 4,15 (m, 4 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,60 (dd, 1 H), 2,07 (s, 1 H), 1,79 (t, 3 H).

Ejemplo 2: 2,2-difluoro-N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)propanamida



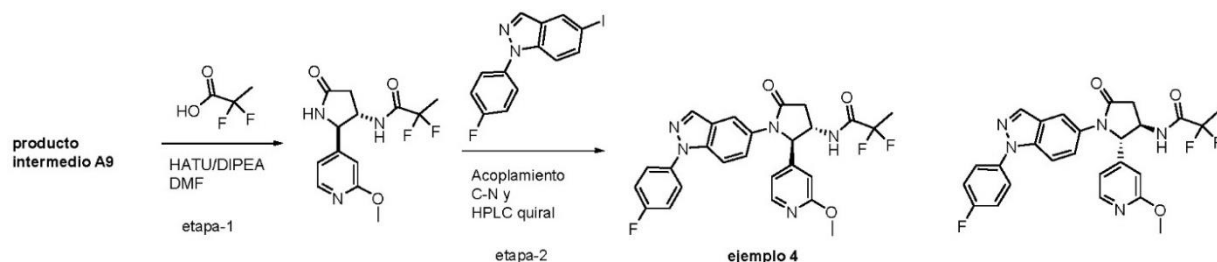
Etapa 1: A una solución agitada del **producto intermedio A2** (1,0 g, 5,68 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml), se añadió HATU (3,2 g, 8,52 mmol, 1,5 eq), DIPEA (4,9 ml, 28,40 mmol, 5,0 eq) y ácido 2,2-difluoro-propiónico (0,8 g, 7,38 mmol, 1,3 eq). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Una vez completa, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua helada y una solución de NaHCO_3 y solución saturada de NH_4Cl . Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; con un 2 % de MeOH-DCM; R_f -valor-0,5) para obtener trans-2,2-difluoro-N-(5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)propanamida (1,4 g, 93 %).

Etapa 2: Una solución agitada de trans-2,2-difluoro-N-(5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)propanamida (0,50 g, 1,86 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,75 g, 2,23 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (0,79 g, 3,73 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,10 g, 0,75 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,07 g, 0,37 mmol, 0,2 eq) y la reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó

mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; 50 % de EtOAc-hexano; R_f -valor-0,5) para obtener el producto racémico. La separación de enantiómeros adicional se realizó mediante una HPLC quiral preparativa para obtener 2,2-difluoro-N-((2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-2-il)ciclopropanocarboxamida pura (0,06 g; TR = 4,32 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 x 4,6 mm) 5 μ m, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y N-((2R,3S)-2-(2-fluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,05 g; TR = 5,20 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 x 4,6mm) 5 μ m, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,48 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,42 - 7,34 (m, 4 H), 7,32 (t, 2 H), 7,26 - 7,22 (m, 1 H), 5,32 (d, 1 H), 4,34 - 4,25 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,64 (dd, 1 H), 1,79 (t, 3 H).

Ejemplo 4: 2,2-difluoro-N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida

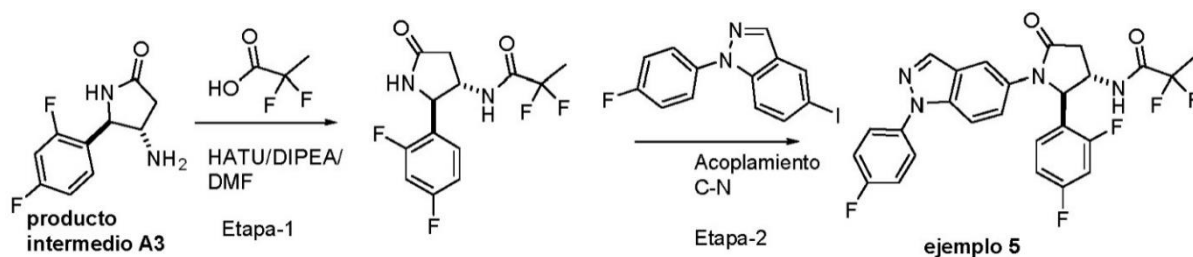


Etapa 1: A una solución agitada de ácido 2,2-difluoropropanoico (0,64 g, 5,79 mmol, 1,2 eq) en DMF (10 ml) se añadió HATU (3,60 g, 9,65 mmol, 2,0 eq), DIPEA (4,2 ml, 24,13 mmol, 5,0 eq) y el **producto intermedio A9** (1,00 g, 4,83 mmol, 1,0 eq) a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, R_f -0,3), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua helada (3x25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % de MeOH-DCM) para obtener trans-2,2-difluoro-N-(2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (0,76 g, 52 %).

Etapa 2: Una solución agitada de trans-2,2-difluoro-N-(2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (0,378 g, 1,263 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,512 g, 1,515 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (0,535 g, 2,526 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (25 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,071 g, 0,505 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,048 g, 0,253 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C en un tubo sellado. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, R_f -0,1), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con dioxano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 6 % de MeOH en DCM) para obtener el producto racémico. La separación de enantiómeros adicional se realizó mediante una HPLC quiral preparativa para obtener la 2,2-difluoro-N-((2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida pura (0,057 g, TR = 6,16 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 x 4,6 mm) 5 μ m, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y **2,2-difluoro-N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida** (0,047 g, TR = 6,89 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 x 4,6 mm) 5 μ m, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,51-9,49 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,77-7,72 (m, 3 H), 7,67-7,64 (m, 1 H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 7,00 (d, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,33-5,32 (m, 1 H), 4,31-4,29 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,14-3,07 (m, 1 H), 2,67-2,62 (m, 1 H), 1,84-1,74 (m, 3 H).

Ejemplo 5: N-(trans-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida

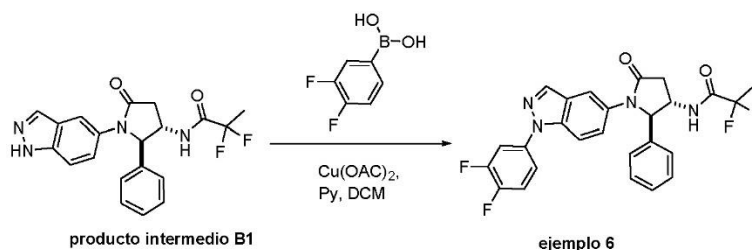


Etapa 1: Una solución del **producto intermedio A3** (0,85 g, 4,09 mmol, 1,0 eq) en DMF (12 ml) se trató con ácido 2,2-difluoropropanoico (0,57 g, 5,21 mmol, 1,3 eq) en la presencia de HATU (3,04 g, 8,01 mmol, 2,0 eq) y DIPEA (3,5 ml, 20,04 mmol, 2,0 eq) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de asegurar el consumo completo del material de partida como se desprende de la CLEM, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice de malla 230-400; con el 5 % de MeOH/EtOAc; R_f -valor-0,4) para obtener N-(trans-2-(2,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida (0,70 g, 58 %) como un sólido blanquecino.

Etapa 2: A una solución agitada de N-(trans-2-(2,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoro-propanamida (0,25 g, 0,82 mmol, 1,0 eq) y 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,28 g, 0,82 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (4 ml), se añadió K_3PO_4 (0,35 g, 1,64 mmol, 2,0 eq), CuI (0,03 g, 0,16 mmol, 0,2 eq) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,05 g, 0,32 mmol, 0,4 eq) se a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 min. A continuación, la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se enfrié a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice de malla 230-400; con un 5 % de MeOH/EtOAc; R_f -valor-0,4) para obtener N-(trans-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida (0,15 g, 36 %) como un sólido blanquecino.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 9,42 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,76-7,71 (m, 3 H), 7,51-7,45 (m, 2 H), 7,4 (t, 2 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 7,02-6,98 (m, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 3,15-3,08 (m, 1 H), 2,70 (dd, 1 H), 1,76 (t, 3 H).

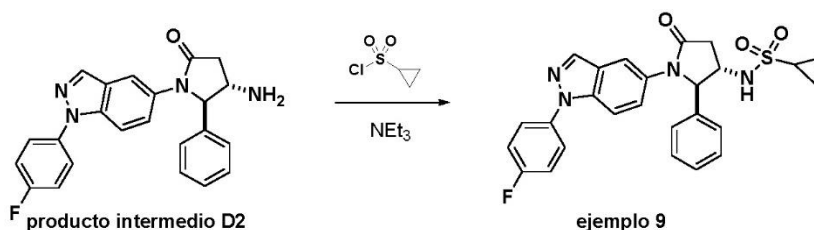
Ejemplo 6: N-(trans-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



A una solución agitada del **producto intermedio B1** (0,200 g, 0,521 mmol, 1,0 eq), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (0,165 g, 1,042 mmol, 2,0 eq) y piridina (0,1 ml, 1,042 mmol, 2,0 eq) en DCM (20 ml), se añadió $Cu(OAc)_2$ (0,142 g, 0,781 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con 5 % de MeOH en DCM, R_f -0,4), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(trans-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida (0,051 g, 20 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 9,50-9,49 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,89-7,87 (m, 3 H), 7,67-7,60 (m, 3 H), 7,36-7,23 (m, 5 H), 5,32 (s, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 3,14-3,07 (m, 1 H), 2,65-2,60 (m, 1 H), 1,83-1,73 (m, 3 H).

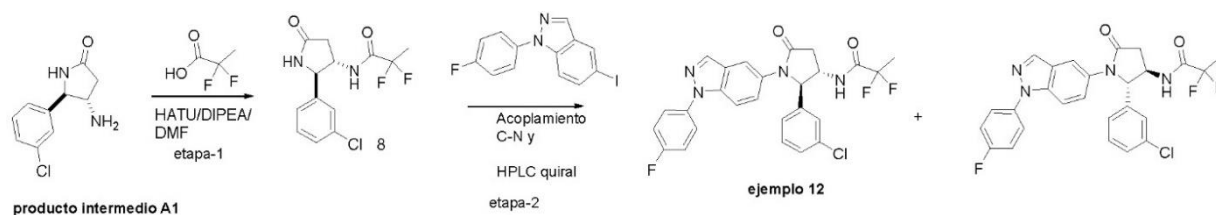
Ejemplo 9: N-trans-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)ciclopropano-sulfonamida



El N-*trans*-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)amina (**producto intermedio D2**, 144,0 mg, 0,373 mmol, 1,0 eq) se disolvió en DCM (2,0 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,236 mmol, 6,0 eq), seguido de la adición gota a gota del cloruro de sulfonilo ciclopropano (0,15 ml, 1,491 mmol, 4,0 eq). A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y después se agitó durante 72 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM y se filtró a través de una frita hidrofóbica. El solvente se eliminó bajo presión reducida y los restos se purificaron mediante cromatografía en columna para dar el **ejemplo 9** (69,4 mg, 38 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,30 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 4 H), 7,32 (t, 2 H), 7,26 - 7,21 (m, 1 H), 5,31 (d, 1 H), 4,01 - 3,92 (m, 1 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,62 (dd, 1 H), 2,53 - 2,45 (m, 1 H), 0,96 - 0,87 (m, 2 H), 0,87 - 0,78 (m, 2 H).

Ejemplo 12: N-((2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida

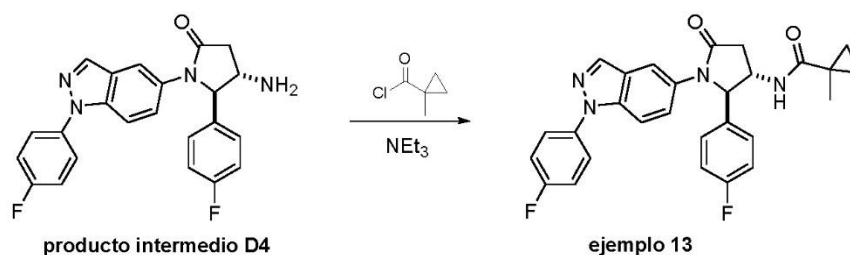


Etapa 1: A una solución agitada del **producto intermedio A1** (0,25 g, 1,19 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml) se añadió HATU (0,68 g, 1,78 mmol, 1,5 eq), DIPEA (1,0 ml, 5,95 mmol, 5,0 eq) y ácido 2,2-difluoropropanoico (0,17 g, 1,54 mmol, 1,3 eq) y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Una vez completa, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua helada y una solución de NaHCO_3 y NH_4Cl saturada. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; 2 % de MeOH-DCM; R_f -valor-0,5) para proporcionar N-(*trans*-2-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida (0,19 g, 53 %).

Etapa 2: Una solución agitada de N-(*trans*-2-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida (0,30 g, 0,99 mmol, 1 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,40 g, 1,19 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (0,42 g, 1,98 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. A continuación, se añadió *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,06 g, 0,40 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,04 g, 0,20 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; 50 % de EtOAc-hexano; R_f -valor-0,5) para obtener el producto racémico. La separación de enantiómeros adicional se realizó mediante una HPLC quiral preparativa para obtener N-((2S,3R)-2-(3-clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida (0,07 g; TR = 5,32 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6 mm) 5 μm , fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y N-((2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida (0,06 g; TR = 7,21 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6mm) 5 μm , fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,48 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,77-7,71 (m, 3 H), 7,64 (d, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,39 (t, 2 H), 7,34-7,28 (m, 3 H), 5,35 (s, 1 H), 4,30 (bs, 1 H), 3,15-3,09 (m, 1 H), 2,67-2,63 (m, 1 H), 1,78 (t, 3 H).

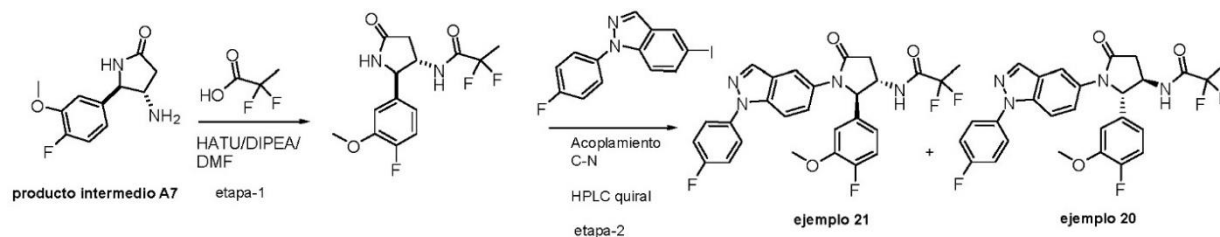
Ejemplo 13: N-*trans*-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-1-metilciclopropano-1-carboxamida



El N-*trans*-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amina (**producto intermedio D2**, 50,0 mg, 0,124 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (1,4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, a continuación, se añadió trietilamina (0,035 ml, 0,247 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó durante diez minutos, antes de añadir el cloruro de 1-metilciclopropanocarbonil (0,03 ml, 0,247 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, antes de añadir el NaHCO₃ saturado. La mezcla se diluyó con DCM y, a continuación, se filtró a través de una frita hidrofóbica. El solvente se eliminó bajo presión reducida y los restos se purificaron mediante cromatografía en columna y después mediante HPLC para dar el ejemplo 13 (42,0 mg, 70 %).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 8,30 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,44 - 7,35 (m, 4 H), 7,16 - 7,08 (m, 2 H), 5,26 (d, 1 H), 4,27 - 4,19 (m, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,62 (dd, 1 H), 1,31 (s, 3 H), 1,06 - 0,94 (m, 2 H), 0,56 (d, 2 H)

Ejemplo 20 y Ejemplo 21: 2,2-difluoro-N-((2S,3R)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida y 2,2-difluoro-N-((2R,3S)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida

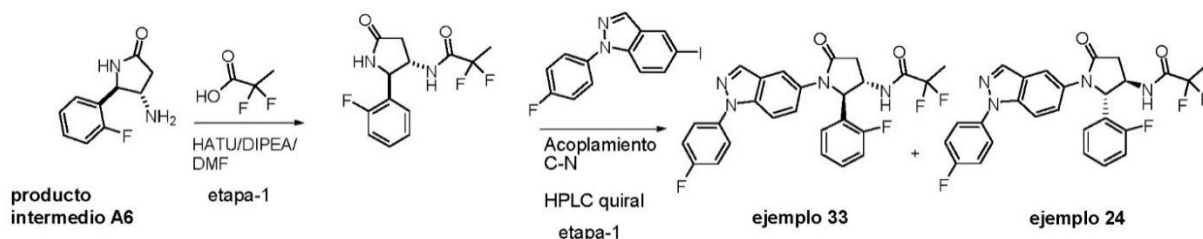


Etapa 1: A una solución agitada del **producto intermedio A7** (3,12 g, 13,92 mmol, 1,0 eq) en DMF (30 ml) se añadió HATU (7,90 g, 20,89 mmol, 1,5 eq), DIPEA (12,0 ml, 69,64 mmol, 5,0 eq) y ácido 2,2-difluoro-propiónico (2,00 g, 18,10 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completa, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua helada, una solución de NaHCO₃ sat. y una solución saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; con un 2 % de MeOH-DCM; R_f-valor-0,5) para obtener 2,2-difluoro-N-(*trans*-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (3,50 g, 80 %).

