SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-156115- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 15:13:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO:** COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

51. **CLASIFICACION INTRNACIONAL** C07C 237/22

71. **SOLICITANTE:** AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: Massachusetts, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO — hesivo de radicación

No. 14-156115- -00000-0000

Fecha: 2014-07-18 15:13:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	**PCT/CN2013/000068**	**Fecha**	**21 de Enero de 2013**
Publicación Internacional No.	**WO 2013/107291 A1**	**Fecha**	**25 de Julio de 2013**

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07C 237/22

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: **38 Sidney Street Cambridge,**

No. TELÉFONO:

CIUDAD: **Massachusetts 02139,**

LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Estados Unidos de América**

PAÍS DE RESIDENCIA: **Estados Unidos de América**

7 INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.LEMIEUX,	Rene M.	Estadounidense
2.POPOVICI-MULLER,	Janeta	Estadounidense
3.TRAVINS,	Jeremy	Estadounidense
4.CAI,	Zhenwei	Estadounidense
5.CUI,	Dawei	China
6.ZHOU,	Ding	China

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. 19 Georges Hill Road,	Newtown, Connecticut 04670,	Estados Unidos de América
2. 12 Clarke Farm Rd.	Windham, New Hampshire 03087,	Estados Unidos de América
3. 14 Overlook Drive,	Southborough Massachusetts 01772,	Estados Unidos de América
4. 36 Hills Drive,	Belle Mead New Jersey 08502,	Estados Unidos de América
5. Room 1001, Building No 9, 288# Yaxiang Road Nanxiang Town, Jiading District	Shanghai 201802,	China
6. 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu RD.	Shanghai 201612	China

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co.**
PAÍS	**Colombia**		

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
China	**CN**	**PCT/CN2012/070601**	**2012/01/19**

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-070743 // 14-070484	Fecha 04/07/2014 03/07/2014

16	FIRMA DEL APODERADO :

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 303
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 18
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso. y **Sustitución**
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0070743

Bogotá D.C., Julio 04 de 2014 - 11:19:26

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20233205	04/07/2014	18.750.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-156115- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 15:13:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0070484

Bogotá D.C., Julio 03 de 2014 - 17:11:00

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	46991	05/05/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58492	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58493	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58494	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58495	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58496	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58497	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58498	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58499	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58500	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58501	04/06/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	248.000.00
				$248.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-156115- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 15:13:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 7 / 18 (AAAA / MM / DD)	Recorrido: 3

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-156115	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
folio (4) el cd anexo contiene un total de (7) archivo en formato pdf, el cual fue procesado correctamente

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

AL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-156115- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 15:13:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

5

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILID**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

5

COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Internacional No. PCT/CN2012/070601, presentada el 19 de enero de 2012, la cual se incorpora a modo de referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarobxilación oxidativa del isocitrato para generar 2-oxoglutarato (es decir, α-cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas: una que utiliza NAD(+) como el aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han descrito cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isoenzima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

La IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), citosólica) también se conoce como IDH; IDP; IDCD; IDPC o PICD. La proteína codificada por este gen es la isocitrato

deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas. La misma contiene la secuencia de señal objetivo peroxisomal PTS-1. La presencia de esta enzima en peroxisomas sugiere participaciones en la regeneración de NADPH para reducciones intraperoxisomales, tales como la conversión de 2,4-dienoil-CoAs en 3-enoil-CoAs, así como en reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, a saber, la alfa-hidroxilación de ácido fitánico. La enzima citoplásmica desempeña un papel importante en la producción citoplásmica de NADPH.

El gen IDH1 humano codifica una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para la IDH1 humana pueden encontrarse en los registros de GenBank NM_005896.2 y NP_005887.2, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para la IDH1 también se describen, por ejemplo, en Nekrutenko *et ál.*, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht *et ál.*, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann *et ál.*, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec *et ál.*, Entregadas (DIC-2008) a UniProtKB; Kullmann *et ál.*, Entregadas (JUN-1996) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y Sjoeblom *et ál.*, Science 314:268-274(2006).

La IDH1 no mutante, por ejemplo, tipo silvestre, cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato para producir α-cetoglutarato, reduciendo así la NAD^+ ($NADP^+$) a NADH (NADPH), por ejemplo, en la siguiente reacción:

Isocitrato + NAD^+ ($NADP^+$) → α-KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+.

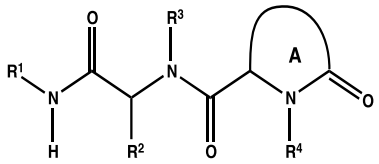
Se ha descubierto que mutaciones de IDH1 presentes en ciertas células cancerosas resultan en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato (2HG). Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y el avance del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

La inhibición de la IDH1 mutante y su neoactividad constituye, por lo tanto, un posible tratamiento terapéutico para el cáncer. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores mutantes de IDH1 que tengan neoactividad de alfa-hidroxilo.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En la presente se describen métodos para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1 o IDH2. Los métodos comprenden la etapa de administrar a un

sujeto que lo necesita un compuesto de fórmula I, o una sal, tautómero, isotopólogo o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



fórmula I

R^1 es carbociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^4 es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5;

cada R^5 es independientemente halo; $-CF_3$, $-CN$, $-OR^6$,$-N(R^6)_2$, $-C(O)$alquiloC_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$, $-O$alquilo-C_1-C_4 opcionalmente sustituido con

halo, $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2$(alquiloC_1-C_4), $-NR^6SO_2R^6$, carbociclilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^6, -O-(carbocicliloC_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^6), heteroarilo de 5-6 miembros, -alquiloC_1-C_4 -C(O)O-alquiloC_1-C_4, o -C(O)O-alquiloC_1-C_4, o cada R^6 es independientemente H o alquilo C_1-C_3.

El compuesto de fórmula I inhibe la IDH1/2 mutante, particularmente la IDH1 mutante que tiene neoactividad de alfa hidroxilo. También se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los detalles de construcción y el arreglo de los componentes que se indican en la siguiente descripción o se ilustran en los dibujos no son taxativos. Otras realizaciones y formas diferentes de poner en práctica la invención están expresamente incluidas. Asimismo, la fraseología y terminología utilizada en la presente es a efectos descriptivos y no debería considerarse como taxativa. El uso de “que incluye”, “que comprende” o “que tiene”, “que contiene”, “que implica” y variaciones de las mismas en la presente abarca los elementos enumerados a continuación y

equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

Definiciones:

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

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena recta o cadena ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_1-C_{12} indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por halo, e incluye restos alquilo en los cuales todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el cual un átomo de hidrógeno de alquilo es reemplazado por un grupo arilo. Arilalquilo o aralquilo incluye grupos en los cuales más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, bencidrilo y tritilo. Los términos "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refieren a un resto alquilo en el cual un átomo de

hidrógeno de alquilo es reemplazado por un grupo heteroarilo. Heteroarilalquilo o heteroaralquilo incluye grupos en los cuales más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo.

El término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2-$.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, a modo no taxativo, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de alquenilo. El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y se caracteriza por tener uno o más enlaces triples. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, a modo no taxativo, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de alquinilo.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El

término “haloalcoxi” se refiere a un alcoxi en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por halo, e incluye restos alcoxi en los cuales todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

El término “carbociclilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o tricíclico que no es completamente aromático, en donde cualquier átomo de anillo capaz de ser sustituido puede ser sustituido por uno o más sustituyentes. Un carbociclilo puede ser total o parcialmente saturado. Un carbociclilo bicíclico o tricíclico puede contener uno (en caso de un biciclo) o hasta dos (en caso de un triciclo) anillos aromáticos, siempre que al menos un anillo en el carbociclilo sea no aromático. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo de carbono capaz de ser sustituido en un carbociclilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes.

El término “arilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente aromático. Ejemplos de restos arilo son fenilo, naftilo y antracenilo. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo en un arilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes.

El término “cicloalquilo”, tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico saturado. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes. Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbonilo. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes.

El término "heterociclilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que no es completamente aromática e incluye uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S en uno o más de los anillos. Un heterociclilo puede ser total o parcialmente saturado. Un heterociclilo bicíclico o tricíclico puede contener uno (en caso de un biciclo) o hasta dos (en caso de un triciclo) anillos aromáticos, siempre que al menos un anillo en el heterociclilo sea no aromático. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo de

carbono capaz de ser sustituido en un heterociclilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes. Grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidinonas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico; dichos heteroátomos son seleccionados independientemente de O, N o S, en donde cada anillo en un heteroarilo es completamente aromático. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo de anillo de carbono capaz de ser sustituido en un heteroarilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes.

Los términos “hetaralquilo” y “heteroaralquilo”, tal como se utilizan en la presente, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos de anillo de los compuestos proporcionados en la presente incluyen N-O, S(O) y $S(O)_2$.

El término “sustituido” se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno con otro resto. Sustituyentes típicos incluyen alquilo (por ejemplo alquilo de cadena recta o ramificada C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12), cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, perfluoroalquilo tal como CF_3), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, alcoxi, haloalcoxi (por ejemplo, perfluoroalcoxi tal como OCF_3), halo, hidroxi, carboxi, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquilamino, SO_3H, sulfato, fosfato, metilendioxi (-O-CH_2-O- en donde los oxígenos están unidos a átomos cercanos), etilendioxi, oxo (no un sustituyente en heteroarilo), tioxo (por ejemplo, C=S) (no un sustituyente en heteroarilo), imino (alquilo, arilo, aralquilo), $S(O)_n$alquilo (donde n es 0-2), $S(O)_n$ arilo (donde n es 0-2), $S(O)_n$ heteroarilo (donde n es 0-2), $S(O)_n$ heterociclilo (donde n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo

y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo y combinaciones de los mismos). En un aspecto, los sustituyentes de un grupo son independientemente cualquiera de uno solo de los sustituyentes mencionados anteriormente o cualquier subconjunto de los mismos. En otro aspecto, un sustituyente puede en sí mismo ser sustituido por cualquier otro de los sustituyentes anteriores.

El término "tautómero" se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto (p. ej., un compuesto descrito en la presente) que existen juntos en equilibrio y se pueden intercambiar fácilmente mediante migración de un protón o átomo de hidrógeno acompañado por un cambio de un enlace simple y un enlace doble adyacente.

Tal como se utiliza en la presente, la frase “niveles elevados de 2HG” significa que 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% o más 2HG del que está presente en un sujeto que no cuenta con un alelo IDH1 o IDH2 mutante. El término “niveles elevados de 2HG” puede referirse a la cantidad de

2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor o dentro de un fluido corporal.

La frase "fluido corporal" incluye uno o más de fluido amniótico de un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma de sangre), suero, fluido cerebroespinal, cerumen, quimo, fluido de Cowper, eyaculación femenina, fluido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), fluido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción urinaria o vaginal o vómito.

Tal como se utilizan en la presente, los términos "inhibir" o "evitar" incluyen la inhibición y prevención completa y parcial. Un inhibidor puede inhibir completamente o parcialmente.

El término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la evolución de un cáncer (por ejemplo, cáncer delineado en la presente), aliviar la gravedad del cáncer o mejorar los síntomas asociados con el cáncer.