Etapa 2: Una solución agitada de 2,2-difluoro-N-(*trans*-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-propanamida (0,30 g, 0,95 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,38 g, 1,13 mmol, 1,2 eq) y K₃PO₄ (0,40 g, 1,89 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. A continuación, se añadió *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,05 g, 0,38 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,04 g, 0,19 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; 50 % de EtOAc-hexano; R_f-valor-0,5) para obtener el producto racémico. La separación de enantiómeros adicional se realizó mediante HPLC quiral preparativa para obtener 2,2-difluoro-N-((2S,3R)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (0,12 g; TR = 3,08 min; nombre de la columna: Chiralpak IA, fase móvil: MeOH) y 2,2-difluoro-N-((2R,3S)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (0,12 g; TR = 3,78 min; nombre de la columna: Chiralpak IA, fase móvil: MeOH) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 9,45-9,43 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,87-7,86 (m, 1 H), 7,77-7,71 (m, 3 H), 7,63-7,60 (m, 1 H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 7,20-7,17 (m, 1 H), 7,13-7,08 (m, 1 H), 6,87-6,84 (m, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 4,35-4,28 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,13-3,07 (m, 1 H), 2,67-2,61 (m, 1 H), 1,83-1,78 (m, 3 H).

Ejemplo 24: 2,2-difluoro-N-((2S,3R)-2-(2-fluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida y Ejemplo 33: 2,2-difluoro-N-((2R,3S)-2-(2-fluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida

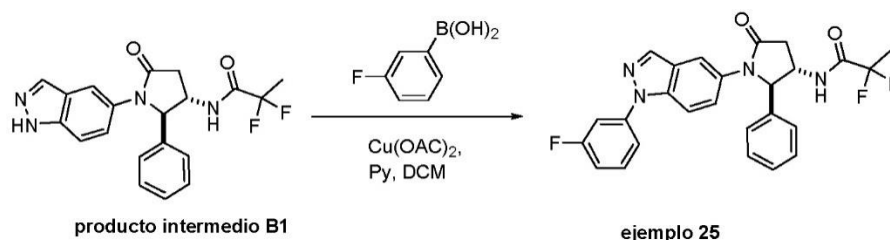


Partiendo del **producto intermedio A6**, el ejemplo 24 y el ejemplo 33 se sintetizaron en analogía al procedimiento sintético descrito para el ejemplo 20 y el ejemplo 21.

a separación de enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral preparativa para obtener el ejemplo 24 (0,07 g; TR = 6,13 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 x 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y **ejemplo 33** (0,06 g; TR = 10,12 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 x 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,46-9,44 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,76-7,71 (m, 3 H), 7,54-7,51 (m, 1 H), 7,41-7,37 (m, 3 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,16-7,08 (m, 2 H), 5,54-5,53 (m, 1 H), 4,48-4,46 (m, 1 H), 3,17-3,10 (m, 1 H), 2,70-2,64 (m, 1 H), 1,81-1,71 (m, 3 H).

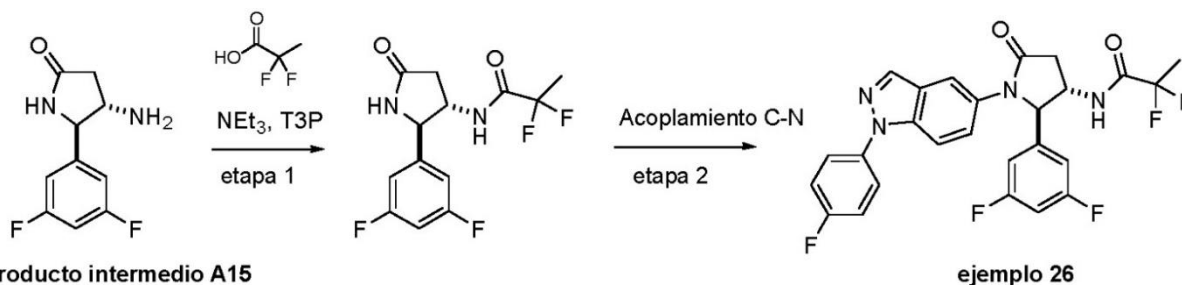
Ejemplo 25: 2,2-difluoro-N-(trans-1-(1-(3-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-propanamida



Partiendo del **producto intermedio B1**, el ejemplo 25 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 6.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,51-9,49 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,85-7,83 (m, 1 H), 7,68-7,66 (m, 1 H), 7,60-7,58 (m, 3 H), 7,37-7,30 (m, 4 H), 7,23-7,20 (m, 2 H), 5,33-5,32 (m, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 3,14-3,07 (m, 1 H), 2,65-2,60 (m, 1 H), 1,83-1,74 (m, 3 H).

Ejemplo 26: N-trans-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida

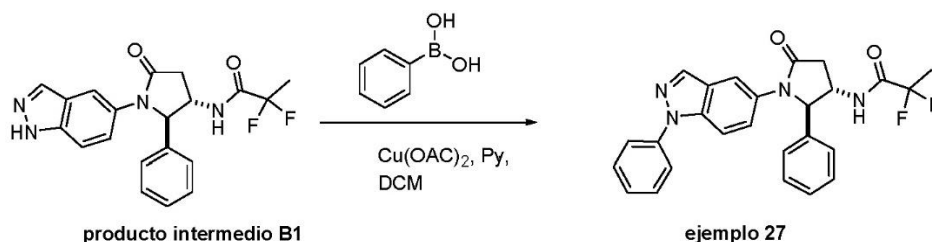


Etapa 1: El ácido 2,2-difluoropropanoico (383,9 mg, 3,488 mmol, 2,0 eq) se pesó en un matraz, se añadió una barra de agitación y el matraz se selló. El matraz se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de DCM (2,0 ml) y trietilamina (0,49 ml, 3,488 mmol, 2,0 eq). A continuación, se añadió una solución anhidra propilfosfónica (≥ 50 % en peso en acetato de etilo, 2,1 ml, 3,488 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió N-trans-(5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)amina (**producto intermedio 15**, 370,1 mg, 1,744 mmol, 1,0 eq) en DCM (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa dos veces más con EtOAc. A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . El solvente se eliminó bajo presión reducida y, a continuación, los restos se purificaron mediante cromatografía en columna para dar trans-2,2-difluoro-N-(5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)propanamida (466,8 mg, 88 %) como un sólido blanco.

Etapa 2: Se pesó trans-2,2-difluoro-N-(5-oxo-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)propanamida (47,0 mg, 0,154 mmol, 1,0 eq), fosfato de potasio tribásico (65,6 mg, 0,309 mmol, 2,0 eq), yoduro de cobre (5,9 mg, 0,031 mmol, 0,2 eq) y 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-indazol (62,7 mg, 0,185 mmol, 1,2 eq) en un vial, el vial se selló, se añadió una barra de agitación y el vial se purgó con nitrógeno. A continuación, se añadió 1,4-dioxano (1,0 ml), seguido de la adición de trans-ciclohexano-1,2-diamina (7,4 µl, 0,62 mmol, 0,4 eq). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas. Después de eso, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua y DCM. La mezcla se filtró a través de una frita hidrofóbica y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Los restos se purificaron por cromatografía en columna y después HPLC para dar el **ejemplo 26** (14,4 mg, 18 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,45 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,92 - 7,88 (m, 1 H), 7,79 - 7,72 (m, 3 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,41 (t, 2 H), 7,16 - 7,08 (m, 3 H), 5,37 (d, 1 H), 4,42 - 4,28 (m, 1 H), 3,14 (dd, 1 H), 2,67 (dd, 1 H), 1,80 (t, 3 H).

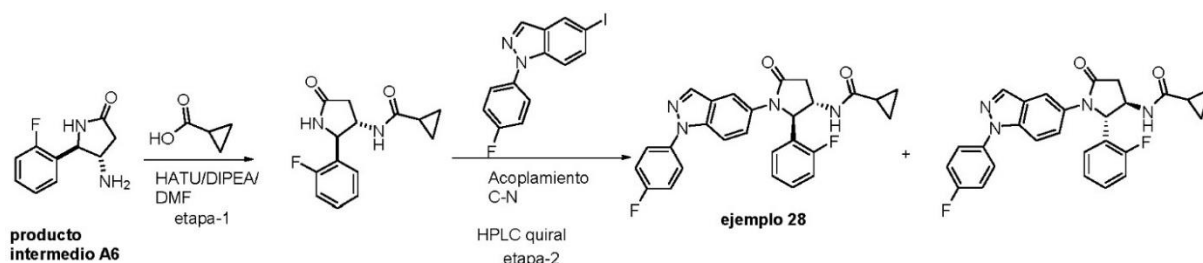
Ejemplo 27: 2,2-difluoro-N-(trans-5-oxo-2-fenil-1-(1-fenil-1H-indazol-5-il)pirrolidin-3-il)propan-amida



Partiendo del **producto intermedio B1**, el ejemplo 27 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 6.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,51-9,49 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,78-7,70 (m, 3 H), 7,65-7,63 (m, 1 H), 7,58-7,54 (m, 2 H), 7,40-7,23 (m, 6 H), 5,32 (s, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 3,14-3,07 (m, 1 H), 2,66-2,59 (m, 1 H), 1,83-1,74 (m, 3 H).

Ejemplo 28: N-((2R,3S)-2-(2-fluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-ciclopropanocarboxamida



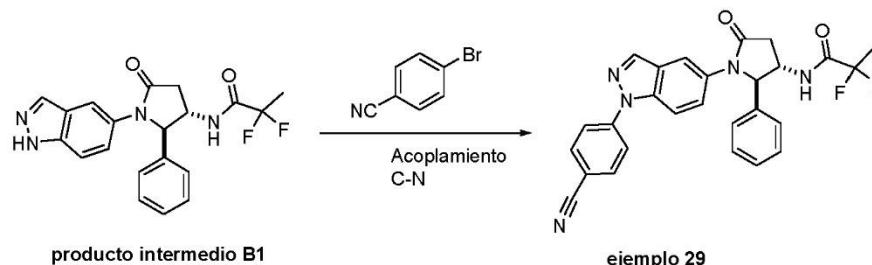
Etapa 1: A una solución agitada de ácido ciclopropanocarboxílico (0,53 g, 6,18 mmol, 1,2 eq) en DMF (8,0 ml) se añadió HATU (4,00 g, 10,30 mmol, 2,0 eq), DIPEA (4,5 ml, 25,75 mmol, 5,0 eq) y el **producto intermedio A6** (1,00 g, 5,15 mmol, 1,0 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, Rf-0,3), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua helada (3x25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % de MeOH-DCM) para obtener una N-(trans-2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,56 g, 41 %).

Etapa 2: Una solución agitada de N-(trans-2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,250 g, 0,953 mmol, 1 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,385 g, 1,140 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (0,404 g, 1,906 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,054 g, 0,381 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,036 g, 0,191 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C en un tubo sellado. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de metanol en DCM, Rf-0,4), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con 1,4-dioxano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % de MeOH en DCM) para obtener el producto racémico. La separación de enantiómeros adicional se realizó mediante una HPLC quiral preparativa para obtener N-((2S,3R)-2-(2-fluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida pura (0,063 g, 14 %; TR = 7,76 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 x 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y N-((2R,3S)-2-(2-fluorofenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,036 g, 8 %; TR = 10,73 min; nombre

de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,87-8,85 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,76-7,71 (m, 3 H), 7,57-7,55 (m, 1 H), 7,42-7,37 (m, 3 H), 7,27-7,26 (m, 1 H), 7,16-7,09 (m, 2 H), 5,44 (s, 1 H), 4,37-4,32 (m, 1 H), 3,13-3,07 (m, 1 H), 2,54 (s, 1 H), 1,59-1,57 (m, 1 H), 0,70-0,68 (m, 4 H).

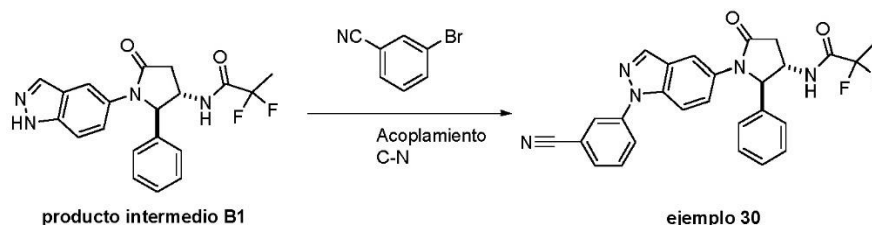
Ejemplo 29: N-(trans-1-(1-(4-cianofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoro-propanamida



Una solución agitada del **producto intermedio B1** (0,600 g, 1,563 mmol, 1,0 eq), 4-bromobenzonitrilo (0,339 g, 1,875 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (0,662 g, 3,125 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se desgasificó con argón durante 30 min. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,088 g, 0,625 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,060 g, 0,3125 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C en un tubo sellado. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de metanol en DCM, Rf-0,4), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con 1,4-dioxano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % de MeOH en DCM) seguido de una purificación adicional mediante HPLC preparativa para obtener N-(trans-1-(1-(4-cianofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida pura (0,22 g, 29 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,51-9,49 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,02-7,97 (m, 4 H), 7,94-7,92 (m, 2 H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,36-7,29 (m, 4 H), 7,24-7,23 (m, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 4,27 (bs, 1 H), 3,15-3,08 (m, 1 H), 2,65-2,60 (m, 1 H), 1,83-1,73 (m, 3 H).

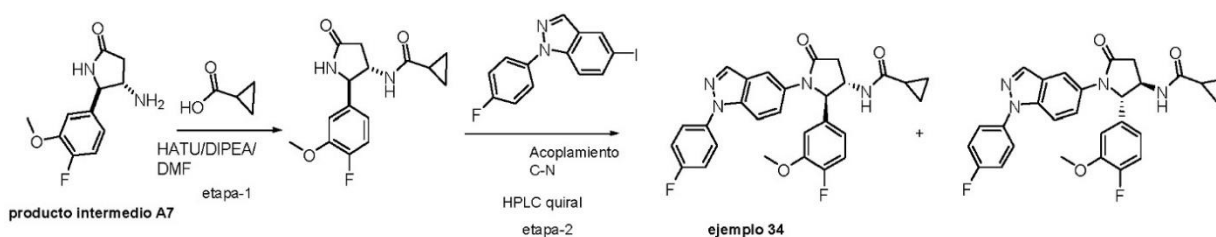
Ejemplo 30: N-(trans-1-(1-(3-cianofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoro-propanamida



Partiendo del **producto intermedio B1**, el ejemplo 30 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 29.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,51-9,49 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,11-8,09 (m, 1 H), 7,92-7,89 (m, 2 H), 7,84-7,82 (m, 1 H), 7,77-7,75 (m, 1 H), 7,68-7,66 (m, 1 H), 7,37-7,30 (m, 4 H), 7,25-7,23 (m, 1 H), 5,33 (s, 1 H), 4,27 (bs, 1 H), 3,14-3,08 (m, 1 H), 2,65-2,60 (m, 1 H), 1,83-1,73 (m, 3 H).