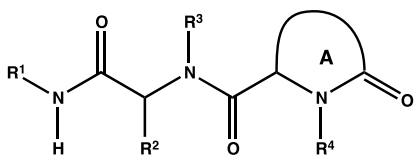
Tal como se utiliza en la presente, una cantidad de un

compuesto efectiva para tratar un trastorno o una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto que es efectiva, con una administración de una sola o múltiples dosis a un sujeto, para tratar una célula o para curar, aliviar o mejorar a un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, el término "sujeto" incluye animales humanos y no humanos. Sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente o un sujeto normal. La expresión "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos tales como primates no humanos, animales domesticados o útiles para la agricultura, por ejemplo, oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Compuestos

Se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I o una sal, tautómero, isotopólogo o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



fórmula I

R^1 es carbociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

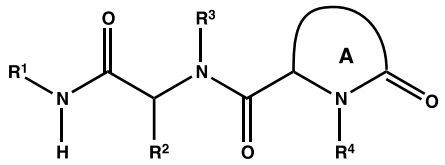
R^4 es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5;

cada R^5 es independientemente halo, -CF_3, -CN, -OR^6,-$N(R^6)_2$, -C(O)alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con -OR^6 o -$N(R^6)_2$, -Oalquilo-C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halo, -OR^6 o -$N(R^6)_2$; -$SO_2N(R^6)_2$, -SO_2(alquilo C_1-C_4); -$NR^6SO_2R^6$, carbocicliloC_3-C_5 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^6, -O-(carbociclilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^6), heteroarilo de 5-6 miembros, alquilo-C_1-C_4 -C(O)O-alquilo C_1-C_4, o -C(O)O-alquilo C_1-C_4; o

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_1-C_3.

También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



fórmula I

R^1 es carbociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido;

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

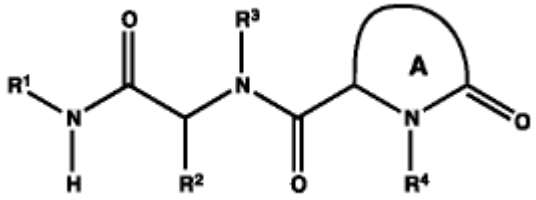
R^4 es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido,

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros con 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5,

cada R^5 es independientemente halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)CH_3$; haloalquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$; o

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_1-C_3.

También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I o una sal, tautómero, isotopólogo o hidrato farmacéuticamente aceptables de este, donde:



fórmula I

R^1 es carbociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7;

cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo se sustituye independientemente opcionalmente por uno a tres grupos R^7;

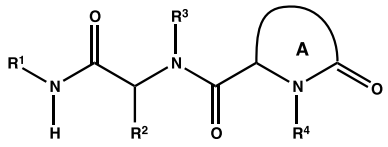
R^4 es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo se sustituyen cada uno independientemente opcionalmente por uno a tres grupos R^7;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5;

cada R^5 y R^7 es independientemente halo; $-CF_3$; $-CN$; $-OR^6$;-$N(R^6)_2$; $-C(O)$alquilo C_1-C_4; haloalquilo C_1-C_4; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$; -O-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por halo, $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$; $-SO_2N(R^6)_2$; $-SO_2$(alquilo C_1-C_4); $-S(O)$-alquilo C_1-$_4$, $-NR^6SO_2R^6$; carbociclilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^6; -O-(carbociclilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^6); heteroarilo de 5-6 miembros; -alquil C_1-C_4-$C(O)O$-alquilo C_1-C_4; o $-C(O)O$-alquilo C_1-C_4; o

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_1-C_4.

También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula I o una sal, tautómero, isotopólogo o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



fórmula I

R^1 es carbociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7;

cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo se sustituye independientemente opcionalmente por uno a tres grupos R^7;

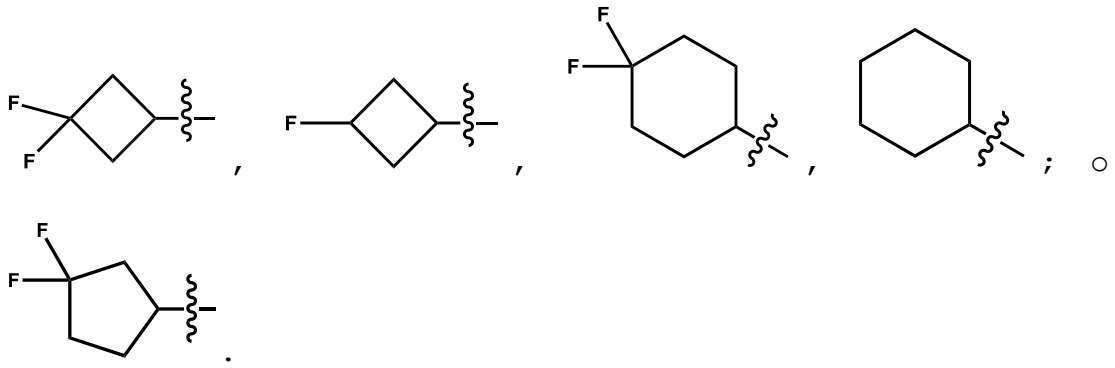
R^4 es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo se sustituyen cada uno independientemente opcionalmente por uno a tres grupos R^7;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5;

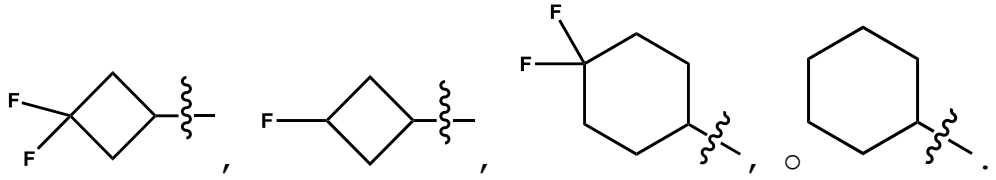
cada R^5 y R^7 es independientemente halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)CH_3$; haloalquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$; o

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_1-C_3.

En una realización, R^1 es cicloalquilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R^1 es cicloalquilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7. En otro aspecto de esta realización, R^1 es cicloalquilo C_4, C_5 o C_6 opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^7 y R^7 es halo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es cicloalquilo C_4 o C_6 opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^7 y R^7 es halo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es



En otro aspecto de esta realización, R^1 es



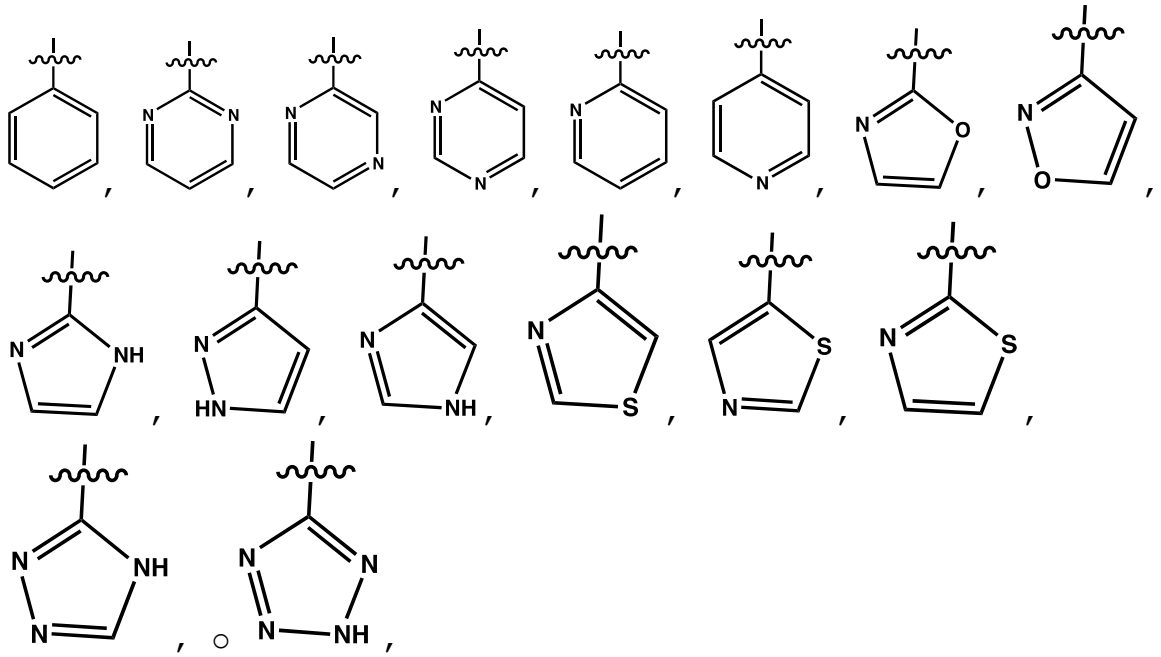
En otra realización, R^2 es arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R^2 es arilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7. En otro aspecto de esta realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^7 y R^7 es -Cl.

En otra realización, R^3 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7. En otro

aspecto de esta realización, R^3 es piridinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, indolilo o N-metilindolilo, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido por un R^7 en donde R^7 es –F. En otro aspecto de esta realización, R^3 es arilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^3 es arilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7. En otro aspecto de esta realización, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por un R^7 en donde R^7 es –F. En otro aspecto de esta realización, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R^7 en donde cada R^7 es independientemente halo; -CN; $-N(R^6)_2$; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por $-OR^6$; -O-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por halo, u $-OR^6$; $-SO_2N(R^6)_2$; $-SO_2$(alquilo C_1-C_4); -S(O)-alquilo C_1-$_4$, $-NR^6SO_2R^6$; carbociclilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por un R^6; -O-(carbociclilo C_3-C_6); heteroarilo de 5 miembros. En otro aspecto de esta realización, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R^7 en donde cada R^7 es independientemente –F, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, -CN, metoxi, $-OCH_2OH$, $-CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, t-butilo, ciclopropilo, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -O-ciclopropilo, -1-metil-ciclopropilo o pirazolilo.

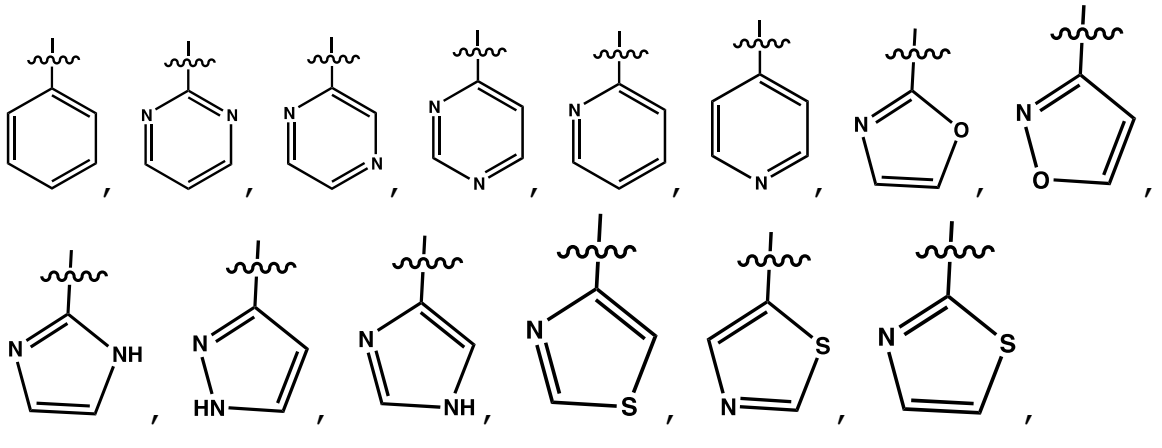
En otra realización, R^4 es arilo opcionalmente sustituido,