Ejemplo 34: N-((2R,3S)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida



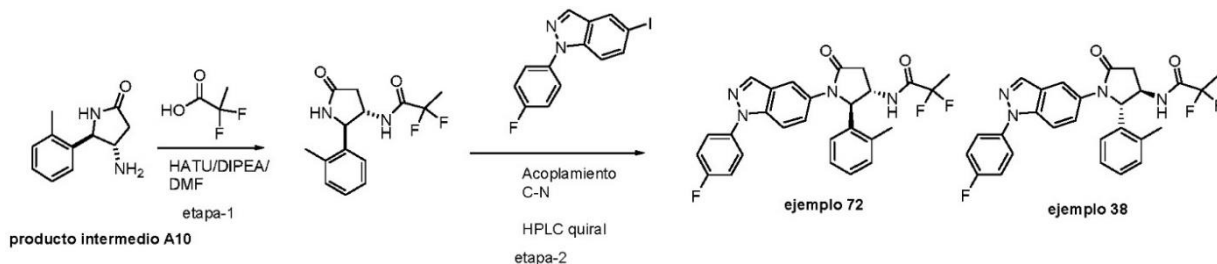
Etapa 1: A una solución agitada del **producto intermedio A7** (0,70 g, 3,12 mmol, 1,0 eq) en DMF (30 ml) se añadió HATU (1,78 g, 4,68 mmol, 1,5 eq), DIPEA (2,7 ml, 15,62 mmol, 5,0 eq) y ácido ciclopropanocarboxílico (0,34 g, 4,06

mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Una vez completa, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua helada, una solución de NaHCO₃ sat. y solución saturada de NH₄Cl. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; 2 % de MeOH-DCM; R_f-valor-0,5) para obtener

Etap 2: Una solución agitada de N-(trans-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropano-carboxamida (0,25 g, 0,86 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,35 g, 1,02 mmol, 1,2 eq) y K₃PO₄ (0,36 g, 1,71 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,05 g, 0,34 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,03 g, 0,17 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; 5 % de MeOH DCM; R_f-valor-0,5) para obtener el producto racémico. La separación de enantiómeros adicional se realizó mediante una HPLC quiral preparativa para obtener N-((2S,3R)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclo-propanocarboxamida (0,07 g; TR = 10,55 min; nombre de la columna: Chiralpak ID (250 × 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EtOH/DEA: 80/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y N-((2R,3S)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,06 g; TR = 13,05 min; nombre de la columna: Chiralpak ID (250 × 4,6mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EtOH/DEA: 80/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,87 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,90-7,89 (m, 1 H), 7,77-7,72 (m, 3 H), 7,69-7,66 (m, 1 H), 7,42-7,38 (t, 2 H), 7,19-7,16 (m, 1 H), 7,14-7,09 (m, 1 H), 6,86-6,83 (m, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,18-4,17 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,11-3,05 (m, 1 H), 2,44-2,43 (m, 1 H), 1,61-1,58 (m, 1 H), 0,74-0,69 (m, 4 H).

Ejemplo 38: 2,2-difluoro-N-((2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(o-tolil)pirrolidin-3-il)propanamida y Ejemplo 72: 2,2-difluoro-N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(o-tolil)pirrolidin-3-il)propanamida

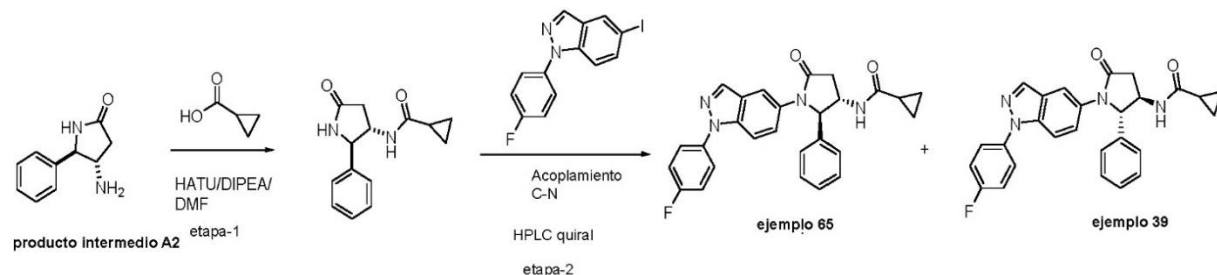


Partiendo del **producto intermedio A10**, el ejemplo 38 y el ejemplo 72 se sintetizaron en analogía al procedimiento sintético descrito para el ejemplo 20 y el ejemplo 21.

La separación de enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral preparativa para obtener el ejemplo 38 (0,07 g; TR = 4,01 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y **ejemplo 72** (0,06 g; TR = 4,99 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,63-9,61 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,76-7,71 (m, 3 H), 7,64-7,62 (m, 1 H), 7,41-7,37 (m, 2 H), 7,16-7,13 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 4,27 (s, 1 H), 3,17-3,10 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,83-1,73 (m, 3 H).

Ejemplo 39: N-((2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida y Ejemplo 65: N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida

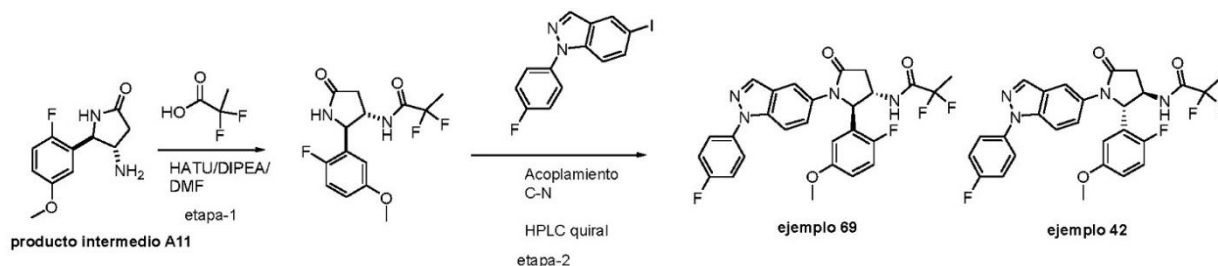


Etapa 1: A una solución agitada de ácido ciclopropanocarboxílico (0,59 g, 6,818 mmol, 1,2 eq) en DMF (15 ml) se añadió HATU (4,32 g, 11,363 mmol, 2,0 eq), DIPEA (5,0 ml, 28,409 mmol, 5,0 eq) y el **producto intermedio A2** (1,00 g, 5,681 mmol, 1,0 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, Rf-0,3), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (35 ml) y se lavó con agua helada (3x25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 4 % de MeOH-DCM) para obtener una N-(trans-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,45 g, 32 %).

Etapa 2: Una solución agitada de N-(trans-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,450 g, 1,844 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,748 g, 2,213 mmol, 1,2 eq) y K₃PO₄ (0,781 g, 3,688 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,104 g, 0,737 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,070 g, 0,368 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C en un tubo sellado. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, Rf-0,4), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con 1,4-dioxano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % de MeOH en DCM) para obtener el producto racémico. La separación adicional de enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral preparativa para obtener N-((2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida pura (0,267 g, 32 %; TR = 5,56 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6mm) 5 µm, fase móvil: hexano/Isopropanol/DCM/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)ciclopropano-carboxamida (0,254 g, 30 %; TR = 7,13 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6mm) 5 µm, fase móvil: hexano/Isopropanol/DCM/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,90 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,73-7,71 (d, 4 H), 7,41-7,23 (m, 7 H), 5,26 (s, 1 H), 4,16-4,12 (m, 1 H), 3,09-3,03 (m, 1 H), 2,42-2,32 (d, 1 H), 1,62-1,58 (m, 1 H), 0,71-0,69 (m, 4 H).

Ejemplo 42: 2,2-difluoro-N-((2S,3R)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida y Ejemplo 69: 2,2-difluoro-N-((2R,3S)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida

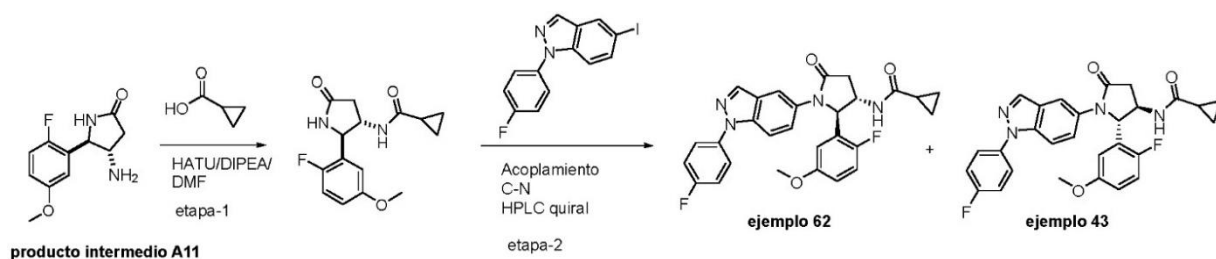


Partiendo del **producto intermedio A11**, el ejemplo 42 y el ejemplo 69 se sintetizaron en analogía al procedimiento sintético descrito para el ejemplo 20 y el ejemplo 21.

La separación de enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar el ejemplo 42 (0,07 g; TR = 7,96 min; nombre de la columna: Chiralpak ID (250 × 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: EtOH, caudal: 0,5 ml/min) y ejemplo 69 (0,06 g; TR = 10,31 min; nombre de la columna: Chiralpak ID (250 × 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: EtOH, caudal: 0,5 ml/min).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,42-9,40 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77-7,72 (m, 3 H), 7,54-7,51 (m, 1 H), 7,42 (t, 2 H), 7,08 (t, 1 H), 6,92-6,90 (m, 1 H), 6,80-6,77 (m, 1 H), 5,51-5,50 (m, 1 H), 4,49-4,48 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,16-3,09 (m, 1 H), 2,69-2,64 (m, 1 H), 1,81-1,71 (m, 3 H).

Ejemplo 43: N-((2S,3R)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida y Ejemplo 62: N-((2R,3S)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida

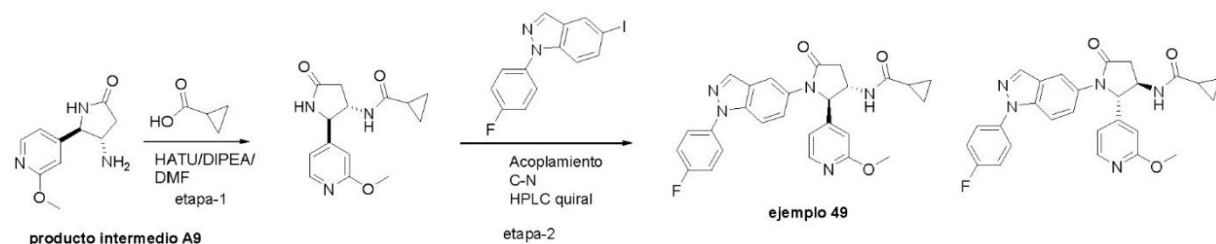


Partiendo del **producto intermedio A11**, el ejemplo 43 y el ejemplo 62 se sintetizaron en analogía al procedimiento sintético descrito para el ejemplo 39 y el ejemplo 65.

La separación de enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral preparativa para obtener el ejemplo 43 (0,07 g; TR = 5,05 min; nombre de la columna: Chiralpak ID (250 × 4,6 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y **ejemplo 62** (0,06 g; TR = 7,12 min; nombre de la columna: Chiralpak ID (250 × 4,6 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,84-8,82 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,77-7,72 (m, 3 H), 7,58-7,55 (m, 1 H), 7,42 (t, 2 H), 7,08 (t, 1 H), 6,87-6,85 (m, 1 H), 6,80-6,77 (m, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 4,37-4,35 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,13-3,07 (m, 1 H), 2,54-2,52 (m, 1 H), 1,58-1,55 (m, 1 H), 0,70-0,68 (m, 4 H).

Ejemplo 49: N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida

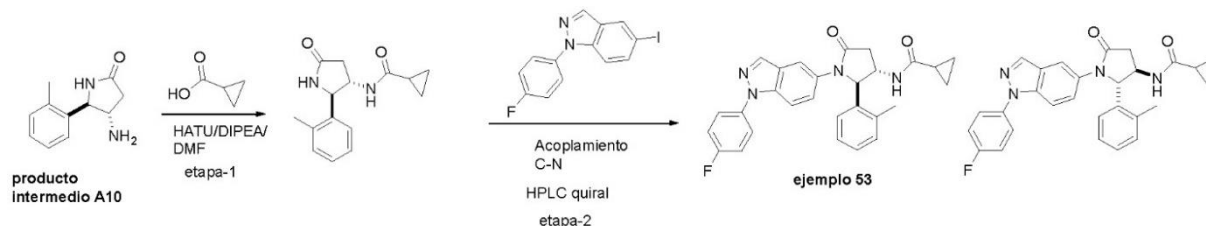


Etapa 1: A una solución agitada de ácido ciclopropanocarboxílico (0,50 g, 5,79 mmol, 1,2 eq) en DMF (10 ml) se añadió HATU (3,60 g, 9,65 mmol, 2,0 eq), DIPEA (4,2 ml, 24,13 mmol, 5,0 eq) y el **producto intermedio A9** (1,00 g, 4,82 mmol, 1,0 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, Rf-0,3), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua helada (3x25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % de MeOH-DCM) para obtener una N-(trans-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,88 g, 66 %).

Etapa 2: Una solución agitada de N-(trans-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,444 g, 1,612 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,654 g, 1,935 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (0,683 g, 3,224 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,092 g, 0,645 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,062 g, 0,322 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C en un tubo sellado. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, Rf-0,4), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con 1,4-dioxano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 6 % de MeOH en DCM) para obtener el producto racémico. La separación de enantiómeros adicional se realizó mediante una HPLC quiral preparativa para obtener N-((2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida pura (0,042 g, TR = 8,74 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y **N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida** (0,060 g; TR = 7,54 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,92-8,91 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,77-7,71 (m, 4 H), 7,42 (t, 2 H), 7,00 (d, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,25-5,24 (m, 1 H), 4,18-4,14 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,11-3,04 (m, 1 H), 2,45-2,44 (m, 1 H), 1,59 (bs, 1 H), 0,76-0,70 (m, 4 H).

Ejemplo 53: N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(o-tolil)pirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida

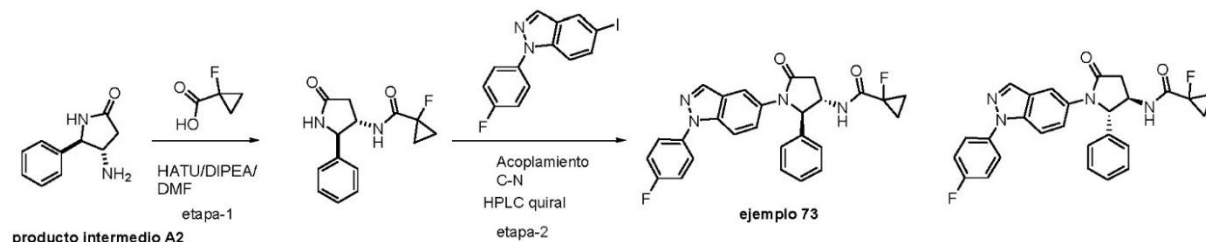


Partiendo del **producto intermedio A10**, el ejemplo 53 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 28.

La separación de enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral preparativa para obtener N-((2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(o-tolil)pirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,134 g, TR = 4,48 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y el **ejemplo 63** (0,077 g, TR = 5,32 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 9,01 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,76-7,72 (m, 3 H), 7,69-7,67 (m, 1 H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 7,20-7,17 (m, 1 H), 7,13-7,08 (m, 3 H), 5,41 (s, 1 H), 4,19-4,15 (m, 1 H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,42-2,39 (m, 4 H), 1,62-1,59 (m, 1 H), 0,71-0,69 (m, 4 H).

Ejemplo 73: 1-fluoro-N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-ciclopropano-1-carboxamida

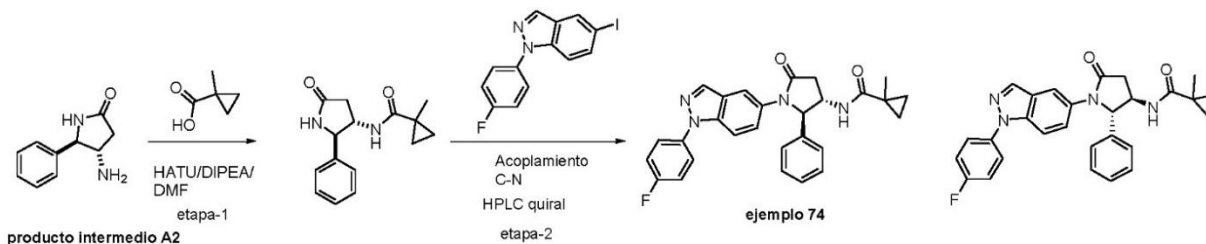


Partiendo del **producto intermedio A2**, el ejemplo 73 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 28.

La separación de enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral preparativa para obtener 1-fluoro-N-((2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)ciclopropano-1-carboxamida (0,07 g; RT = 7,17 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y el **ejemplo 73** (0,10 g; TR = 10,00 min; nombre de la columna: Chiralpak IA (250 × 4,6 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 9,20-9,18 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,76-7,63 (m, 4 H), 7,41-7,28 (m, 6 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 5,36-5,35 (m, 1 H), 4,35-4,31 (m, 1 H), 3,10-3,03 (m, 1 H), 2,67-2,62 (m, 1 H), 1,34-1,30 (m, 2 H), 1,21 (s, 2 H).

Ejemplo 74: N-((2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida



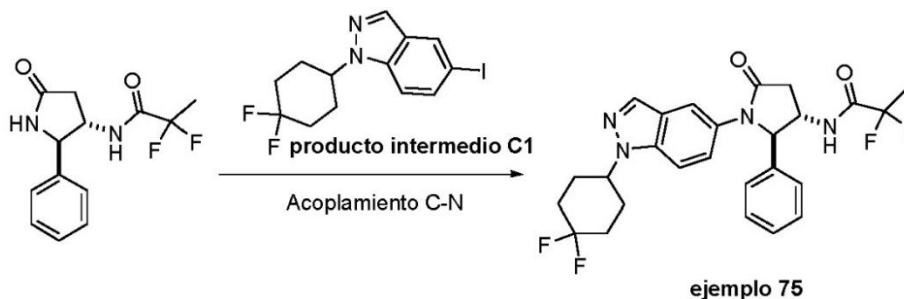
Partiendo del **producto intermedio A2**, el ejemplo 74 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 28.

La separación de enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral preparativa para obtener N-((2S,3R)-1-(1-(4-

fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (0,050 g; TR = 4,75 min; nombre de la columna: Chiralpak ID (250 × 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min) y el ejemplo 74 (0,063 g; TR = 6,78 min; nombre de la columna: Chiralpak ID (250 × 4,6 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EA/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min).

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8,30 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,73-7,66 (m, 4 H), 7,39-7,21 (m, 7 H), 5,25 (s, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 3,19-3,01 (m, 1 H), 2,61 (s, 1 H), 1,30 (s, 3 H), 1,00 (s, 2 H), 0,55 (s, 2 H).

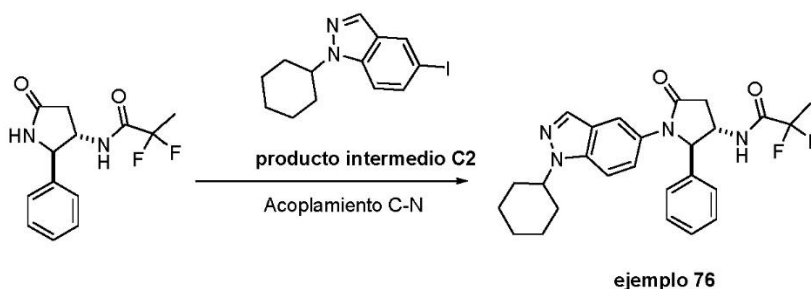
Ejemplo 75: N-(trans-1-(1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Una solución agitada de 2,2-difluoro-N-(trans-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)propanamida (para la síntesis, véase el ejemplo 2, etapa 1) (0,20 g, 0,75 mmol, 1,0 eq), **producto intermedio C1** (0,32 g, 0,90 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (0,32 g, 1,49 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se degasificó con argón durante 30 min. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,04 g, 0,30 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,03 g, 0,15 mmol, 0,2 eq) y la reacción se agitó durante 16 h a 90 °C en un tubo sellado. Después de completar la reacción (monitoreada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, R_f 0,5), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el cual se lavó de 2 a 3 veces con 1,4-dioxano. Las capas orgánicas selladas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % de MeOH en DCM) para obtener la N-(trans-1-(1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida deseada (0,06 g, 15 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 9,47-9,46 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,62-7,60 (m, 1 H), 7,53-7,51 (m, 1 H), 7,34-7,21 (m, 5 H), 5,27 (s, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,11-3,05 (m, 1 H), 2,63-2,58 (m, 1 H), 2,162,07 (m, 7 H), 1,96 (s, 2 H), 1,83-1,73 (m, 3 H).

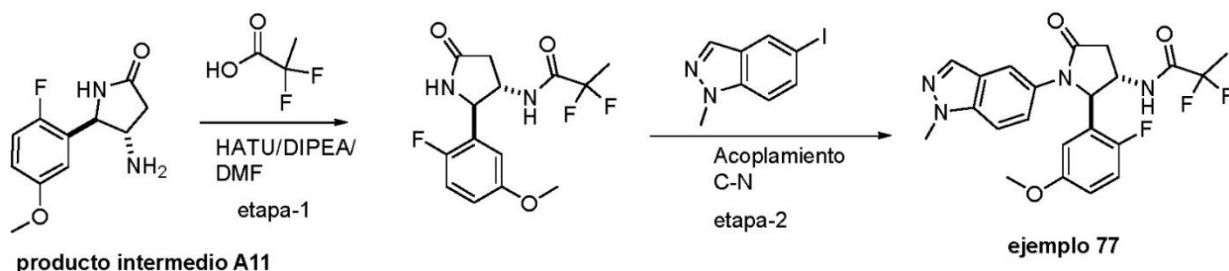
Ejemplo 76: N-(trans-1-(1-(ciclohexil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Partiendo del **producto intermedio C2**, el ejemplo 76 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 75.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ : 9,47-9,46 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,62-7,60 (m, 1 H), 7,48-7,45 (m, 1 H), 7,34-7,28 (m, 4 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,51-4,47 (m, 1 H), 4,27-4,23 (m, 1 H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,63-2,57 (m, 1 H), 1,83-1,73 (m, 8 H), 1,69-1,66 (m, 1 H), 1,46-1,43 (m, 2 H), 1,24-1,21 (m, 1 H).

Ejemplo 77: 2,2-difluoro-N-(trans-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-oxo-pirrolidin-3-il)propanamida

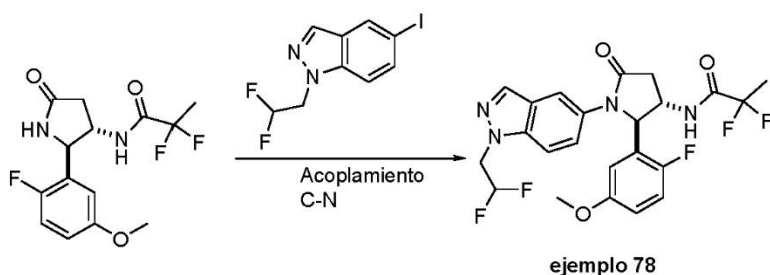


Etapa 1: A una solución agitada de ácido 2,2-difluoropropanoico (0,35 g, 3,214 mmol, 1,2 eq) en DMF (8 ml) se añadió HATU (2,03 g, 5,357 mmol, 2,0 eq), DIPEA (2,4 ml, 13,392 mmol, 5,0 eq) y el **producto intermedio A11** (0,60 g, 2,678 mmol, 1,0 eq) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de MeOH en DCM, R_f-0,3), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua helada (3 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 0 al 2 % de MeOH-DCM) para obtener 2,2-difluoro-N-(trans-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (0,60 g, 71 %).

Etapa 2: Una solución agitada de 2,2-difluoro-N-(trans-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-propanamida (0,150 g, 0,474 mmol, 1,0 eq), 5-yodo-1-metil-1H-indazol (0,146 g, 0,569 mmol, 1,2 eq) y K₃PO₄ (0,200 g, 0,949 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,027 g, 0,189 mmol, 0,4 eq) y CuI (0,018 g, 0,095 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó de 2 a 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; con un 3 % de MeOH-DCM; R_f-valor-0,4) para obtener 2,2-difluoro-N-(trans-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (0,059 g, 28 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,39-9,38 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,56-7,54 (m, 1 H), 7,40-7,37 (m, 1 H), 7,05-7,01 (m, 1 H), 6,88-6,87 (m, 1 H), 6,76-6,74 (m, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 4,50-4,46 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 3,12-3,06 (m, 1 H), 2,68-2,62 (m, 1 H), 1,80-1,70 (m, 3 H).

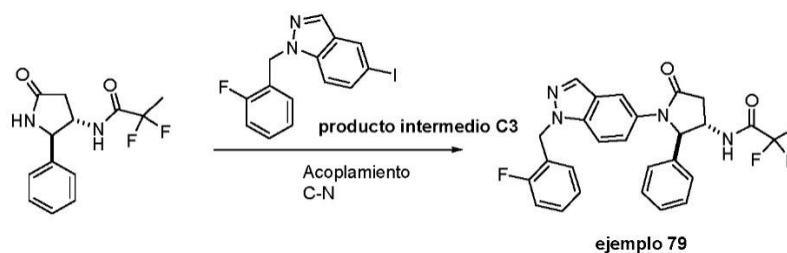
Ejemplo 78: N-(trans-1-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Partiendo de 1-(2,2-difluoroetil)-5-yodo-1H-indazol y 2,2-difluoro-N-(trans-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (véase el ejemplo 77, etapa 1), se sintetizó el ejemplo 78 en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 75.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,41-9,39 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,69-7,63 (m, 2 H), 7,45-7,43 (m, 1 H), 7,07-7,02 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 4,90 (t, 2 H), 4,48 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,11-3,07 (m, 1 H), 2,68-2,62 (m, 1 H), 1,80-1,70 (m, 3 H).

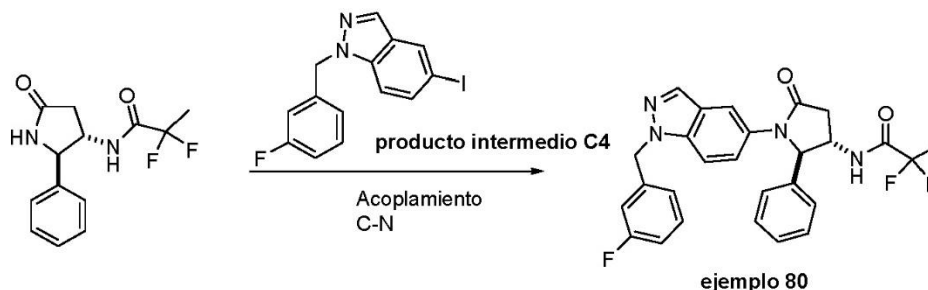
Ejemplo 79: 2,2-difluoro-N-(trans-1-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-propanamida



Partiendo del **producto intermedio C3**, el ejemplo 79 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 75.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,47-9,45 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,50-7,47 (m, 1 H), 7,32-7,21 (m, 7 H), 7,12-7,08 (m, 2 H), 5,56 (s, 2 H), 5,25 (s, 1 H), 4,26-4,22 (s, 1 H), 3,10-3,03 (m, 1 H), 2,66-2,57 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 3 H).

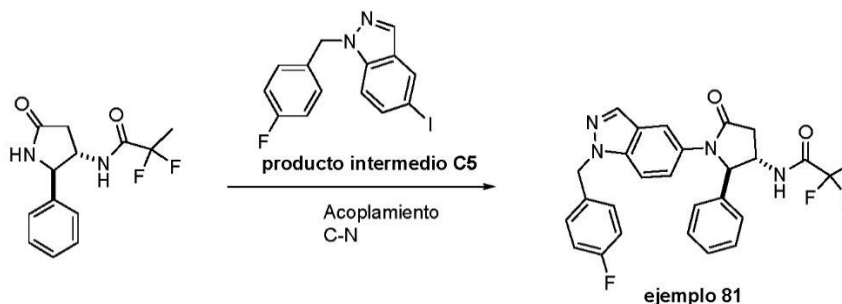
Ejemplo 80: 2,2-difluoro-N-(trans-1-(1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-propanamida



Partiendo del **producto intermedio C4**, el ejemplo 80 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 75.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,47-9,45 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,51-7,49 (m, 1 H), 7,32-7,21 (m, 6 H), 7,08-6,97 (m, 3 H), 5,60 (s, 2 H), 5,26 (s, 1 H), 4,27-4,23 (m, 1 H), 3,10-3,03 (m, 1 H), 2,61-2,57 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 3 H).

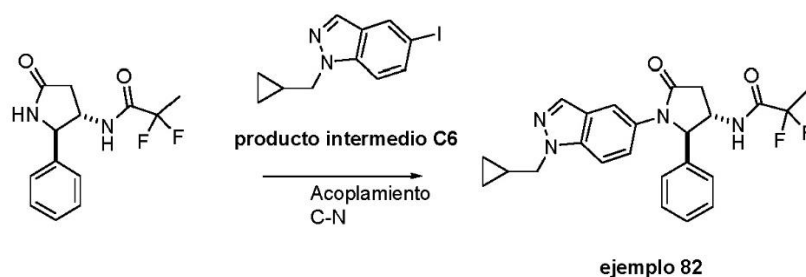
Ejemplo 81: 2,2-difluoro-N-(trans-1-(1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)propanamida



Partiendo del **producto intermedio C5**, el ejemplo 81 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 75.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,47-9,45 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,64-7,61 (m, 1 H), 7,51-7,48 (m, 1 H), 7,32-7,27 (m, 4 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 7,06-6,97 (m, 3 H), 5,60 (s, 2 H), 5,26 (s, 1 H), 4,26-4,22 (s, 1 H), 3,05-3,03 (m, 1 H), 2,62-2,57 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 3 H).

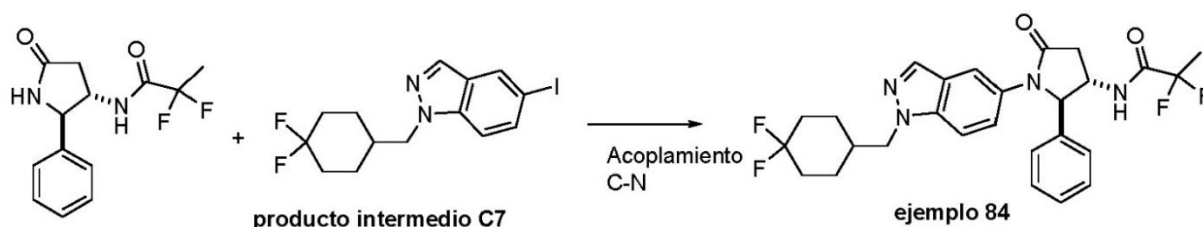
Ejemplo 82: N-(trans-1-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Partiendo del **producto intermedio C6**, el ejemplo 82 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 75.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,47-9,46 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,61-7,59 (m, 1 H), 7,48-7,46 (m, 1 H), 7,34-7,28 (m, 4 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 5,27-5,26 (m, 1 H), 4,25-4,20 (m, 3 H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,63-2,57 (m, 1 H), 1,83-1,73 (m, 3 H), 1,21-1,19 (m, 1 H), 0,46-0,42 (m, 2 H), 0,34-0,33 (m, 2 H).

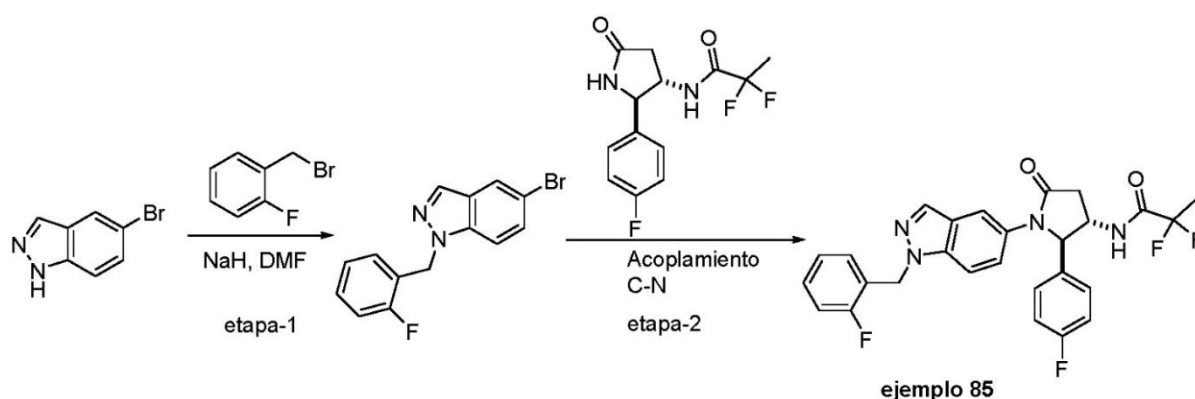
Ejemplo 84: N-(trans-1-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Partiendo del producto intermedio C7, el ejemplo 84 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 75.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,48-9,46 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,50-7,48 (m, 1 H), 7,33-7,22 (m, 5 H), 5,26 (s, 1 H), 4,26-4,24 (m, 3 H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,66-2,57 (m, 1 H), 1,95-1,93 (m, 3 H), 1,83-1,66 (m, 5 H), 1,51 (s, 2 H), 1,26-1,23 (m, 2 H).