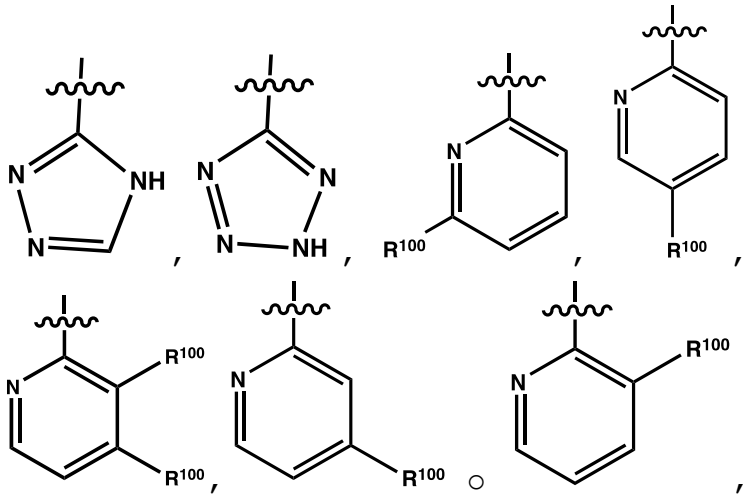
heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R^4 es arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo se sustituyen cada uno independientemente opcionalmente por uno a tres grupos R^7. En otro aspecto de esta realización, R^4 es arilo o heteroarilo, estando cada arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7. En otro aspecto de esta realización, R^4 es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7. En otro aspecto de esta realización, R^4 es:



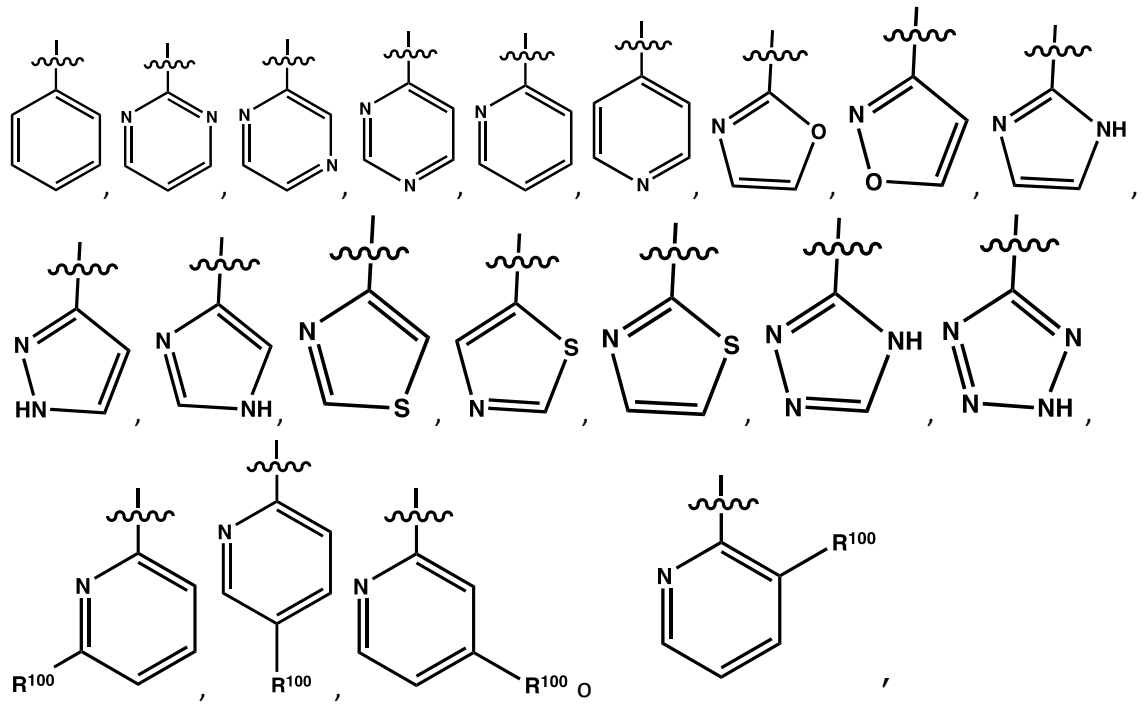
en donde cada miembro de R^4 está opcionalmente sustituido por

uno o dos grupos R^7 y cada R^7 es independientemente F, Cl, metilo, CF_3, CN, OMe o $N(R^6)_2$. En otro aspecto de esta realización, R^4 es:

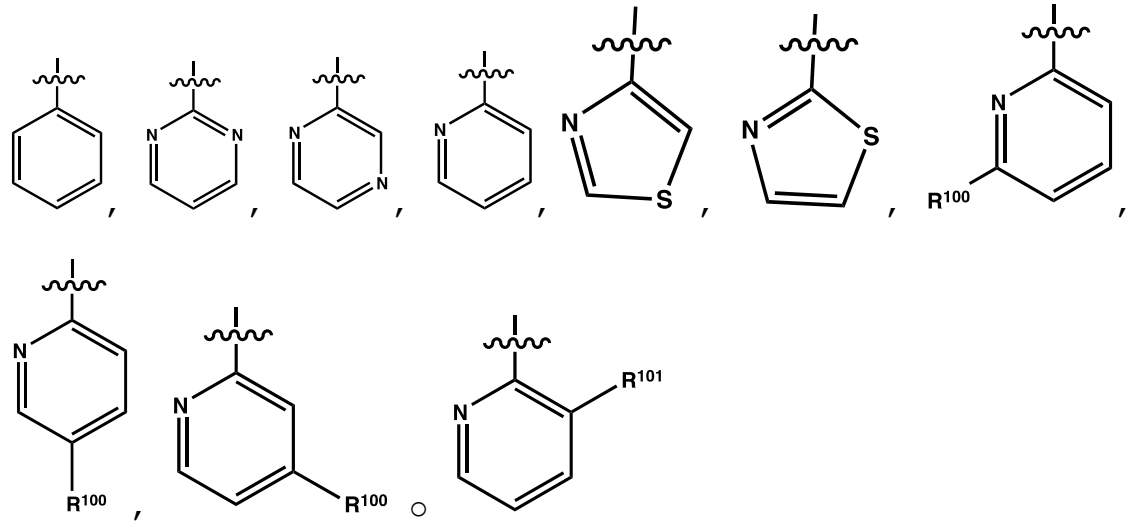




en donde cada R^{100} es independientemente H, metilo, F, Cl, CF_3, CN, OCH_3 o $N(R^6)_2$. En otro aspecto de esta realización, R^4 es:

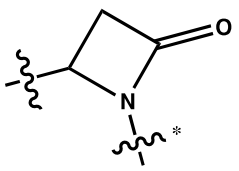
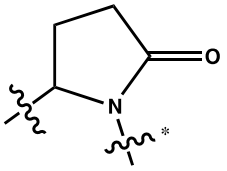
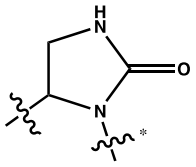
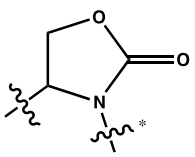


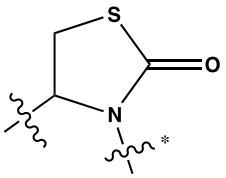
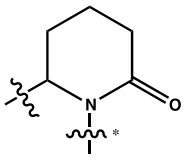
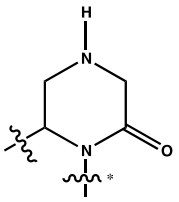
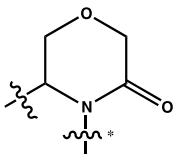
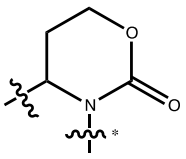
en donde R^{100} es H, metilo, F, Cl, CF_3, CN, OCH_3 o $N(R^6)_2$. En otra realización, R^4 es:



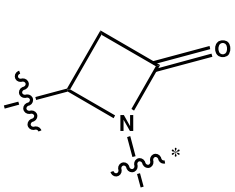
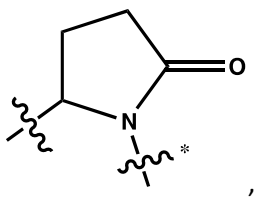
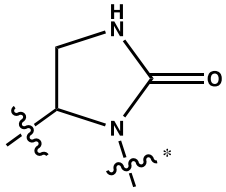
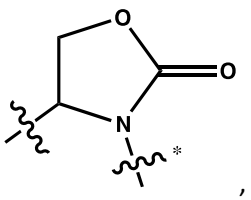
en donde R^{100} es H, metilo, Cl, CF_3, CN, OCH_3 o $N(R^6)_2$ y R^{101} es H, F o metilo.

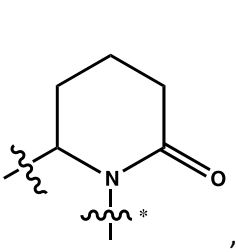
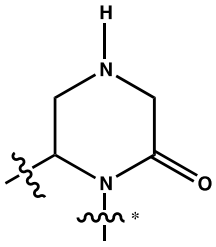
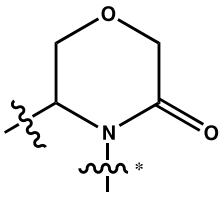
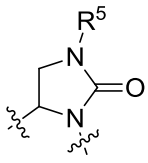
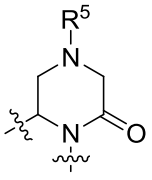
En otra realización, el anillo A es


,

,

,

,


,

,

,

, o

,

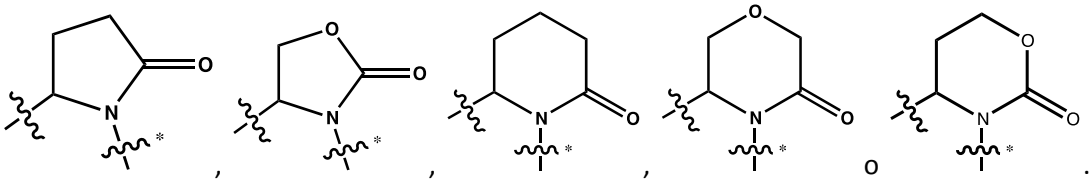
en donde  denota el enlace del anillo A al resto amida de fórmula y  denota el enlace del anillo A a R^4; y cada miembro del anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5. En otra realización, el anillo A es


,

,

,

,

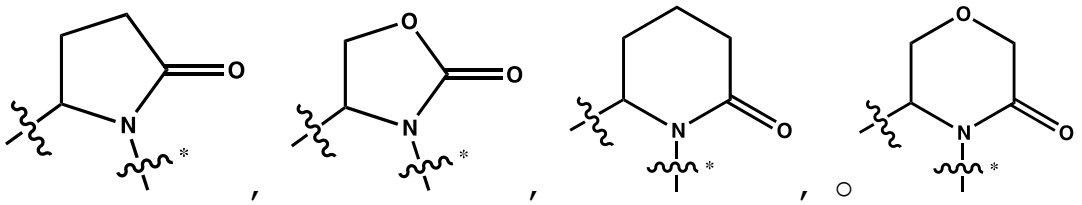

,

,

,

,

,

en donde  denota el enlace del anillo A al resto amida de fórmula y  denota el enlace del anillo A a R^4; y cada

miembro del anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5. En un aspecto de esta realización, cada R^5 es independientemente halo; $-OR^6$; -C(O)alquilo C_1-C_4; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por $-OR^6$; -carbociclilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^6; -alquil C_1-C_4-C(O)O-alquilo C_1-C_4; o -C(O)O-alquilo C_1-C_4. En un aspecto de esta realización, cada R^5 es independientemente -OH, -F, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, -C(O)O-t-butilo, ciclopropilo, metilo o $-C(O)CH_3$. En un aspecto de esta realización, cada R^5 es independientemente metilo o $-C(O)CH_3$. En otro aspecto de esta realización, el anillo A es:

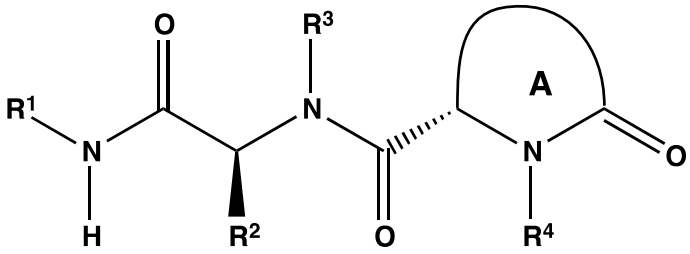


En otro aspecto de esta realización, el anillo A es:



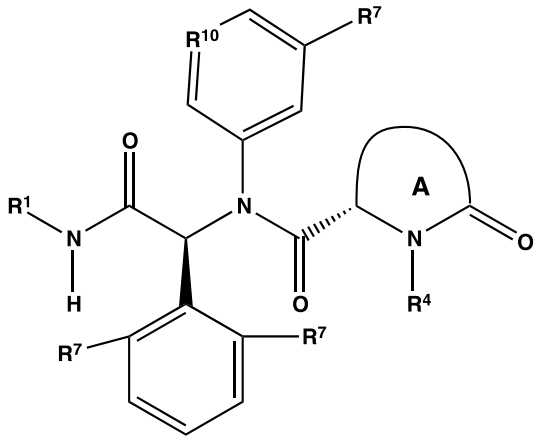
También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula II o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde R^1, R^2, R^3, el anillo A y R^4 son tal como se definen en la fórmula I o cualquiera de las realizaciones precedentes.



fórmula II

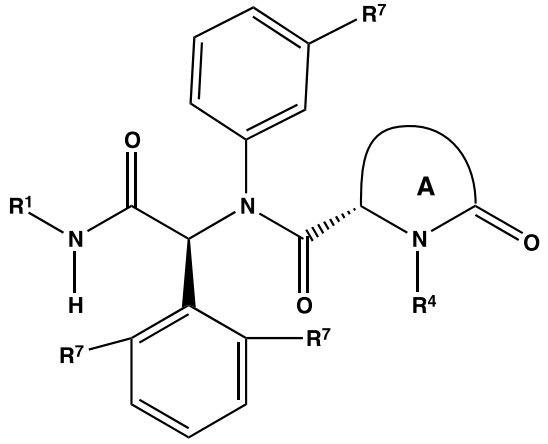
También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula II-a o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^4, el anillo A y R^7 son tal como se definen en la fórmula I o cualquiera de las realizaciones precedentes.



fórmula II-a

También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula II-a-1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del

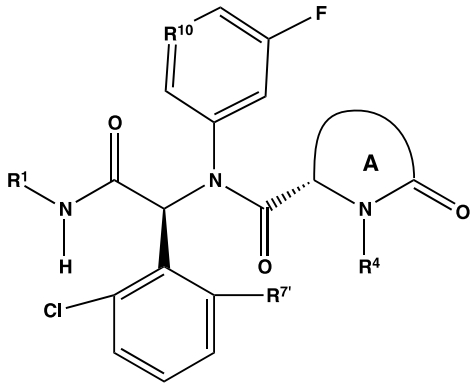
mismo, en donde R^1, R^4, el anillo A y R^7 son tal como se definen en la fórmula I o cualquiera de las realizaciones precedentes y R^{10} es CR^{11} o N en donde R^{11} es -F, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, -CN, metoxi, $-OCH_2OH$, $-CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, t-butilo, ciclopropilo, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -O-ciclopropilo, -1-metil-ciclopropilo o pirazolilo.



fórmula II-a-1

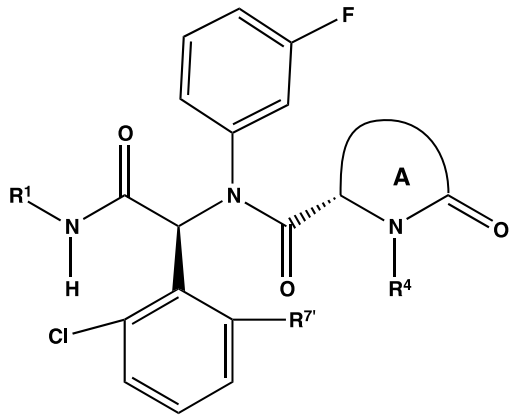
También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula II-b o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^4 y un anillo A son tal como se definen en la fórmula I o cualquiera de las realizaciones precedentes; $R^{7'}$ es H o Cl; y R^{10} es CR^{11} o N en donde R^{11} es -F, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, -CN, metoxi, $-OCH_2OH$, $-CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NHCH_3$, -

$NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, t-butilo, ciclopropilo, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -O-ciclopropilo, -1-metil-ciclopropilo o pirazolilo.



fórmula II-b

También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula II-b-1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^4 y un anillo A son tal como se definen en la fórmula I o cualquiera de las realizaciones precedentes y $R^{7'}$ es H o

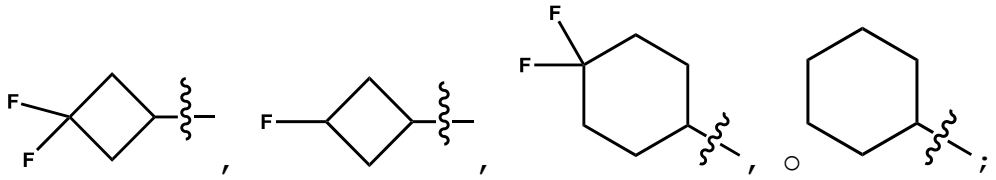


fórmula II-b-1

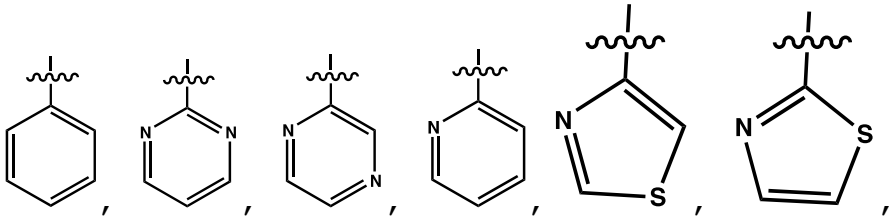
En otra realización de fórmula II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-

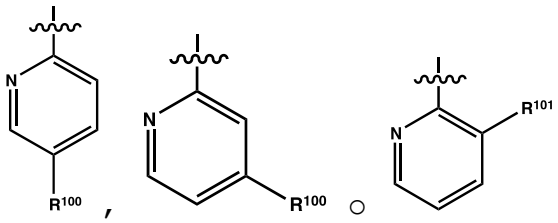
1,

R^1 es:



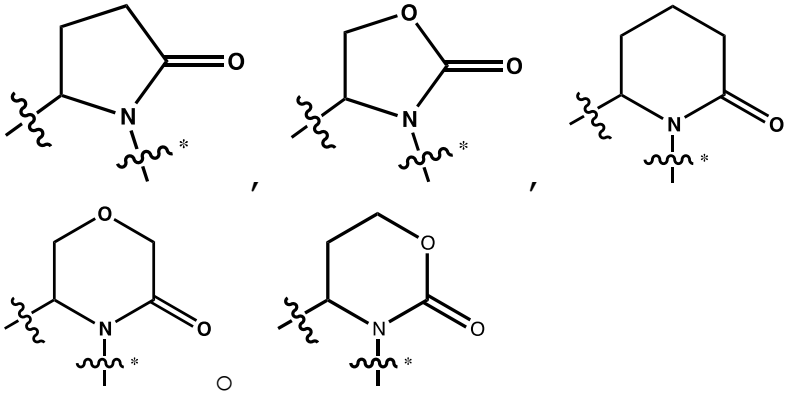
R^4 es:





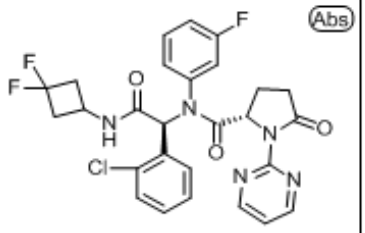
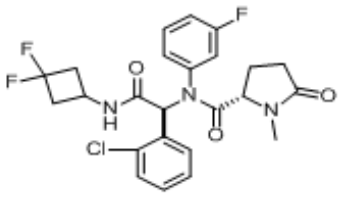
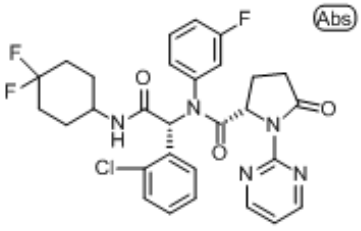
en donde R^{100} es H, metilo, Cl, CF_3, CN, OCH_3 o $N(R^6)_2$ y R^{101} es H, F o metilo;

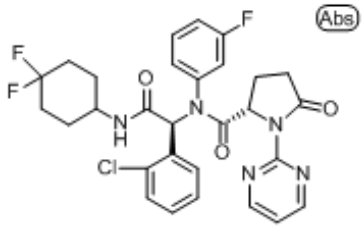
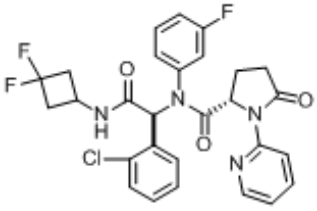
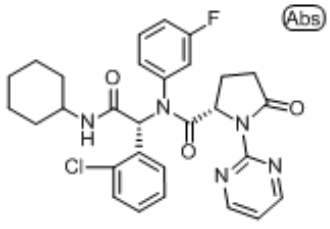
el anillo A es:

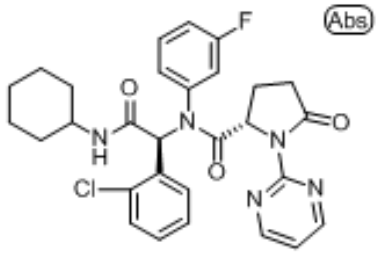
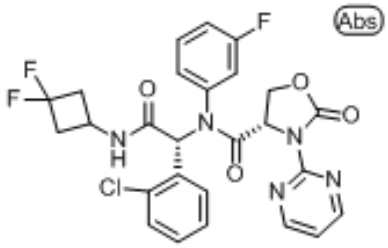
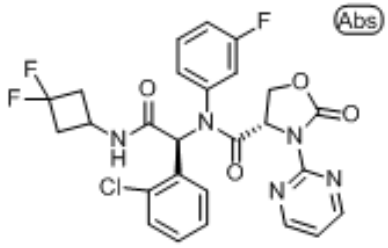


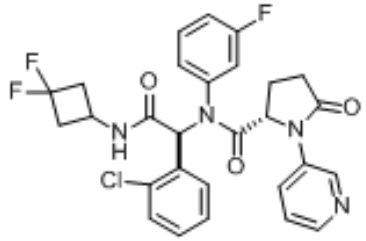
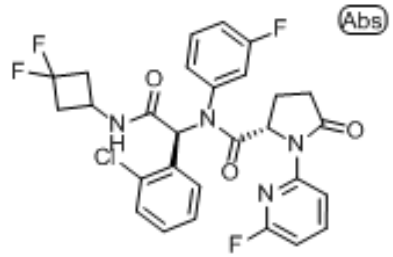
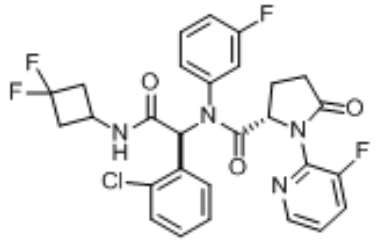
Realizaciones adicionales proporcionadas en la presente incluyen combinaciones de uno o más de las realizaciones particulares descritas anteriormente.

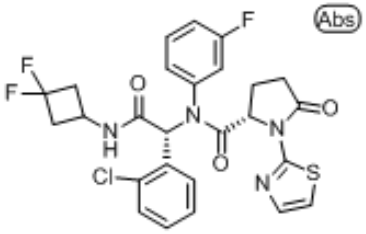
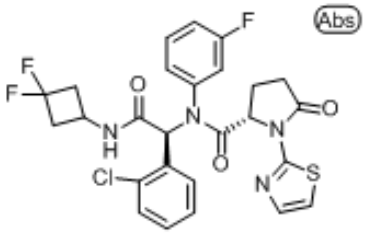
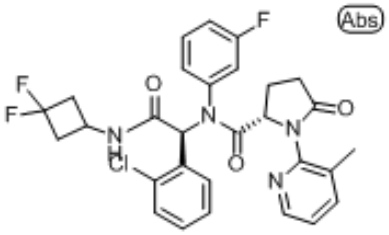
En otra realización, compuestos ejemplares de fórmula I se describen a continuación en la Tabla 1.

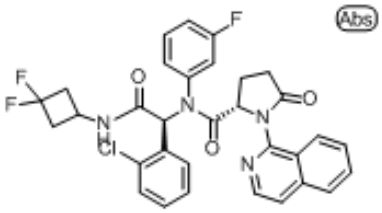
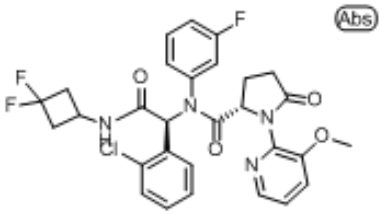
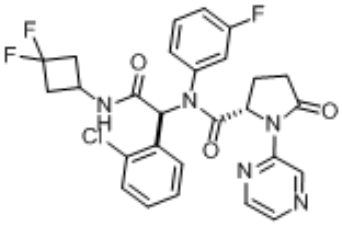
No. Comp.	Estructura
1	
2	
3	

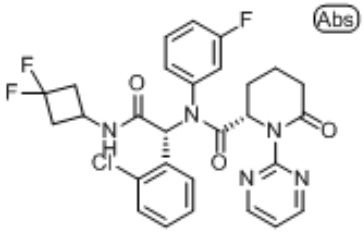
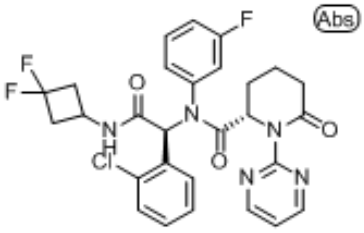
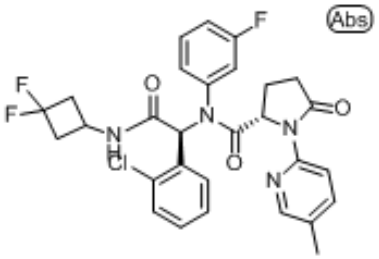
No. Comp.	Estructura
4	
5	
6	

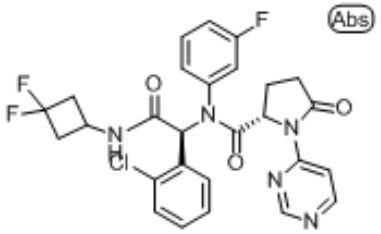
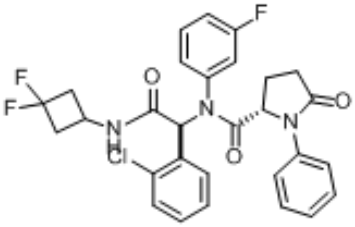
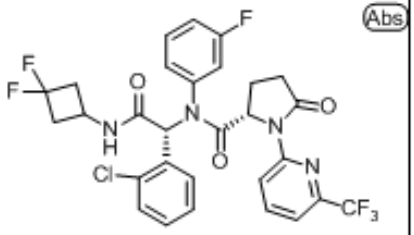
No. Comp.	Estructura
7	
8	
9	

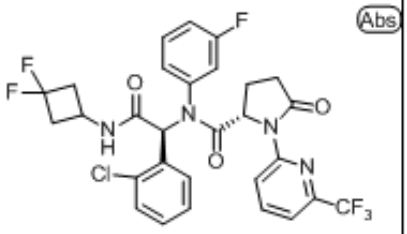
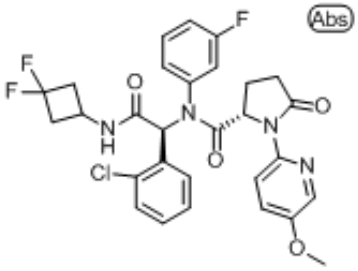
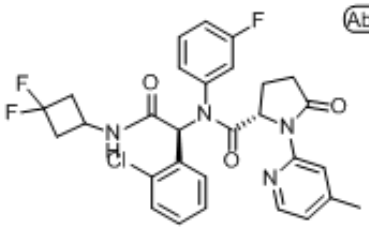
No. Comp.	Estructura
10	
11	
12	

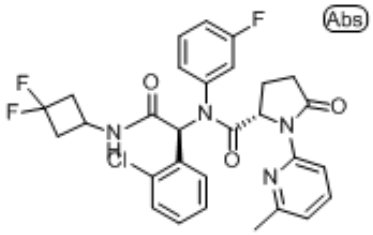
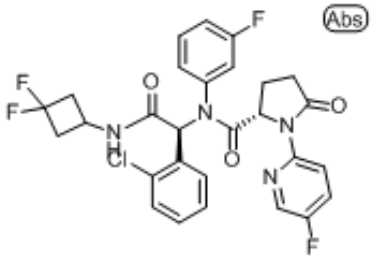
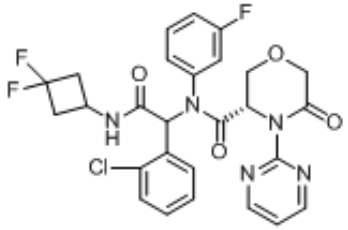
No. Comp.	Estructura
13	
14	
15	

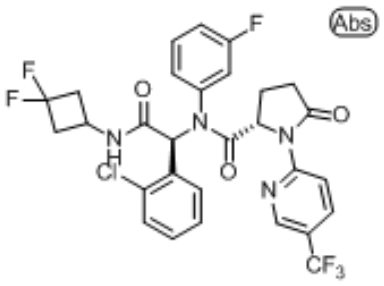
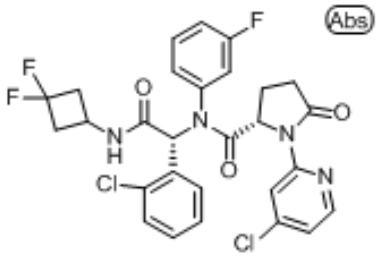
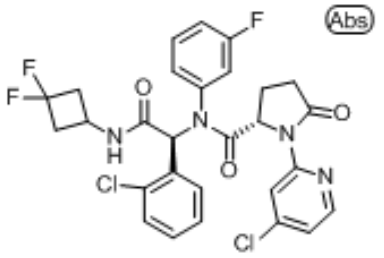
No. Comp.	Estructura
16	
17	
18	

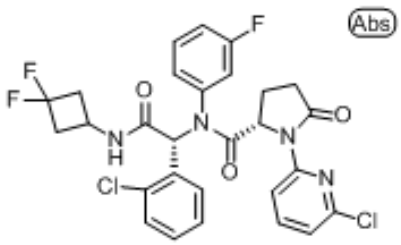
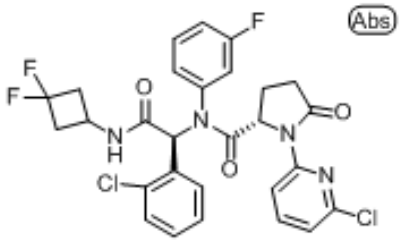
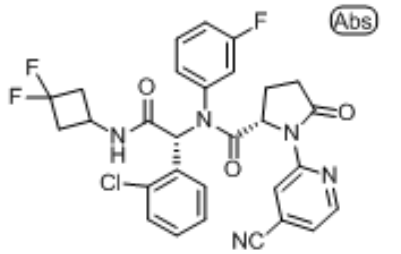
No. Comp.	Estructura
19	
20	
21	

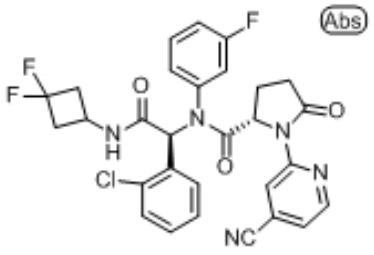
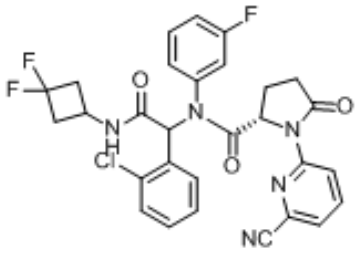
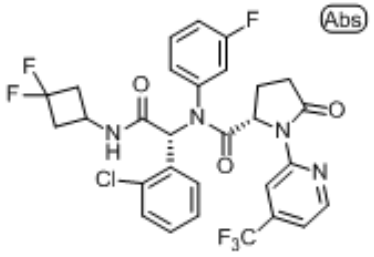
No. Comp.	Estructura
22	
23	
24	

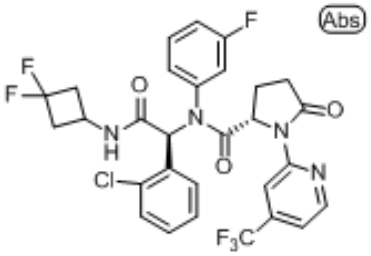
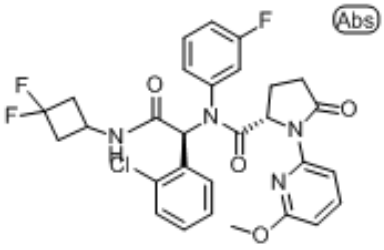
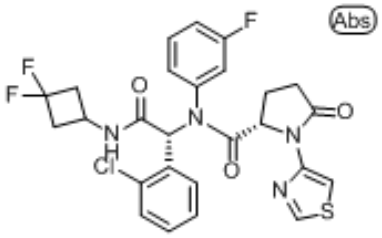
No. Comp.	Estructura
25	
26	
27	

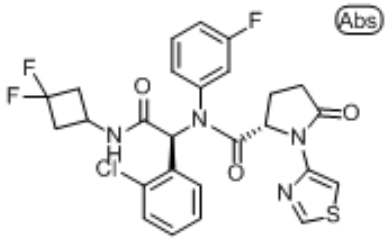
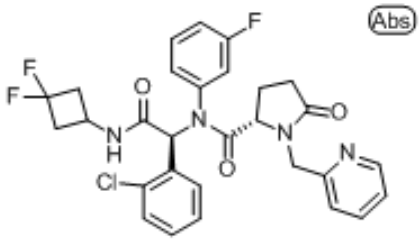
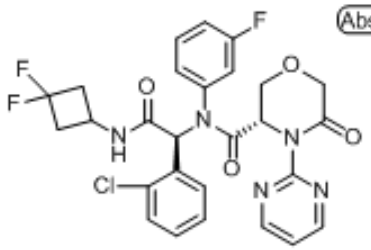
No. Comp.	Estructura
28	
29	
30	

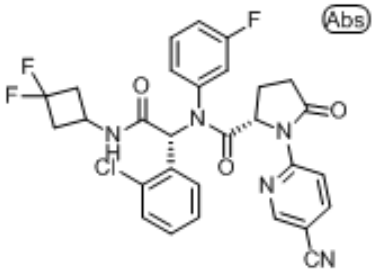
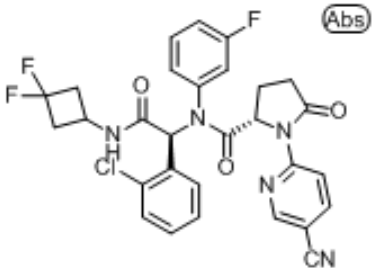
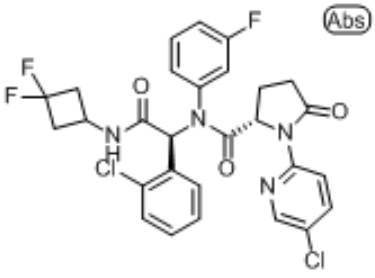
No. Comp.	Estructura
31	
32	
33	