Ejemplo 85: 2,2-difluoro-N-((trans)-1-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida



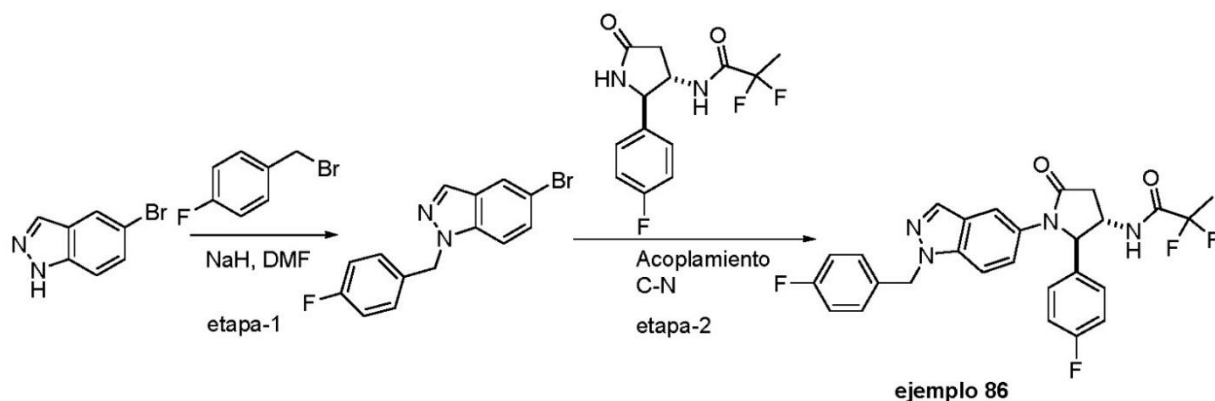
Etapa 1: Se disolvió 5-bromo-1H-indazol (500,0 mg, 2,538 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió hidruro de sodio (un 60 % de dispersión en aceite mineral, 121,8 mg, 3,045 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,36 ml, 3,045 mmol, 1,2 eq). La mezcla se entibió a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de agua. A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, a continuación, con salmuera y después se secaron sobre MgSO_4 . Se eliminó el solvente y los restos se purificaron mediante cromatografía en columna. El compuesto deseado se obtuvo con un rendimiento del 60 % (467,0 mg).

Etapa 2: Se pesó 5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol (64,0 mg, 0,210 mmol, 1,2 eq), yoduro de cobre (6,7 mg, 0,035 mmol, 0,2 eq), yoduro de sodio (52,4 mg, 0,349 mmol, 2,0 eq), 2,2-difluoro-N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-

3-il]propanamida (50,0 mg, 0,175 mmol, 1,0 eq) y K_3PO_4 (74,2 mg, 0,349 mmol, 2,0 eq) en un vial, se añadió una barra de agitación, el vial se selló se purgó con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (1,0 ml), seguido de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (9,9 mg, 0,070 mmol, 0,4 eq). La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con DCM y agua. La mezcla se filtró a través de una frita hidrofóbica y, a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2,2-difluoro-N-((trans)-1-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida (86,8 mg, 97 %).

RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 9,43 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 2 H), 7,36 - 7,29 (m, 1 H), 7,21 - 7,15 (m, 1 H), 7,15 - 7,06 (m, 4 H), 5,63 (s, 2 H), 5,28 (d, 1 H), 4,34 - 4,22 (m, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,64 (dd, 1 H), 1,78 (t, 3 H).

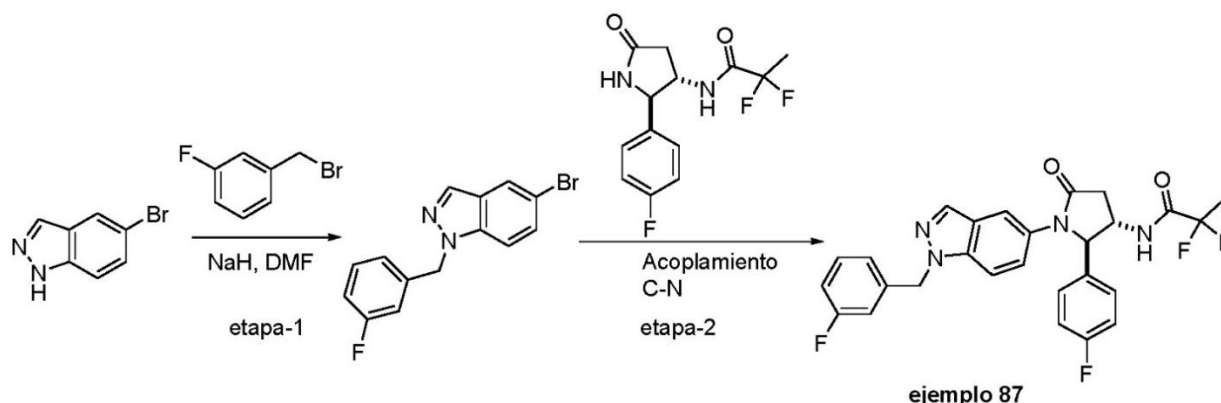
Ejemplo 86: 2,2-difluoro-N-((trans)-1-(1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida



El Ejemplo 86 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 85, sustituyendo el 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno con 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en la etapa 1 (rendimiento del 56,4 %) y el 5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol con 5-bromo-1-(4-fluorobencil)-1H-indazol en la etapa 2. El Ejemplo 86 se obtuvo con un rendimiento del 41 % (36,6 mg).

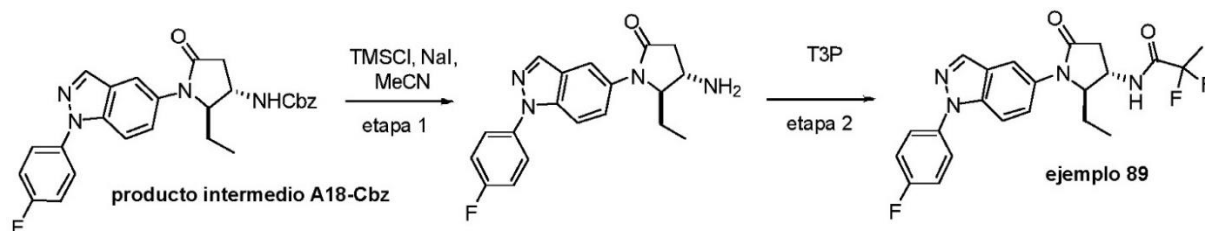
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 9,42 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,42 - 7,36 (m, 2 H), 7,28 - 7,24 (m, 2 H), 7,14 - 7,09 (m, 4 H), 5,57 (s, 2 H), 5,27 (d, 1 H), 4,34 - 4,22 (m, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,63 (dd, 1 H), 1,78 (t, 3 H).

Ejemplo 87: 2,2-difluoro-N-((trans)-1-(1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)propanamida



El Ejemplo 87 se sintetizó en analogía con el procedimiento sintético descrito para el ejemplo 85, sustituyendo el 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno con 1-(bromometil)-3-fluorobenceno en la etapa 1 (rendimiento del 67 %) y el 5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol con 5-bromo-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol en la etapa 2 y exigiendo la purificación adicional del compuesto final mediante HPLC. El Ejemplo 87 se obtuvo con un rendimiento del 43 % (38,0 mg).

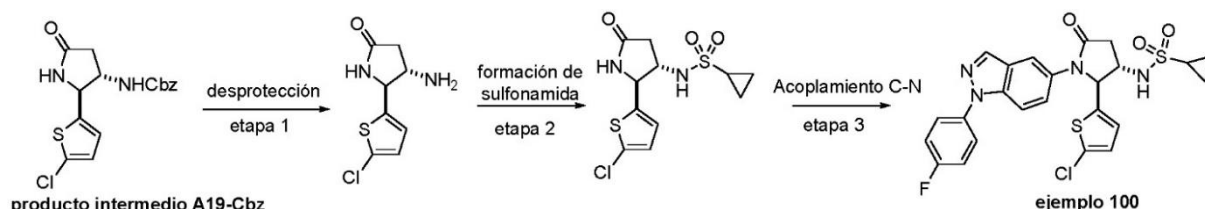
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 9,42 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,40 - 7,37 (m, 2 H), 7,35 - 7,30 (m, 1 H), 7,14 - 7,10 (m, 2 H), 7,09 - 7,05 (m, 1 H), 7,03 - 6,99 (m, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 5,27 (d, 1 H), 4,33 - 4,23 (m, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,63 (dd, 1 H), 1,78 (t, 3 H).

Ejemplo 89: N-(trans-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-etilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida

Etapa 1: El yoduro de sodio (304,5 mg, 2,032 mmol, 6,0 eq) se pesó en un vial de microondas, se añadió una barra de agitación, el vial se selló y se realizó una aspersión con nitrógeno. A continuación, se añadió éster bencílico del ácido *trans*-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-5-oxo-2-etil-pirrolidin-3-il}-carbámico (160,0 mg, 0,339 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (8,0 ml), seguido de la adición de TMSCl (0,17 ml, 1,354 mmol, 4,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió etanol (9,6 ml) y la mezcla resultante se purificó usando una resina de intercambio catiónico para obtener 170 mg de N-*trans*-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-etilpirrolidin-3-il)amina cruda.

Etapa 2: El ácido 2,2-difluoropropanoico (39,0 mg, 0,355 mmol, 1,5 eq) se pesó en un vial, se añadió una barra de agitación, el vial se selló y se realizó una purga con nitrógeno. A continuación, se añadió DCM (2,3 ml), seguido de la adición de T3P (≥ 50 % en peso en acetato de etilo, 0,28 ml, 2,0 eq) y trietilamina (0,13 ml, 0,946 mmol, 4,0 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió N-*trans*-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-etilpirrolidin-3-il)amina (80 mg de los 170 mg obtenidos en la etapa 1) en DCM (2,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió una solución de NaHCO₃ saturada y más DCM, y la mezcla se filtró a través de una frita hidrofóbica. A continuación, las capas orgánicas se evaporaron bajo presión reducida y el material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice para obtener 45,0 mg de N-(*trans*-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-etilpirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ : 9,33 (d, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 - 7,77 (m, 3 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,44 (t, 2 H), 4,37 - 4,28 (m, 1 H), 4,15 (dd, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,52 - 2,44 (m, 1 H), 1,80 (t, 3 H), 1,66 - 1,54 (m, 1 H), 1,55 - 1,42 (m, 1 H), 0,83 (t, 3 H)

Ejemplo 100: N-(trans-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(5-clorotiofen-2-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida

Etapa 1: Una solución de (*trans*-2-(5-clorotiofen-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (1,7 g, 4,845 mmol, 1,0 eq) en TFA (15 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de completar la reacción (monitoreada mediante TLC, con un 5 % de metanol en DCM, R_f = 0,1), el TFA se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en un 10 % de DCM en MeOH (150 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 75 ml) y salmuera (50 ml). A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; con el 3 al 5 % de MeOH en DCM) para obtener *trans*-4-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)pirrolidin-2-ona (0,75 g, 71 %) como un líquido gomoso.

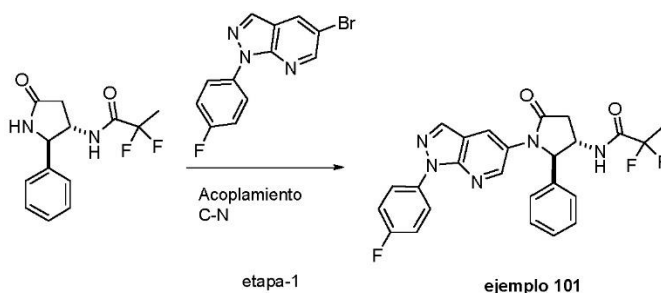
Etapa 2: A una solución agitada de *trans*-4-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)pirrolidin-2-ona (220 mg, 1,015 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml), DIPEA (0,3 ml, 1,522 mmol, 1,5 eq), se añadió cloruro de sulfonilo ciclopropano (214 mg, 1,522 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completar la reacción (monitoreada mediante TLC, sistema de TLC con un 5 % de metanol en DCM, R_f 0,3), el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener un residuo, el cual se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y concentrado para obtener un residuo. Este residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; del 2 al 4 % de MeOH-DCM;) para obtener N-(*trans*-2-(5-clorotiofen-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (300 mg, 92 %).

Etapa 3: Una solución agitada de N-(*trans*-2-(5-clorotiofen-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (150 mg, 0,467 mmol, 1,0 eq), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (205 mg, 0,607 mmol, 1,3 eq) y K₃PO₄ (198 mg, 0,935 mmol,

2,0 eq) en 1,4-dioxano (25 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (26,6 mg, 0,187 mmol, 0,4 eq) y CuI (17,8 mg, 0,0935 mmol, 0,2 eq) y la reacción se agitó durante 16 h a 90 °C en un tubo sellado. Después de completar la reacción (monitorizada mediante TLC, sistema de TLC, con un 5 % de metanol en DCM, R_f-0,4), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante HPLC para obtener N-*trans*-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-(5-clorotiofen-2-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanosulfonamida (47,5 mg, 17 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,86 (bs, 1 H), 7,79-7,74 (m, 3 H), 7,56-7,53 (m, 1 H), 7,43-7,39 (m, 2 H), 7,03 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 5,48 (d, 1 H), 4,07-4,05 (m, 1 H), 3,20-3,14 (m, 1 H), 2,67-2,58 (m, 2 H), 0,99-0,85 (m, 4 H).

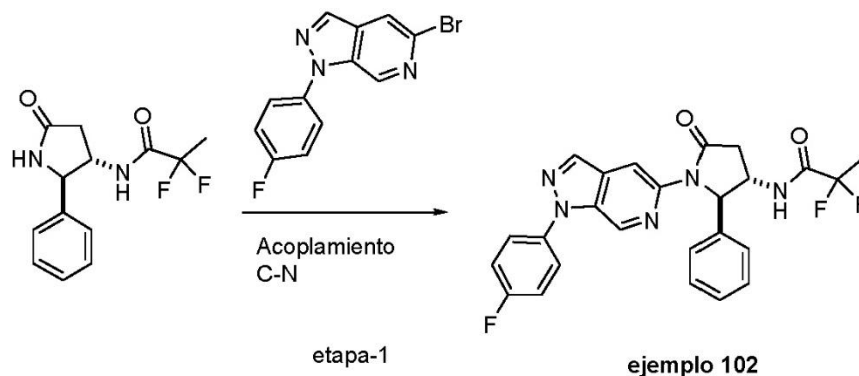
Ejemplo 101: N-(*trans*-2-fenil-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Etapas 1: El ejemplo 101 se preparó en analogía con el **ejemplo 102**, usando 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en lugar de 5-bromo-1-(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-c]piridina. Rendimiento: 46 %.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ: 9,48 (d, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,43 - 8,35 (m, 2 H), 8,24 - 8,15 (m, 2 H), 7,42 - 7,36 (m, 4 H), 7,32 (dd, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 5,38 (d, 1 H), 4,38 (tt, 1 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,68 (dd, 1 H), 1,79 (t, 3 H).

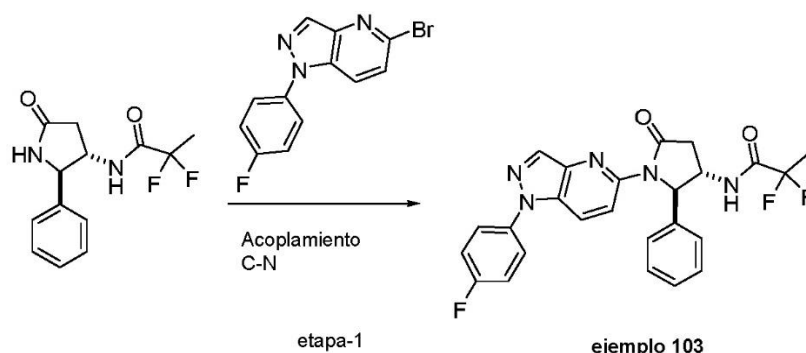
Ejemplo 102: N-(*trans*-2-fenil-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida



Etapas 1: Se pesó la 5-bromo-1-(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-c]piridina (65,3 mg, 0,224 mmol, 1,2 eq), el yoduro de sodio (55,9 mg, 0,373 mmol, 2,0 eq), el yoduro de cobre (7,1 mg, 0,037 mmol, 0,2 eq), la *trans*-2,2-difluoro-N-(5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il)propanamida (50,0 mg, 0,186 mmol, 1,0 eq) y el fosfato de potasio (79,1 mg, 0,373 mmol, 2,0 eq) en un vial, se añadió una barra de agitación, el vial se selló y se purgó con nitrógeno. A continuación, se añadió 1,4-dioxano (1,0 ml) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,012 ml, 0,075 mmol, 0,4 eq), y la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. A continuación, la mezcla se filtró a través de una frita hidrofóbica y se eliminó el solvente. A continuación, el compuesto crudo se purificó mediante MPLC y HPLC para obtener 13,3 mg (15 %) del ejemplo 102.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ: 9,57 (d, 1 H), 8,97 (d, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 7,89 - 7,79 (m, 2 H), 7,42 - 7,36 (m, 2 H), 7,33 - 7,29 (m, 4 H), 7,22 (td, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 3,16 (dd, 1 H), 2,69 (dd, 1 H), 1,80 (t, 3 H).

Ejemplo 103: N-(*trans*-2-fenil-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il)-2,2-difluoropropanamida

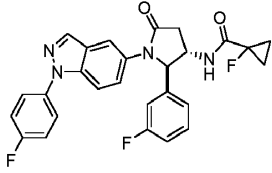
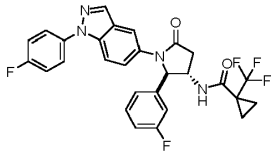
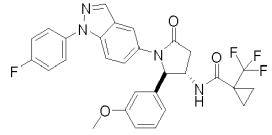
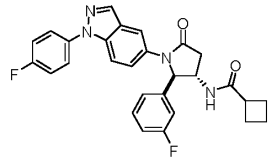
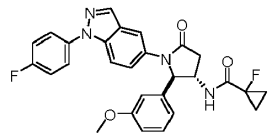
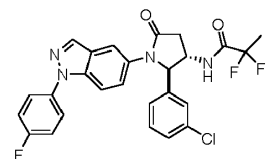
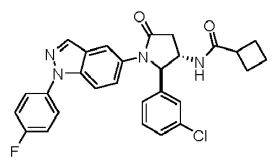
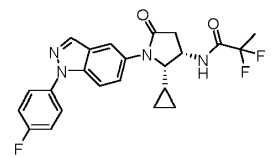


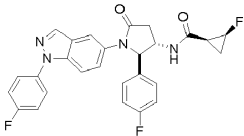
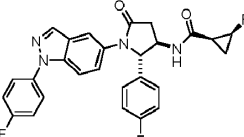
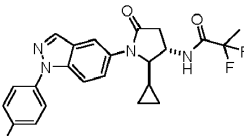
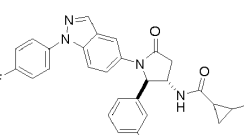
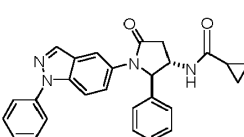
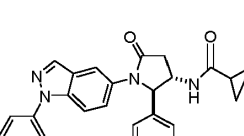
Etapa 1: El ejemplo 103 se preparó en analogía con el **ejemplo 102**, usando 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en lugar de 5-bromo-1-(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-c]piridina. Rendimiento: 61 %.

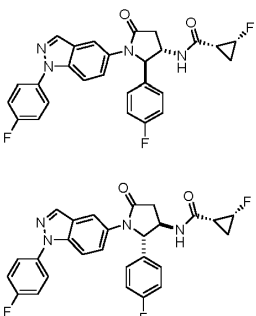
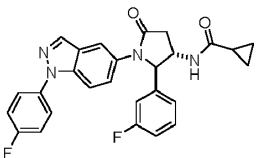
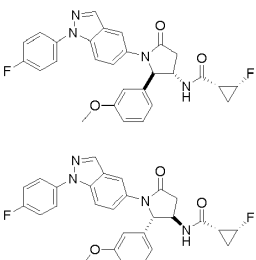
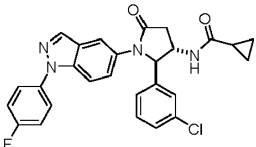
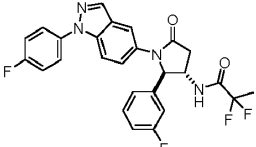
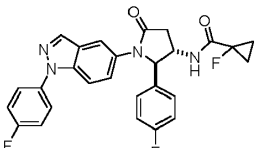
RMN H¹ (DMSO-*d*₆) δ: 9,59 (d, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,39 - 8,31 (m, 2 H), 7,84 - 7,75 (m, 2 H), 7,43 (dd, 2 H), 7,36 - 7,29 (m, 4 H), 7,27 - 7,20 (m, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 4,26 (ddd, 1 H), 3,19 (dd, 1 H), 2,68 (dd, 1 H), 1,80 (t, 3 H).

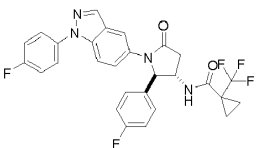
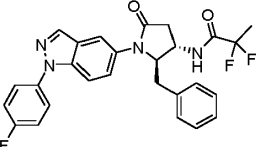
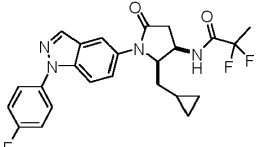
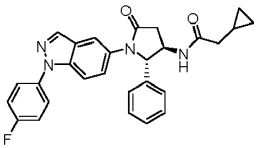
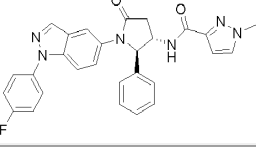
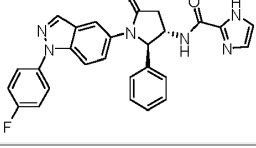
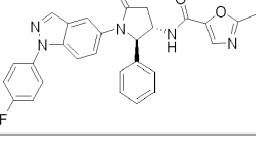
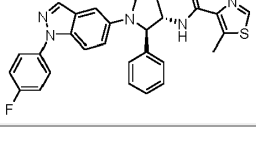
Los ejemplos en la Tabla 2 se sintetizaron en analogía con el Ejemplo 1 antes descrito, usando ácido carboxílico, cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo.

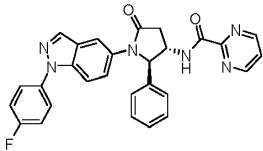
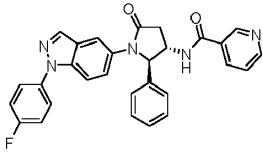
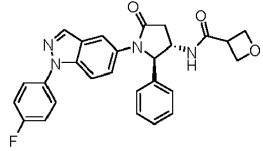
Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H ¹
3	INT D2		35	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,48 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,42 - 7,34 (m, 4 H), 7,32 (t, 2 H), 7,26 - 7,22 (m, 1 H), 5,32 (d, 1 H), 4,34 - 4,25 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,64 (dd, 1 H), 1,79 (t, 3 H)
7	INT D3		28	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,47 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,91 - 7,86 (m, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,73 - 7,71 (m, 1 H), 7,67 - 7,64 (m, 1 H), 7,40 (tt, 2 H), 7,23 (tt, 1 H), 6,91 (dt, 2 H), 6,82 - 6,79 (m, 1 H), 5,30 (d, 1 H), 4,33 - 4,26 (m, 1 H), 3,70 (d, 3 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,64 (dd, 1 H), 1,79 (t, 3 H)
8	INT D2		39	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,90 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,77 - 7,68 (m, 4 H), 7,43 - 7,35 (m, 4 H), 7,33 (t, 2 H), 7,24 (td, 1 H), 5,27 (d, 1 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,07 (ddd, 1 H), 2,47 (dd, 1 H), 1,65 - 1,57 (m, 1 H), 0,80 - 0,67 (m, 4 H)
11	INT D4		78	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,46 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,45 - 7,36 (m, 4 H), 7,14 (t, 2 H), 5,33 (d, 1 H), 4,35 - 4,27 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,66 (dd, 1 H), 1,79 (t, 3 H)
14	INT D5		98	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,21- 9,13 (m, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 2 H), 7,73 - 7,68 (m, 1 H), 7,68 - 7,56 (m, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 2 H), 7,34 (td, 1 H), 7,28 - 7,13 (m, 2 H), 7,13 - 6,99 (m, 1 H), 5,38 (d, 1 H), 4,43 - 4,32 (m, 1 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,69 (dd, 1 H), 1,37 - 1,30 (m, 2 H), 1,30 - 1,13 (m, 2 H)

Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H ¹
				
15	INT D5		50	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,50 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,76 - 7,69 (m, 3 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,41 - 7,37 (m, 2 H), 7,36 - 7,28 (m, 1 H), 7,23 - 7,14 (m, 2 H), 7,08 - 6,99 (m, 1 H), 5,27 (d, 1 H), 4,38 - 4,19 (m, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,63 - 2,55 (m, 1 H), 1,42 - 1,31 (m, 2 H), 1,32 - 1,22 (m, 2 H)
17	INT D3		57	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,48 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,40 (t, 2 H), 7,23 (t, 1 H), 6,92 - 6,87 (m, 2 H), 6,79 (d, 1 H), 5,23 (d, 1 H), 4,30 - 4,21 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,56 (dd, 1 H), 1,49 - 1,36 (m, 2 H), 1,34 - 1,19 (m, 2 H)
19	INT D5		100	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,45 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,79 - 7,64 (m, 4 H), 7,43 - 7,33 (m, 3 H), 7,21 (dd, 2 H), 7,10 - 7,03 (m, 1 H), 5,27 (d, 1 H), 4,20 - 4,13 (m, 1 H), 3,12 - 3,02 (m, 2 H), 2,47 (dd, 1 H), 2,22 - 2,11 (m, 2 H), 2,07 - 2,02 (m, 2 H), 1,95 - 1,87 (m, 1 H), 1,83 - 1,75 (m, 1 H)
23	INT D3		100	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,15 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,73 - 7,69 (m, 2 H), 7,68 - 7,61 (m, 2 H), 7,34 (t, 2 H), 7,19 (t, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 2 H), 6,76 (dd, 1 H), 5,33 (d, 1 H), 4,41 - 4,33 (m, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,66 (dd, 1 H), 1,33 - 1,26 (m, 2 H), 1,23 - 1,17 (m, 2 H)
31	INT D6		42	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,32 (d, 1 H), 7,93 - 7,86 (m, 1 H), 7,80 - 7,69 (m, 3 H), 7,66 - 7,63 (m, 1 H), 7,47 - 7,46 (m, 1 H), 7,40 (t, 2 H), 7,37 - 7,27 (m, 4 H), 5,35 (d, 1 H), 4,36 - 4,28 (m, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,67 (dd, 1 H), 1,80 (t, 3 H)
32	INT D6		69	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,45 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,78 - 7,70 (m, 3 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,45 - 7,35 (m, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,33 - 7,27 (m, 2 H), 5,26 (d, 1 H), 4,18 - 4,14 (m, 1 H), 3,11 - 3,02 (m, 2 H), 2,48 (dd, 1 H), 2,23 - 2,11 (m, 2 H), 2,11 - 2,02 (m, 2 H), 1,96 - 1,87 (m, 1 H), 1,83 - 1,74 (m, 1 H)
36	INT D7		74	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,19 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,84 - 7,75 (m, 3 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,44 (t, 2 H), 4,82 (p, 1 H), 3,63 (dd, 1 H), 2,84 - 2,70 (m, 2 H), 1,80 (t, 3 H), 0,92 - 0,80 (m, 1 H), 0,38 - 0,24 (m, 1 H), 0,22 - 0,15 (m, 1 H), 0,02 - - 0,07 (m, 1 H), -0,24 (dt, 1 H)

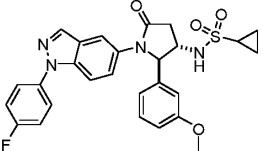
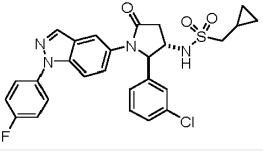
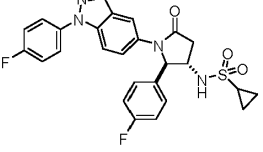
Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H ¹
45	INT D4		84	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,94 (dd, 1 H), 8,30 (dd, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,72 - 7,70 (m, 1 H), 7,63 (ddd, 1 H), 7,43 - 7,37 (m, 4 H), 7,14 (td, 2 H), 5,26 (dd, 1 H), 4,98 - 4,70 (m, 1 H), 4,22 - 4,16 (m, 1 H), 3,18 - 3,00 (m, 1 H), 2,61 - 2,41 (m, 1 H), 1,98 - 1,70 (m, 1 H), 1,62 - 1,54 (m, 1 H), 1,11 - 0,99 (m, 1 H)
46	INT D3		38	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,08 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,94 - 7,89 (m, 1 H), 7,79 - 7,67 (m, 4 H), 7,44 - 7,36 (m, 2 H), 7,24 (t, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 2 H), 6,83 - 6,76 (m, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 4,92 - 4,73 (m, 1 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,48 (dd, 1 H), 2,17 - 2,10 (m, 1 H), 1,47 - 1,37 (m, 1 H), 1,22 - 1,15 (m, 1 H)
48	INT D7		61	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,26 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 3 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,45 (t, 2 H), 4,43 - 4,14 (m, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 3,03 (dd, 1 H), 2,47 (dd, 1 H), 1,80 (t, 3 H), 1,11 - 0,94 (m, 1 H), 0,40 - 0,34 (m, 1 H), 0,31 - 0,18 (m, 2 H), -0,01 - -0,09 (m, 1 H)
52	INT D5		80	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,82 (t, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,80 - 7,65 (m, 4 H), 7,43 - 7,31 (m, 3 H), 7,25 - 7,17 (m, 2 H), 7,11 - 7,03 (m, 1 H), 5,39 - 5,17 (m, 1 H), 4,28 - 4,01 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,49 - 2,43 (m, 1 H), 1,38 - 1,31 (m, 1 H), 1,26-1,11 (m, 1 H), 1,09 - 1,03 (m, 3 H), 0,99 - 0,90 (m, 1 H), 0,60 - 0,52 (m, 1 H)
54	INT D4		71	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,88 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,79 - 7,69 (m, 3 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,44 - 7,36 (m, 4 H), 7,14 (t, 2 H), 5,27 (d, 1 H), 4,20 - 4,13 (m, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,51 - 2,44 (m, 1 H), 1,65 - 1,57 (m, 1 H), 0,79 - 0,68 (m, 4 H)
55	INT D3		84	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,88 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,95 - 7,89 (m, 1 H), 7,78 - 7,69 (m, 4 H), 7,44 - 7,36 (m, 2 H), 7,29 - 7,20 (m, 1 H), 6,94 - 6,89 (m, 2 H), 6,82 - 6,80 (m, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 4,19 - 4,13 (m, 1 H), 3,70 (d, 3 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,46 (dd, 1 H), 1,67 - 1,57 (m, 1 H), 0,80 - 0,68 (m, 4 H)
56	INT D4		89	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,94 (dd, 1 H), 8,31 (dd, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 3 H), 7,63 (ddd, 1 H), 7,46 - 7,30 (m, 4 H), 7,14 (td, 2 H), 5,26 (dd, 1 H), 4,84 (dtd, 1 H), 4,22 - 4,16 (m, 1 H), 3,12 - 3,06 (m, 1 H), 2,48 (t, 1 H), 1,87 - 1,80 (m, 1 H), 1,62 - 1,53 (m, 1 H), 1,10 - 1,04 (m, 1 H)

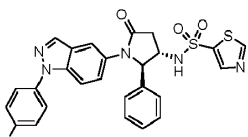
Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H ¹
				
61	INT D5		72	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,90 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,78 - 7,65 (m, 4 H), 7,43 - 7,29 (m, 3 H), 7,25 - 7,17 (m, 2 H), 7,09 - 7,02 (m, 1 H), 5,29 (d, 1 H), 4,22 - 4,16 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,53 - 2,46 (m, 1 H), 1,66 - 1,56 (m, 1 H), 0,80 - 0,66 (m, 4 H)
63	INT D3		53	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,94 (dd, 1 H), 8,32 (dd, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 7,77 - 7,63 (m, 4 H), 7,43 - 7,38 (m, 2 H), 7,24 (t, 1 H), 6,93 - 6,87 (m, 2 H), 6,81 (ddd, 1 H), 5,24 (dd, 1 H), 4,93 - 4,74 (m, 1 H), 4,25 - 4,10 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,11 - 3,05 (m, 1 H), 2,47 (dt, 1 H), 1,87 - 1,80 (m, 1 H), 1,63 - 1,54 (m, 1 H), 1,11 - 1,03 (m, 1 H)
67	INT D6		59	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,90 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,79 - 7,71 (m, 3 H), 7,72 - 7,67 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,44 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,32 (m, 1 H), 7,33 - 7,28 (m, 2 H), 5,28 (d, 1 H), 4,21 - 4,14 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,51-2,45 (m, 1 H), 1,65 - 1,57 (m, 1 H), 0,80 - 0,69 (m, 4 H)
68	INT D5		93	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,48 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,78 - 7,66 (m, 3 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,44 - 7,27 (m, 3 H), 7,26 - 7,16 (m, 2 H), 7,16 - 7,09 (m, 2 H), 7,05 (td, 1 H), 5,35 (d, 1 H), 4,38 - 4,29 (m, 1 H), 3,12 (dd, 1 H), 2,66 (ddd, 1 H), 1,78 (t, 3 H)
70	INT D4		82	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,15 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,45 - 7,37 (m, 4 H), 7,16 - 7,09 (m, 2 H), 5,37 (d, 1 H), 4,41 - 4,30 (m, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,69 (dd, 1 H), 1,39 - 1,24 (m, 2 H), 1,26 - 1,14 (m, 2 H)
71	INT D4		44	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,47 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,43 - 7,36 (m, 4 H), 7,13 (td, 2 H), 5,25 (d, 1 H), 4,30 - 4,22 (m, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,58 (dd, 1 H)

Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H ¹
				H), 1,40 (d, 2 H), 1,30 - 1,22 (m, 2 H)
88	INT D8		46	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,22 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,11 - 8,04 (m, 1 H), 7,91 - 7,78 (m, 3 H), 7,78 - 7,70 (m, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 2 H), 7,31 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,17 (m, 1 H), 7,17 - 7,11 (m, 2 H), 4,67 - 4,59 (m, 1 H), 4,35 - 4,26 (m, 1 H), 2,95 - 2,81 (m, 2 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 2,34 - 2,24 (m, 1 H), 1,69 (t, J = 19,5 Hz, 3 H).
90	INT D9		46	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,25 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,90 (dd, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 3 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,46 - 7,40 (m, 2 H), 4,90 - 4,76 (m, 1 H), 4,58 (ddd, 1 H), 2,82 (dd, 1 H), 2,66 (dd, 1 H), 1,80 (t, 3 H), 1,53 (ddd, 1 H), 1,09 (ddd, 1 H), 0,48 (dtt, 1 H), 0,36 - 0,18 (m, 2 H), -0,09 - -0,20 (m, 2 H).
91	INT D2-ent1		86	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,56 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,76 - 7,69 (m, 3 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,43 - 7,28 (m, 6 H), 7,27 - 7,20 (m, 1 H), 5,26 (d, 1 H), 4,16 (tt, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,46 (dd, 1 H), 2,12 - 2,03 (m, 3 H), 1,00 (tt, 1 H), 0,45 (ddt, 2 H), 0,15 (dt, 2 H).
92	INT D2-ent2		67	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,89 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,69 (dt, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,43 - 7,35 (m, 4 H), 7,30 (t, 2 H), 7,25 - 7,18 (m, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 5,42 (d, 1 H), 4,47 (ddt, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,73 (dd, 1 H).
93	INT D2-ent2		24	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,21 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,43 - 7,36 (m, 4 H), 7,31 - 7,27 (m, 3 H), 7,23 - 7,18 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,50 (tt, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,77 (dd, 1 H).
94	INT D2-ent2		27	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,27 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,78 - 7,66 (m, 5 H), 7,44 - 7,37 (m, 4 H), 7,36 - 7,30 (m, 2 H), 7,27 - 7,21 (m, 1 H), 5,40 (d, 1 H), 4,43 - 4,36 (m, 1 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,65 (dd, 1 H), 2,50 (s, 3 H).
95	INT D2-ent2		54	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,07 (s, 1 H), 9,03 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,78 - 7,64 (m, 4 H), 7,44 - 7,37 (m, 4 H), 7,34 (t, 2 H), 7,24 (t, 1 H), 5,41 (d, 1 H), 4,40 (dt, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,66 (dd, 1 H), 2,62 (s, 3 H).

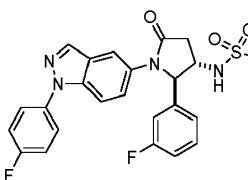
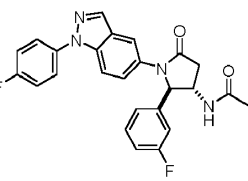
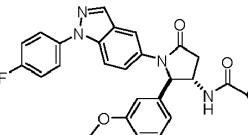
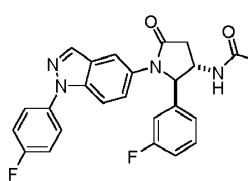
Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H 1
96	INT D2-ent2		53	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,68 (d, 1 H), 8,99 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,77 - 7,67 (m, 4 H), 7,66 - 7,61 (m, 1 H), 7,43 - 7,35 (m, 4 H), 7,31 (t, 2 H), 7,25 - 7,19 (m, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 4,54 (tt, 4,6 Hz, 1 H), 3,17 - 3,10 (m, 1 H), 2,82 - 2,75 (m, 1 H).
97	INT D2-ent2		44	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,39 (d, 1 H), 9,10 (dd, 1 H), 8,74 (dd, 1 H), 8,32 - 8,25 (m, 2 H), 7,94 (t, 1 H), 7,77 - 7,70 (m, 4 H), 7,55 (ddd, 1 H), 7,46 - 7,32 (m, 6 H), 7,26 (td, 1 H), 5,46 (d, 1 H), 4,44 (ddd, 1 H), 3,19 (dd, 1 H), 2,69 (dd, 1 H).
98	INT D2-ent2		75	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,73 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 4 H), 7,34 (t, 2 H), 7,27 - 7,22 (m, 1 H), 5,29 (d, 1 H), 4,75 - 4,60 (m, 4 H), 4,19 (tt, 1 H), 3,89 - 3,74 (m, 1 H), 3,12 - 3,06 (m, 1 H), 2,45 (dd, 1 H).

Los ejemplos en la Tabla 3 se sintetizaron en analogía con el Ejemplo 9 antes descrito, usando ácido carboxílico, cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo.

Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H 1
10	INT D3		42	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,32 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,40 (t, 2 H), 7,24 (t, 1 H), 6,95 - 6,90 (m, 2 H), 6,84 - 6,79 (m, 1 H), 5,29 (d, 1 H), 4,00 - 3,93 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,60 (dd, 1 H), 2,53 - 2,47 (m, 1 H), 0,98 - 0,88 (m, 2 H), 0,88 - 0,81 (m, 2 H)
37	INT D6		55	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,32 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,79 - 7,70 (m, 3 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,44 - 7,28 (m, 5 H), 5,34 (d, 1 H), 4,02 - 3,97 (m, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,91 (d, 2 H), 2,59 (dd, 1 H), 0,98 - 0,89 (m, 1 H), 0,57 - 0,48 (m, 2 H), 0,31 - 0,23 (m, 2 H)
51	INT D4		80	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,78 - 7,67 (m, 3 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,46 - 7,36 (m, 4 H), 7,14 (t, 2 H), 5,30 (d, 1 H), 4,01 - 3,93 (m, 1 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,63 (dd, 1 H), 2,51 - 2,45 (m, 1 H), 0,98 - 0,88 (m, 2 H), 0,88 - 0,79 (m, 2 H)
99	INT D2-ent2		35	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,35 (t, 1 H), 8,30 (t, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,76 - 7,66 (m, 3 H), 7,53 (dt, 1 H), 7,43 - 7,35 (m, 2 H), 7,30 - 7,18 (m, 6 H), 5,27 (d, 1 H), 3,90 - 3,84 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,45 - 2,38 (m, 1 H)

Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H ¹
				

Los ejemplos en la Tabla 4 se sintetizaron en analogía con el Ejemplo 13 antes descrito, usando ácido carboxílico, cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo.

Ej. #	Producto intermedio (INT)	Estructura	Rendimiento (%)	RMN H ¹
16	INT D5		21	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,78 - 7,66 (m, 3 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,43 - 7,29 (m, 3 H), 7,24 - 7,18 (m, 2 H), 7,10 - 7,01 (m, 1 H), 5,32 (d, 1 H), 4,02 - 3,96 (m, 1 H), 3,14 (dd, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,58 (dd, 1 H)
18	INT D5		100	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (d, 1 H), 8,19 - 8,13 (m, 1 H), 7,89 (t, 1 H), 7,79 - 7,63 (m, 4 H), 7,44 - 7,31 (m, 3 H), 7,25 - 7,16 (m, 2 H), 7,09 - 7,01 (m, 1 H), 5,31 - 5,26 (m, 1 H), 4,28 - 4,20 (m, 1 H), 3,05 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,59 (m, 1 H), 1,32 (d, 3 H), 1,07 - 0,96 (m, 2 H), 0,59 - 0,54 (m, 2 H)
22	INT D3		23	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 7,44 - 7,37 (m, 2 H), 7,22 (t, 1 H), 6,93 - 6,87 (m, 2 H), 6,79 (ddd, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 4,24 - 4,19 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,59 (dd, 1 H), 1,31 (s, 3 H), 1,04 - 0,97 (m, 2 H), 0,60 - 0,54 (m, 2 H)
66	INT D5		39	RMN H ¹ (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,69 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,79 - 7,68 (m, 3 H), 7,66 (dd, 1 H), 7,43 - 7,29 (m, 3 H), 7,25 - 7,16 (m, 2 H), 7,09 - 7,02 (m, 1 H), 5,29 (d, 1 H), 4,20 - 4,13 (m, 1 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,45 (dd, 1 H), 1,90 (s, 3 H)

5

Agonista de GRE

La línea celular reportera CHO-Gal4/GR consistía en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) (*Leibniz Institute DSMZ* - German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH: ACC-110) que contenía un gen de luciferasa de luciérnaga bajo el control del dominio de unión al ligando GR fusionado con el dominio de unión al ADN (DBD) de GAL4 (GAL4 DBD-GR) integrado de manera estable en las células CHO. Esta línea celular se estableció mediante transfección estable de células CHO con un constructo reportero de GAL4-UAS-Luciferasa. En una etapa posterior, se transfectó el dominio de unión por ligandos del RG clonado en pIRES2-EGFP-GAL4 que contiene el dominio de unión de ADN de GAL4 de pFA-AT2. Este constructo de fusión activó la expresión de luciferasa luciérnaga bajo el control de una secuencia de activación aguas arriba (UAS) de GAL4 multimerizado. La señal de la luminiscencia emitida se registró con el FLIPR^{TETRA}. Esto permitió la detección específica de la activación del RG inducida por ligandos y, por lo tanto, la identificación de compuestos con propiedades agonistas. El reportero de GAL4/UAS se mezcló previamente con un vector que expresaba constitutivamente la luciferasa de Renilla, que sirvió como control

positivo interno para la eficiencia de la transfección.

El medio de cultivo completo para el ensayo fue:

- 5 -DMEM F-12 (1:1) MEZCLA (cat. de LONZA No.: BE04-687F/U1) 500 ml
- 5 ml de 100 mM de piruvato de sodio (cat. de LONZA No. BE12-115E)
- 25 ml de un 7,5 % de bicarbonato de sodio (cat. de LONZA No. BE17-613E)
- 10 - 6,5 ml de 1 M de Hepes (cat. de LONZA No. BE17-737E)
- 5 ml de 100X de penicilina/estreptomicina (cat. de LONZA No. DE17-602E)
- 15 - 50 ml de suero bovino fetal (cat. de Euroclone No. ECS 0180L)
- 0,25 ml de 10 mg/ml de puromicina (cat. de InvivoGen: ant-pr-1)
- 0,5 ml de 100 mg/ml de Zeocin (cat. de InvivoGen: ant-zn-1)
- 20

Las células CHO-Gal4/RG criopreservadas se suspendieron en un medio completo y 5000 células/25 µl/pocillo se sembraron en los pocillos de las placas de ensayo de poliestireno de 384 pocillos (Thermo Scientific, cat. No. 4332) y se cultivaron a 37 °C, con un 5 % de CO₂ y un 95 % de humedad. Después de 24 horas, el medio de crecimiento se eliminó cuidadosamente y se reemplazó con 30 µl de Opti-MEM (GIBCO, cat. No. 31985062) como tampón de ensayo. Para probar los compuestos, se generó una curva de dilución de compuestos de medio logaritmo de 8 puntos en DMSO al 100 % a partir de un stock de 2 mM y, a continuación, se diluyeron los compuestos en una relación de 1:50 en Opti-MEM. A continuación, se añadieron 10 µl de compuestos a los pocillos que contenían 30 µl de Opti-MEM, lo que dio como resultado un intervalo de concentración de ensayo final de 10 µM a 0,003 µM en DMSO al 0,5 %. Los compuestos se probaron en 8 concentraciones en puntos de datos cuádruplicados. Las células se incubaron durante 6 horas con compuestos y beclometasona (Sigma, cat. No. Y0000351) como compuesto de control a 37 °C, con un 5 % de CO₂ y un 95 % de humedad en un volumen total de 40 µl. Por último, las células se lisaron con 20 µl de una solución de Tritón/Luciferina y la señal de la luminiscencia emitida se registró en el FLIPR^{TETRA} durante 2 minutos.

La eficacia relativa de un compuesto (% de efecto) se calculó en base al efecto total de la beclometasona agonista:

- 35 - $\% \text{eficacia} = ((\text{compuesto} - \text{mín})/(\text{máx} - \text{mín})) \times 100$
- [mín=Opti-MEM solamente, máx=beclometasona]

Para calcular el valor de EC₅₀, máx., mín. y el factor de pendiente para cada compuesto, se proporcionó una curva de respuesta de concentración graficando el % de efecto contra la concentración del compuesto, usando una ecuación logística de 4 parámetros.

$$y = A + (B-A)/(1+((10C)/x)^D)$$

- 45 - [A = mín y, B = máx y, C = logEC₅₀, D = pendiente]

Antagonista de GRE

La línea celular reportera CHO-Gal4/GR consistía en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) (*Leibniz Institute DSMZ - German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH*: ACC-110) que contenía un gen de luciferasa de luciérnaga bajo el control del dominio de unión al ligando GR fusionado con el dominio de unión al ADN (DBD) de GAL4 (GAL4 DBD-GR) integrado de manera estable en las células CHO. Esta línea celular se estableció mediante transfección estable de células CHO con un constructo reportero de GAL4-UAS-Luciferasa. En una etapa posterior, se transfectó el dominio de unión por ligandos del RG clonado en pIRES2-EGFP-GAL4 que contiene el dominio de unión de ADN de GAL4 de pFA-AT2. Este constructo de fusión activó la expresión de luciferasa luciérnaga bajo el control de una secuencia de activación aguas arriba (UAS) de GAL4 multimerizado. La señal de la luminiscencia emitida se registró con el FLIPR^{TETRA}. Esto permitió la detección específica de las propiedades antagonistas de los compuestos midiendo la inhibición inducida por ligandos de RG activado por beclometasona. El reportero de GAL4/UAS se mezcló previamente con un vector que expresaba constitutivamente la luciferasa de Renilla, que sirvió como control positivo interno para la eficiencia de la transfección.

El medio de cultivo completo para el ensayo fue:

- 65 - DMEM F-12 (1:1) MEZCLA (cat. de LONZA No.: BE04-687F/U1) 500ml

- 5 ml de 100 mM de piruvato de sodio (cat. de LONZA No.: BE12-115E)
- 25 ml de un 7,5 % de bicarbonato de sodio (cat. de LONZA No. BE17-613E)
- 6,5 ml de 1 M de Hepes (cat. de LONZA. No.: BE17-737E)
- 5 ml de 100X penicilina/estreptomicina (cat. de LONZA No. DE17-602E)
- 50 ml de suero bovino fetal (cat. De Euroclone No. ECS 0180L)
- 0,25 ml de 10 mg/ml de puromicina (cat. de InvivoGen : ant-pr-1)
- 0,5 ml de 100 mg/ml de Zeocin (cat. de InvivoGen : ant-zn-1)

Las células CHO-Gal4/RG criopreservadas se suspendieron en un medio completo y 5000 células/25 µl/pocillo se sembraron en los pocillos de las placas de ensayo de poliestireno de 384 pocillos (Thermo Scientific, cat. No. 4332) y se cultivaron a 37 °C, con un 5 % de CO₂ y un 95 % de humedad. Después de 24 horas, el medio de crecimiento se eliminó cuidadosamente y se reemplazó con 20 µl de Opti-MEM (cat. de GIBCO No. 31985062) como tampón del ensayo. Para probar los compuestos, se generó una curva de dilución de compuesto de medio logaritmo de 8 puntos en DMSO al 100 % a partir de un stock de 2 mM y, a continuación, se diluyeron los compuestos en una relación de 1:50 en Opti-MEM. Para probar los compuestos en el modo antagonista, se añadieron 10 µl de compuestos a los pocillos que contenían 20 µl de Opti-MEM y se incubaron durante 10 min. Después de esta preincubación, se agregaron 10 µl de la beclometasona agonista de referencia (Sigma, cat. No. Y0000351) a un CE50 de 2,5 nM, lo que resultó en un intervalo de concentración de ensayo final de 10 µM a 0,003 µM en DMSO al 0,5 % en un volumen total de 40 µl. Los compuestos se probaron en 8 concentraciones en puntos de datos cuadruplicados. Las células se incubaron durante 6 horas con compuestos y mifepristona como compuesto de control (cat. de Sigma No. M8046) at 37 °C, con un 5 % de CO₂ y un 95 % de humedad. Por último, las células se lisaron con 20 µl de una solución de Tritón/Luciferina y la señal de la luminiscencia emitida se registró en el FLIPR^{TETRA} durante 2 minutos.