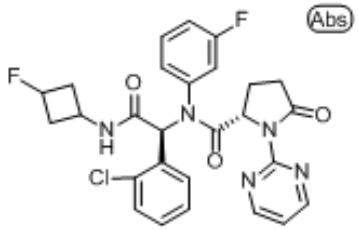
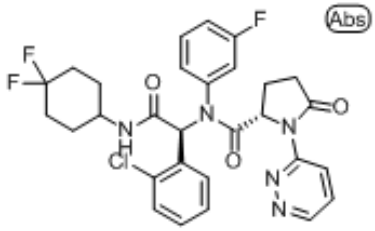
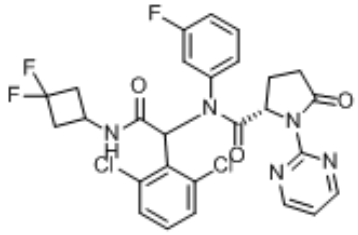
No. Comp.	Estructura
34	
35	
36	

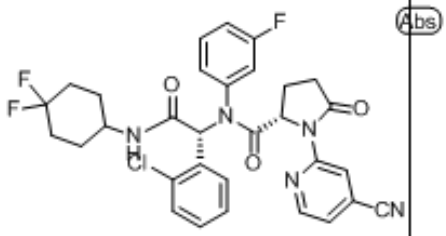
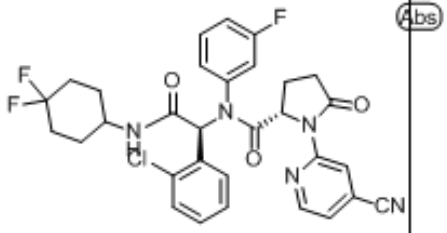
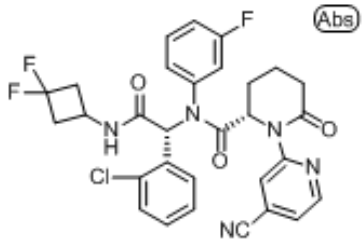
No. Comp.	Estructura
37	
38	
39	

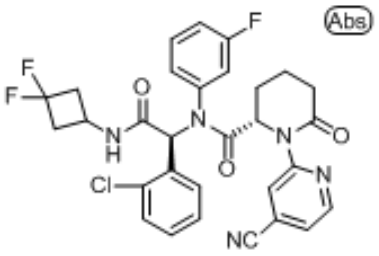
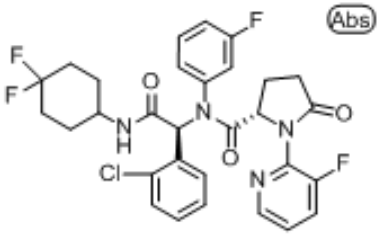
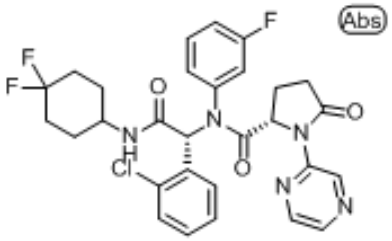
No. Comp.	Estructura
40	
41	
42	

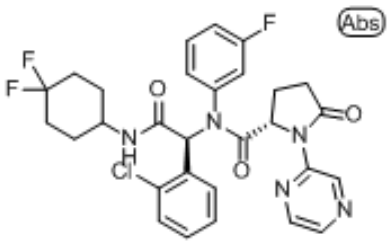
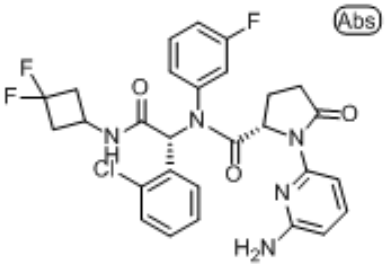
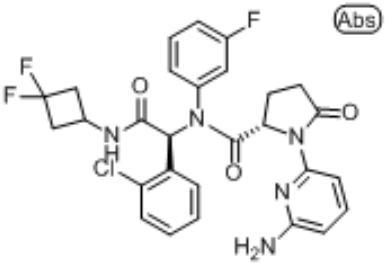
No. Comp.	Estructura
43	
44	
45	

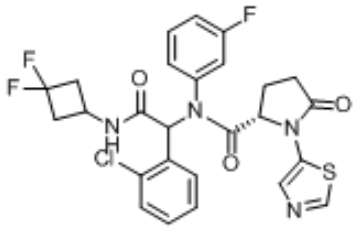
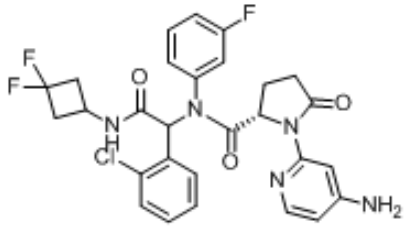
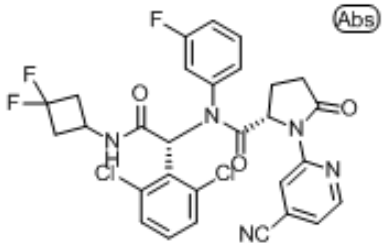
No. Comp.	Estructura
46	
47	
48	

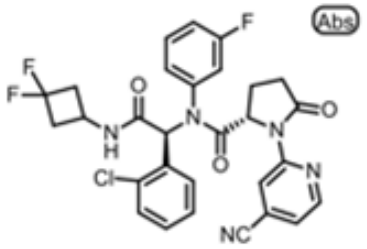
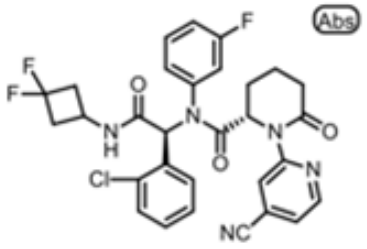
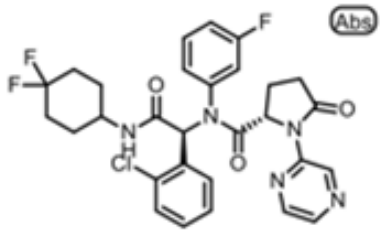
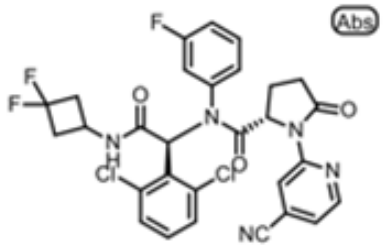
No. Comp.	Estructura
49	
50	
51	

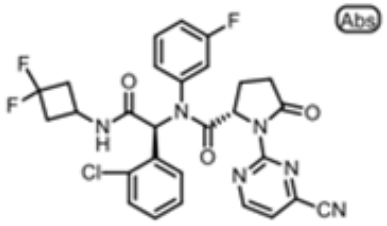
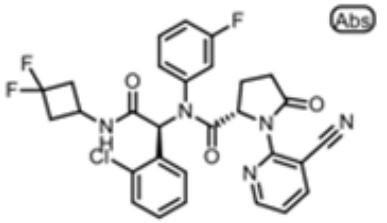
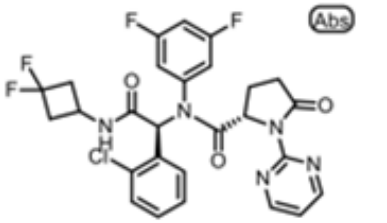
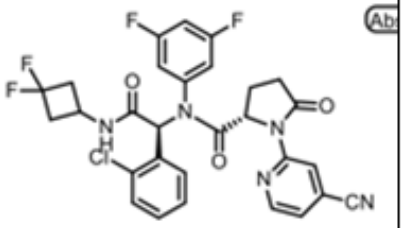
No. Comp.	Estructura
52	
53	
54	

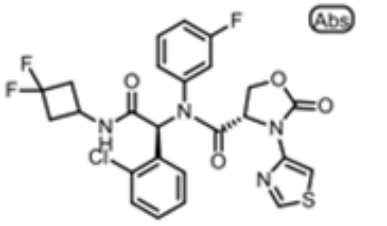
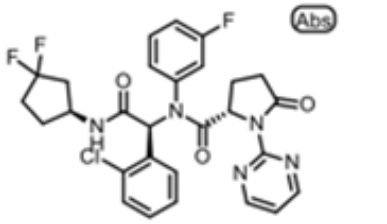
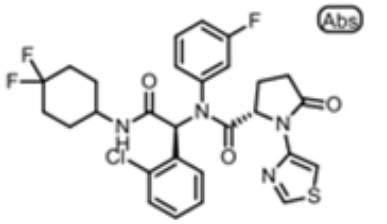
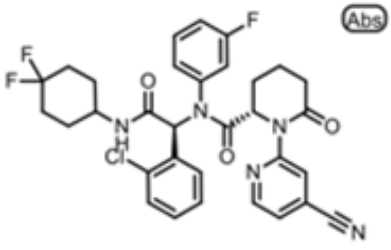
No. Comp.	Estructura
55	
56	
57	

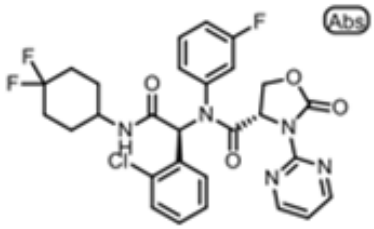
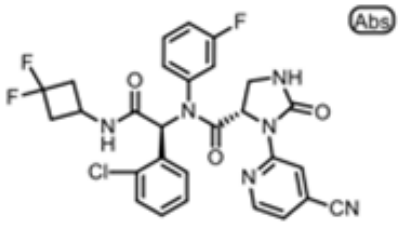
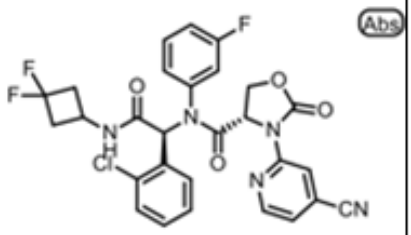
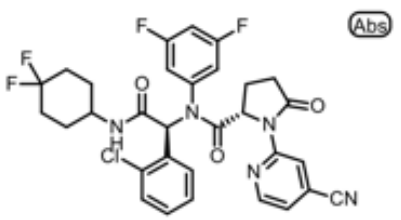
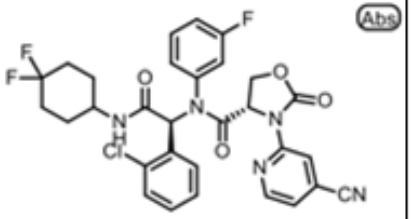
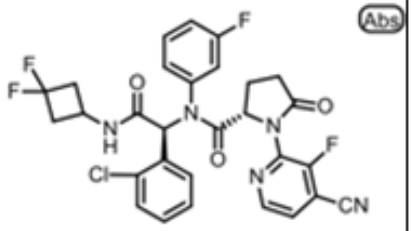
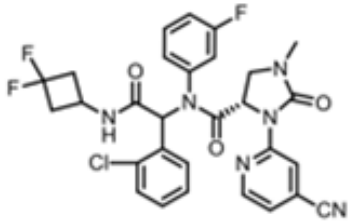
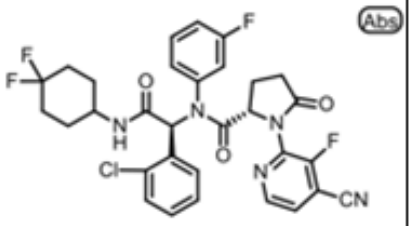
No. Comp.	Estructura
58	
59	
60	

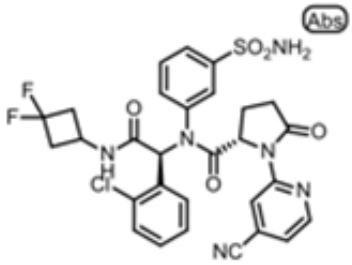
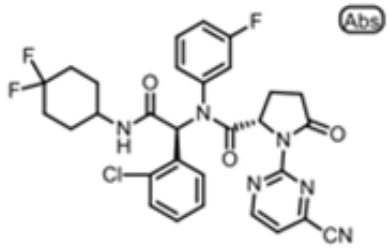
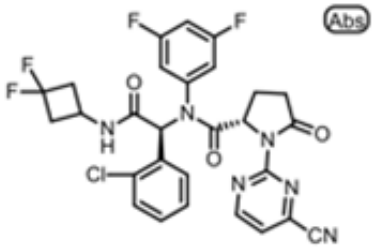
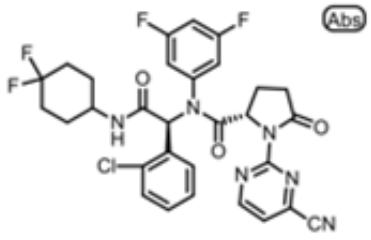
No. Comp.	Estructura
61	
62	
63	

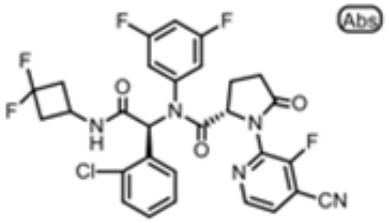
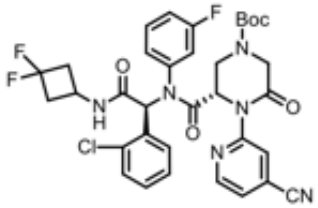
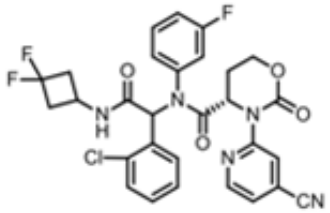
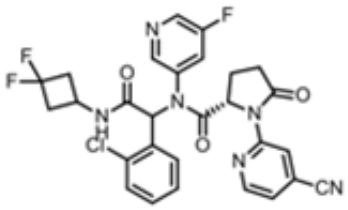
No. Comp.	Estructura
64	
65	
66	
67	

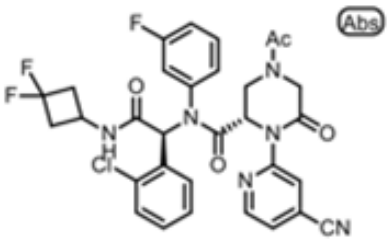
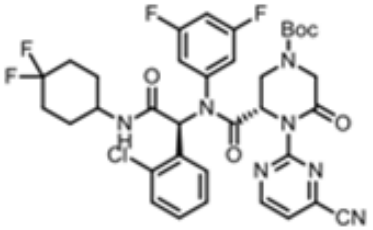
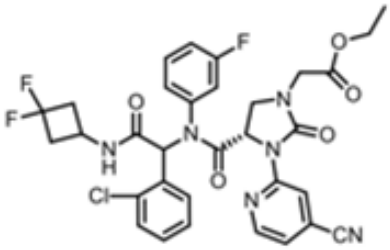
No. Comp.	Estructura
68	
69	
70	
71	

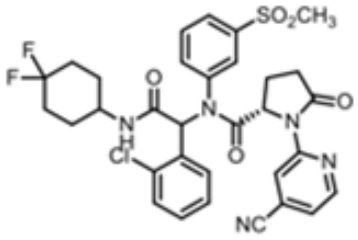
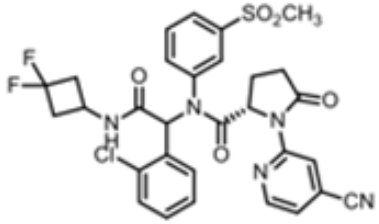
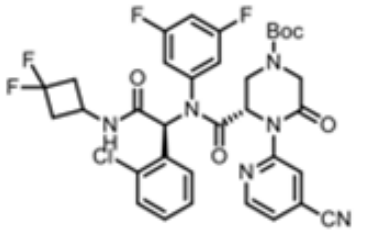
No. Comp.	Estructura
72	
73	
74	
75	

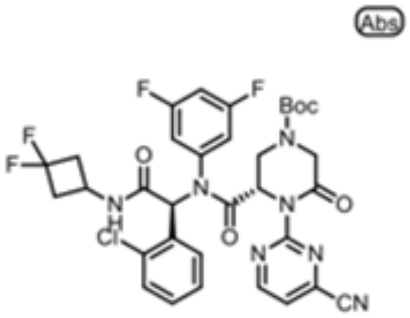
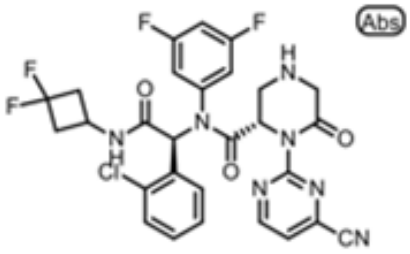
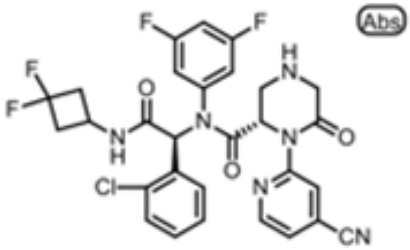
No. Comp.	Estructura	No. Comp.	Estructura
76		80	
77		81	
78		82	
79		83	

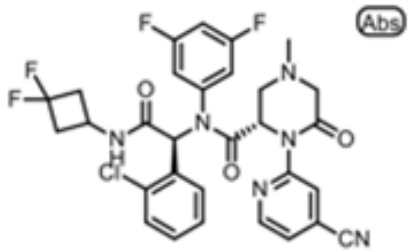
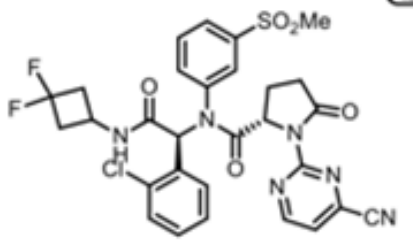
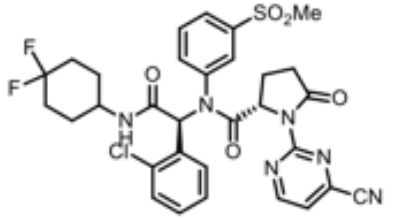
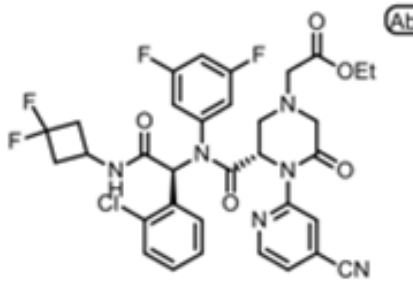
No. Comp.	Estructura
84	
85	
86	
87	

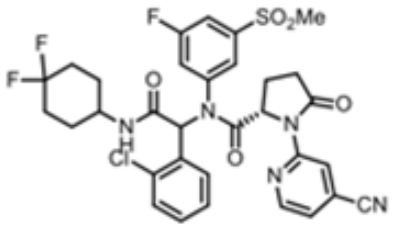
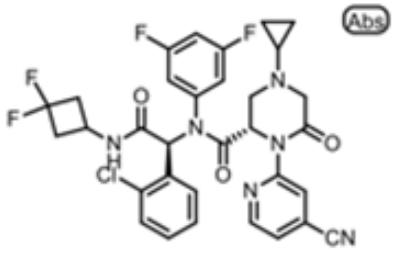
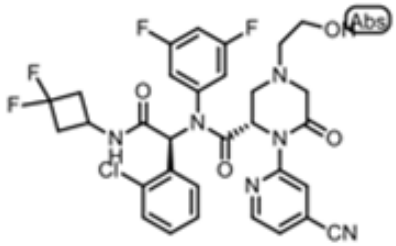
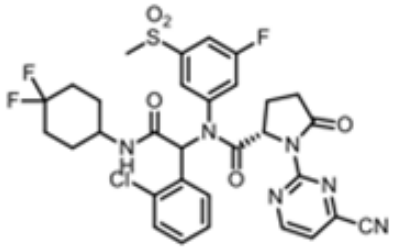
No. Comp.	Estructura
88	
89	
90	
91	

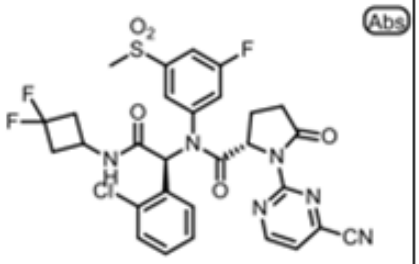
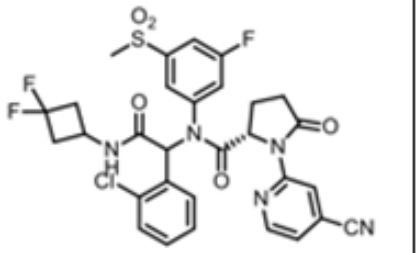
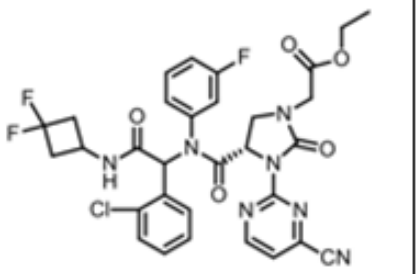
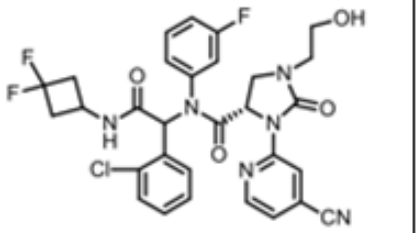
No. Comp.	Estructura
92	
93	
94	

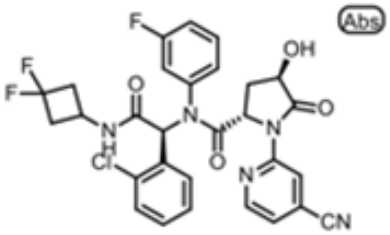
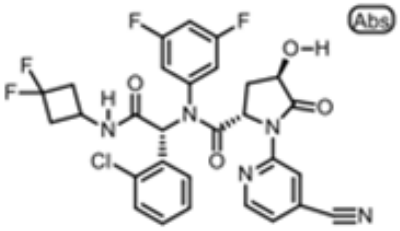
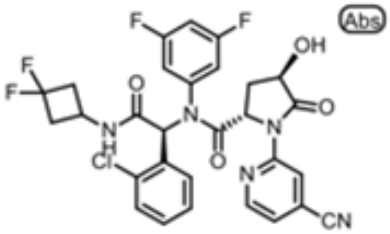
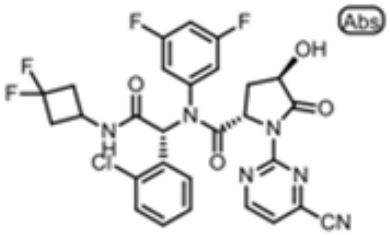
No. Comp.	Estructura
95	
96	
97	