La eficacia relativa de un compuesto (% de efecto) se calculó en base al efecto total de la mifepristona antagonista:

$$\% \text{Eficacia} = ((\text{compuesto} - \text{mín}) / (\text{máx} - \text{mín})) \times 100$$

- [mín=Opti-MEM solamente, máx=mifepristona]

Para calcular el valor de IC₅₀, máx., mín. y el factor de pendiente para cada compuesto, se proporcionó una curva de respuesta de concentración graficando el % de efecto contra la concentración del compuesto, usando una ecuación logística de 4 parámetros.

$$y = A + (B-A) / (1 + ((10C)/x)^D)$$

- [A = mín y, B = máx y, C = logIC₅₀, D = pendiente]

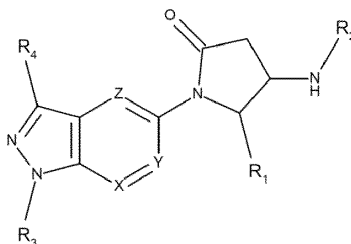
Tabla 5:

Compuesto No.	IC50 o EC50 A < 100 nM, B = 100 nM-1 µM, C = 1 µM-15 µM	Compuesto No.	IC50 o EC50 A < 100 nM, B = 100 nM-1 µM, C = 1 µM-15 µM	Compuesto No.	IC50 o EC50 A < 100 nM, B = 100 nM-1 µM, C = 1 µM-15 µM
1	A	32	A	76	B
2	A	34	A	77	C
4	A	36	B	78	C
5	A	37	B	79	A
7	A	38	B	80	A
8	A	39	B	81	A
9	B	42	C	82	B
10	B	43	C	85	B
12	A	44	C	86	A

Compuesto No.	IC50 o EC50 A < 100 nM, B = 100 nM-1 µM, C = 1 µM-15 µM	Compuesto No.	IC50 o EC50 A < 100 nM, B = 100 nM-1 µM, C = 1 µM-15 µM	Compuesto No.	IC50 o EC50 A < 100 nM, B = 100 nM-1 µM, C = 1 µM-15 µM
13	A	45	A	87	B
14	A	46	A	88	A
15	A	47	B	89	A
16	A	48	B	90	C
17	A	49	B	91	C
18	A	51	A	92	A
19	A	52	A	93	A
20	B	53	A	94	A
21	A	54	A	95	A
22	A	55	A	96	B
24	B	56	A	97	B
25	B	61	A	98	B
26	A	62	A	99	A
27	A	63	A	100	B
28	A	65	A	101	A
29	B	66	A	102	B
30	B	67	A	103	B
31	A	75	B		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula general (I)



(I)

donde

R₁ representa un -C₁₋₁₀-alquilo; un -C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -C₁₋₆-alquilen-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un heterociclo-alquilo de 3 a 7 miembros; un -C₁₋₆-alquilen-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un arilo; un -C₁₋₆-alquilen-arilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros; o un -C₁₋₆-alquilen-(heteroarilo de 5 o 6 miembros);

R₂ representa un -C(=O)-C₁₋₁₀-alquilo; un -C(=O)-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -C(=O)-C₁₋₆-alquilen-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -C(=O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un -C(=O)-C₁₋₆-alquilen-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un -C(=O)-arilo; un -C(=O)-C₁₋₆-alquilen-arilo; un -C(=O)-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₁₀-alquilo; un -S(=O)₁₋₂-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilen-C₃₋₁₀-cicloalquilo; un -S(=O)₁₋₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilen-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); un -S(=O)₁₋₂-arilo; un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilen-arilo; un -S(=O)₁₋₂-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); o un -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilen-(heteroarilo de 5 o 6 miembros);

R₃ representa un -C₁₋₁₀-alquilo; -C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C₁₋₆-alquilen-C₃₋₁₀-cicloalquilo; arilo; -C₁₋₆-alquilen-arilo; -C(=O)-C₁₋₁₀-alquilo; -C(=O)-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C(=O)-C₁₋₆-alquilen-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C(=O)-arilo; -C(=O)-C₁₋₆-alquilen-arilo; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₁₀-alquilo; -S(=O)₁₋₂-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilen-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -S(=O)₁₋₂-arilo; o -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-alquilen-arilo;

R₄ representa un -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -CH₃; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂ o ciclopropilo;

X representa un N o **CR₅**; donde **R₅** representa un -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo;

Y representa un N o **CR₆**; donde **R₆** representa un -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo;

Z representa un N o **CR₇**; donde **R₇** representa un -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-alquilo o -C₃₋₁₀-cicloalquilo;

donde -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₄-alquilo y -C₁₋₆-alquilen- en cada caso independientemente entre sí son lineales o ramificados, saturados o insaturados;

donde un -C₁₋₁₀-alquilo, -C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₆-alquilen-, -C₃₋₁₀-cicloalquilo y un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en cada caso independientemente entre sí, no están sustituidos, o están mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-alquilo; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCF₂H₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -O-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -O-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -O-(CO)-NH(C₁₋₆-alquilo); -O-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -O-S(=O)₂-NH₂; -O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-O-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-S(=O)₂OH; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -NH-S(=O)₂-NH₂; -NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-OH; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-NH₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCF₂H₂; -S-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-OH; -S(=O)₂-O-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -C₃₋₆-cicloalquilo; un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; un fenilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros; -O-C₃₋₆-cicloalquilo; -O-(un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -O-fenilo; -O-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); -C(=O)-C₃₋₆-cicloalquilo; -C(=O)-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -C(=O)-fenilo; -C(=O)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); -S(=O)₂-(C₃₋₆-cicloalquilo); -S(=O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -S(=O)₂-fenilo o -S(=O)₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros);

donde un arilo y un heteroarilo de 5 o 6 miembros en cada caso, independientemente entre sí, no están sustituidos o

están mono o polisustituídos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-alquilo; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C₁₋₄-alquilenos-CF₃; -C₁₋₄-alquilenos-CF₂H; -C₁₋₄-alquilenos-CFH₂; -C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-alquilo; -C(=O)-NH(OH); -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-alquilo; -O-C₃₋₆-cicloalquilo; -O-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); -NH₂; -NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-NH(C₁₋₆-alquilo); -N(C₁₋₆-alquilo)-C(=O)-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -SCF₃; -S-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-alquilo); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-alquilo)₂; -C₃₋₆-cicloalquilo; -C₁₋₄-alquilenos-C₃₋₆-cicloalquilo; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; -C₁₋₄-alquilenos-(heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros); fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en forma del compuesto libre o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde

X representa un **CR₅**, **Y** representa un **CR₆**, y **Z** representa un **CR₇**; o

X representa **N**, **Y** representa **CR₆**, y **Z** representa **CR₇**; o

X representa **CR₅**, **Y** representa **N**, y **Z** representa **CR₇**; o

X representa **CR₅**, **Y** representa **CR₆**, y **Z** representa **N**; o

X representa **N**, **Y** representa **N**, y **Z** representa **CR₇**; o

X representa **N**, **Y** representa **CR₆**, y **Z** representa **N**; o

X representa **CR₅**, **Y** representa **N**, y **Z** representa **N**; o

X representa **N**, **Y** representa **N**, y **Z** representa **N**.

3. El compuesto según la reivindicación 2, donde el **R₅** opcionalmente presente representa un -H; el **R₆** opcionalmente presente representa un -H; y/o el **R₇** opcionalmente presente representa un -H

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

R₁ representa un -C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C₁₋₆-alquilenos-C₃₋₁₀-cicloalquilo; arilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

R₂ representa -C(=O)-C₁₋₁₀-alquilo; -C(=O)-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C(=O)-C₁₋₆-alquilenos-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C(=O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); -C(=O)-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); -S(=O)₂-C₁₋₁₀-alquilo; -S(=O)₂-C₃₋₁₀-cicloalquilo; -S(=O)₂-C₁₋₆-alquilenos-C₃₋₁₀-cicloalquilo; o -S(=O)₂-(heteroarilo de 5 o 6 miembros).

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

R₃ representa -C₁₋₁₀-alquilo; -C₃₋₁₀-cicloalquilo; -C₁₋₆-alquilenos-C₃₋₁₀-cicloalquilo; arilo; -C₁₋₆-alquilenos-arilo.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

R₄ representa **H**.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

El **R₁** representa un ciclopropilo, no sustituido; -CH₂-ciclopropilo, no sustituido; fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, ciclopropilo y -OCH₃, donde el fenilo está opcionalmente recocado a un anillo de dioxolano mediante un -O-CH₂CH₂-O- sustituyente; o piridilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN y -OCH₃.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

R₂ representa un -C(=O)-C₁₋₁₀-alquilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, y -Br; -C(=O)-ciclopropil, no sustituido o mono o disustituido independientemente entre sí, seleccionado de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, y -OCH₃; -C(=O)-ciclobutilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de

entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN y -OCH₃; -C(=O)-2-tetrahidrofuranilo, no sustituido; -C(=O)- (heteroarilo de 5 a 6 miembros), donde dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de entre el grupo que consiste en tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo y 1-oxa-2,4-diazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, donde en cada caso, dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, =O y -OCH₃; -S(=O)₂-C₁₋₁₀-alquilo, no sustituido; -S(=O)₂-ciclopropilo, no sustituido; -S(=O)₂-CH₂-ciclopropilo, no sustituido; o -S(=O)₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), donde dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de entre el grupo que consiste en tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo y 1-oxa-2,4-diazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, donde, en cada caso, dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, =O y -OCH₃.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

R₃ representa un -C₁₋₁₀-alquilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br; -ciclohexilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br; -CH₂-ciclopropilo, no sustituido; -CH₂-ciclohexilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br; fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN y -OCH₃; o -CH₂-fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN y -OCH₃.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

R₁ representa al fenilo, no sustituido, mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, ciclopropilo y -OCH₃; y/o

R₂ representa un -C(=O)-C₁₋₆-alquilo; -C(=O)-ciclopropilo; o -C(=O)-ciclobutilo, no sustituido, mono o disustituido con sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl y -Br; y/o

R₃ representa al fluorofenilo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionadas de entre el grupo que consiste en

1 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

2 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida

3 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propan-amida

4 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(2-metoxi-4-piridil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

5 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida

6 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(3,4-difluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]pro-panamida

7 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

8 N-[rac-(2R,3 S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

9 N-[rac-(2R,3 S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

10 N-[rac-(2R,3 S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

11 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

12 N-[(2R,3 S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il] -5-oxo-pirrolidin-3-il]-2,2-difluoro-propanamida

13 1-metil-N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il] - ciclopropanocarboxamida

14 1-fluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(3 -fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il] -5-oxo-pirrolidin-3-il] - ciclopropanocarboxamida

- 15 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida
- 5 16 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metano-sulfonamida
- 17 N-[rac-(2R,3 S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida
- 10 18 1-metil-N-[rac-(2R,3S)-2-(3 -fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il] - ciclopropanocarboxamida
- 19 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclo-butanocarboxamida
- 15 20 2,2-difluoro-N-[(2S,3R)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida
- 21 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida
- 22 1-metil-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 20 23 1-fluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 24 2,2-difluoro-N-[(2S,3R)-2-(2-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 25 25 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(3-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 26 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida
- 30 27 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-5-oxo-2-fenil-1-(1 -fenilindazol-5-il)pirrolidin-3 -il]propanamida
- 28 N-[(2R,3S)-2-(2-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 29 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-cianofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 35 30 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(3-cianofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 31 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida
- 40 32 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclo-butanocarboxamida
- 33 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-2-(2-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 45 34 N-[(2R,3S)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 36 2,2-difluoro-N-[rac-(2S,3S)-2-ciclopropil-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 37 1-ciclopropil-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il] -5-oxo-pirrolidin-3 - il]metanosulfonamida
- 50 38 2,2-difluoro-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(o-tolil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 39 N-[(2S,3R)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 55 42 2,2-difluoro-N-[(2S,3R)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida
- 43 N-[(2S,3R)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 45 Mezcla de 1:1 de (1S,2S)-2-fluoro-N-[(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida y (1S,2S)-2-fluoro-N-[(2S,3R)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il] ciclopropanocarboxamida
- 60 46 rac-(1S,2R)-2-fluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il] ciclopropanocarboxamida
- 65 48 2,2-difluoro-N-[rac-(2S,3R)-2-ciclopropil-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida

- 49 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(2-metoxipiridil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 51 N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida
- 5 52 2-metil-N-[rac-(2R,3 S)-2-(3 -fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il] -5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 53 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(o-tolil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 10 54 N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 55 N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 15 56 Mezcla de 1:1 de (1R,2R)-2-fluoro-N-[(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida y (1R,2R)-2-fluoro-N-[(2S,3R)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il] ciclopropanocarboxamida
- 61 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 20 62 N-[(2R,3S)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 63 Mezcla de 1:1 de (1R,2R)-2-fluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida y (1R,2R)-2-fluoro-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 25 65 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 66 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]acetamida
- 30 67 N-[rac-(2R,3S)-2-(3-clorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 68 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 69 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida
- 35 70 1-fluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il] -5-oxo-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida
- 71 N-[rac-(2R,3S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida
- 40 72 2,2-difluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-2-(o-tolil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 73 1-fluoro-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il] -5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxamida
- 45 74 N-[(2R,3 S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]-1-metil-ciclopropanocarboxamida
- 75 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4,4-difluorociclohexil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]-propanamida
- 50 76 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-1-(1-ciclohexilindazol-5-il)-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 77 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-(1-metilindazol-5-il)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 78 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-1-[1-(2,2-difluoroetil)indazol-5-il]-2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]propanamida
- 55 79 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-[(2-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 80 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-[(3-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 60 81 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 82 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(ciclopropilmetil)indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3-il]propanamida
- 65 84 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-2-fenil-pirrolidin-3 -il]propanamida

85 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-[(2-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida

86 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida

5 **87** 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-2-(4-fluorofenil)-1-[1-[(3-fluorofenil)metil]indazol-5-il]-5-oxo-pirrolidin-3 -il]propanamida

88 N-[(2R,3 S)-2-bencil-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidin-3-il]-2,2-difluoropropanamida

10 **89** 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-2-etil-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxopirrolidin-3-il]propanamida

90 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3R)-2-(ciclopropilmetil)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il] -5-oxopirrolidin-3 -il]propanamida

91 2-ciclopropil-N-[(2S,3R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]acetamida

15 **92** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]-1-metil-1H-pirazol-3 -carboxamida

93 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il] - 1H-imidazol-2-carboxamida

20 **94** N-[(2R,3 S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]-2-metiloxazol-5-carboxamida

95 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il] -5-metiltiazol-4-carboxamida

96 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]pirimidina-2-carboxamida

25 **97** N-[(2R,3 S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]nicotinamida

98 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]oxetano-3-carboxamida

30 **99** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il)-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3-il]tiazol-5-sulfonamida

100 N-[rac-(2R,3R)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-5-oxopirrolidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

101 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3 -il]propanamida

35 **102** 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3 S)-1-[1-(4-fluorofenil)pirazol[3,4-c]piridin-5-il]-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3 -il]propanamida

103 2,2-difluoro-N-[rac-(2R,3S)-1-[1-(4-fluorofenil)pirazol[4,3-b]piridin-5-il]-5-oxo-2-fenilpirrolidin-3 -il]propanamida

en cada caso en la forma del compuesto libre o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

40 13. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

45 14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis del dolor y/o la inflamación.

50 15. El compuesto según la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del asma, la artritis reumatoidea, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la fibrosis quística, la osteoartritis, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes, el síndrome de Sjögren, la distrofia muscular de Duchenne, la vasculitis, la enfermedad de Behçet, la colitis ulcerativa y/o la enfermedad de Crohn.