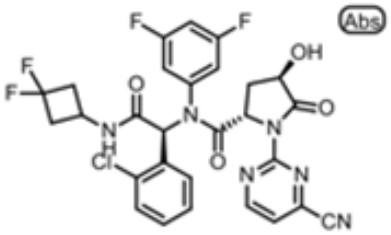
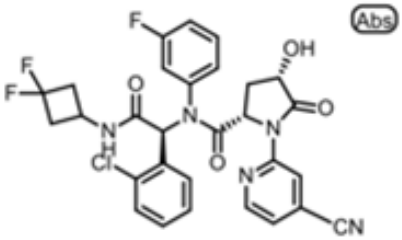
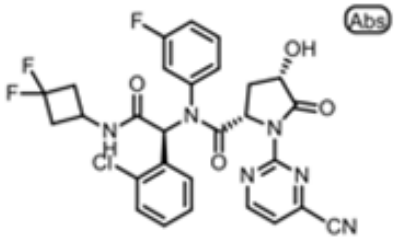
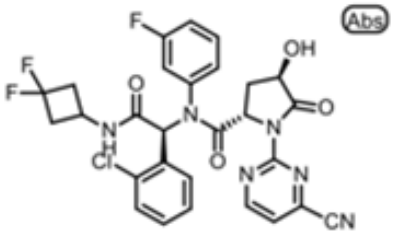
No. Comp.	Estructura
98	
99	
100	

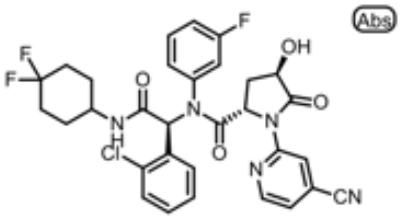
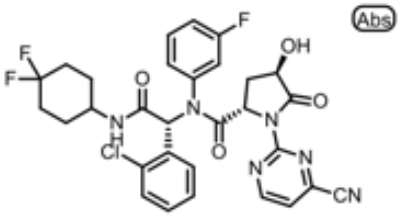
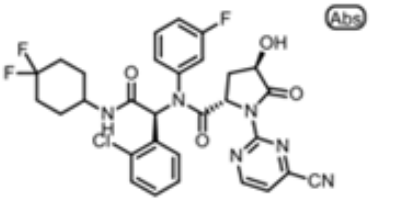
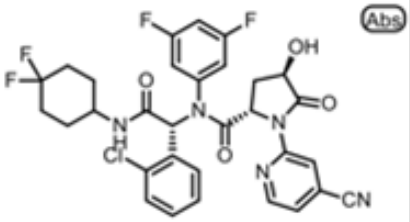
No. Comp.	Estructura
101	
102	
103	
104	

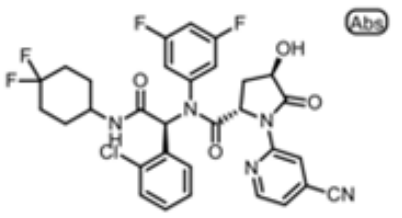
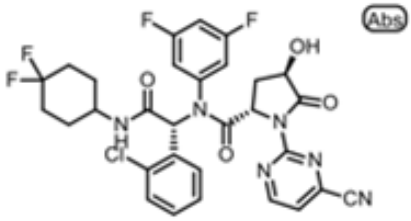
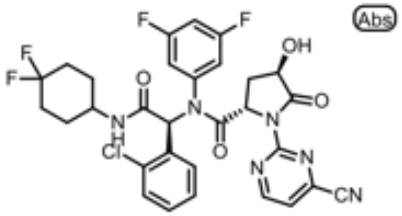
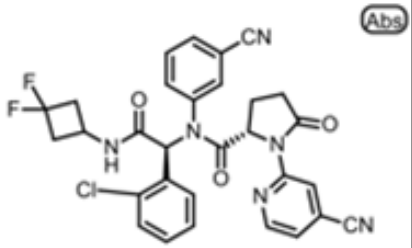
No. Comp.	Estructura
105	
106	
107	
108	

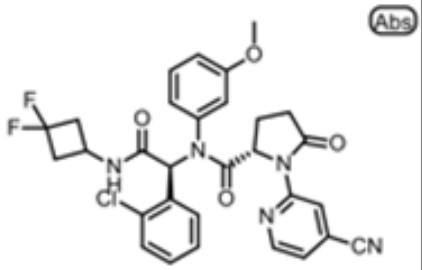
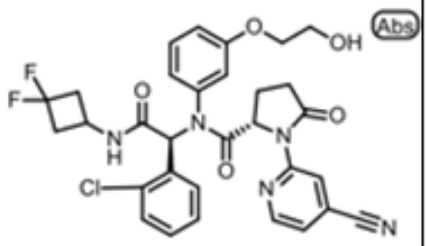
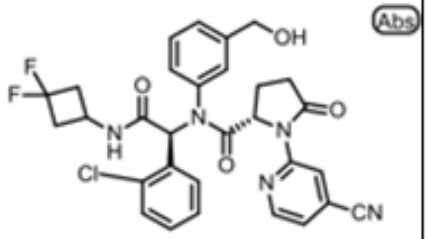
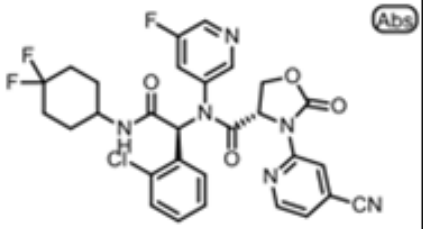
No. Comp.	Estructura
109	
110	
111	
112	

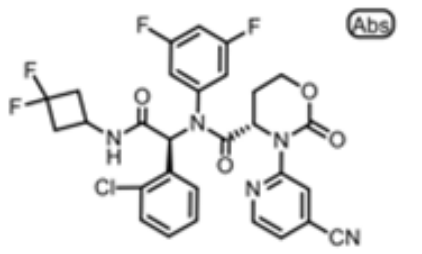
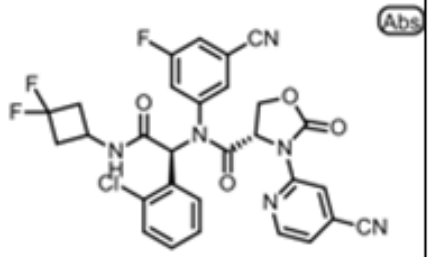
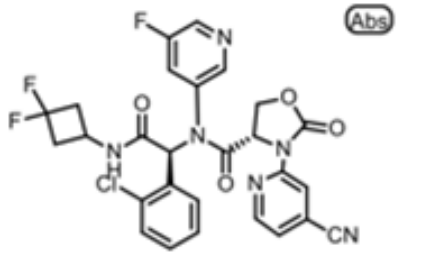
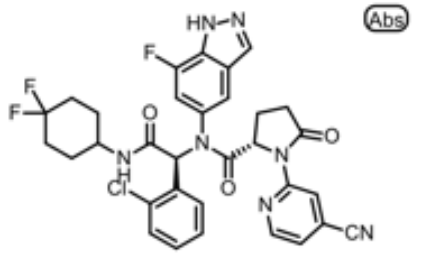
No. Comp.	Estructura
113	
114	
115	
116	

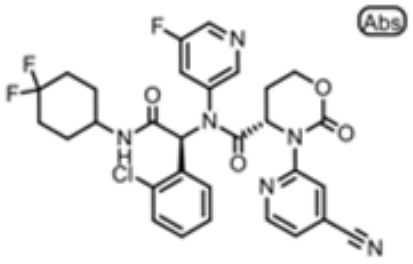
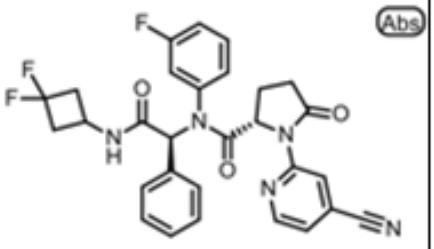
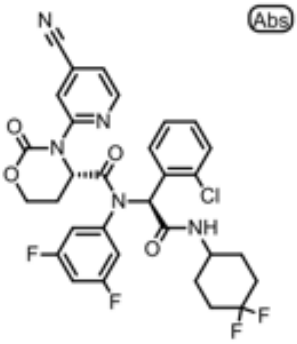
No. Comp.	Estructura
117	
118	
119	
120	

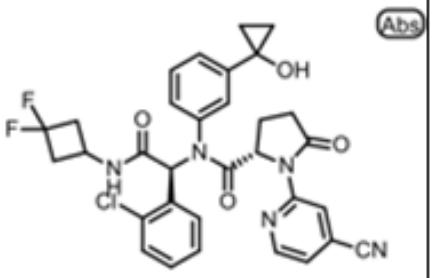
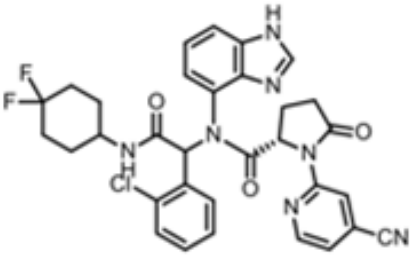
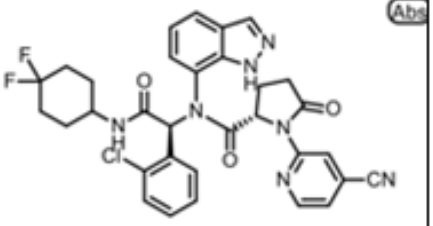
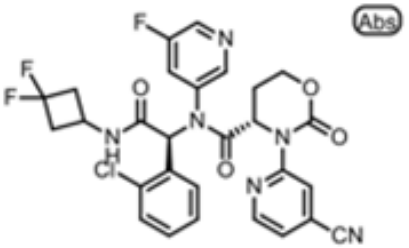
No. Comp.	Estructura
121	
122	
123	
124	

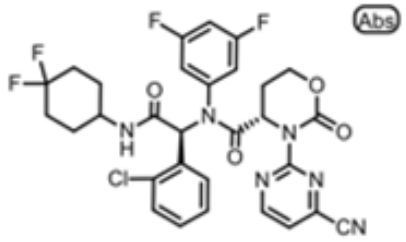
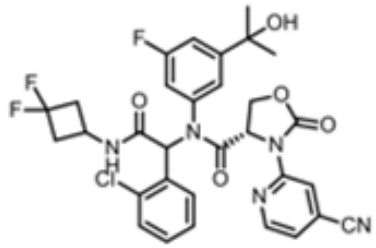
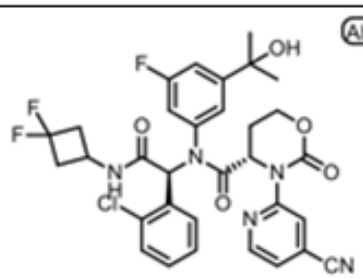
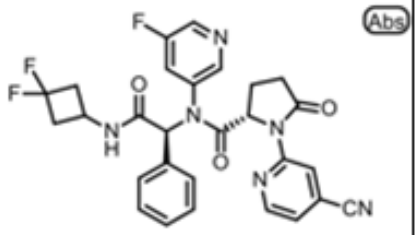
No. Comp.	Estructura
125	
126	
127	
128	

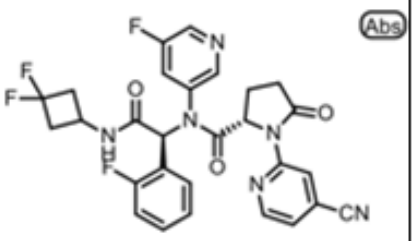
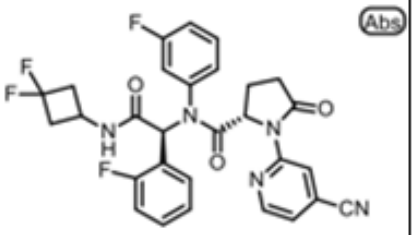
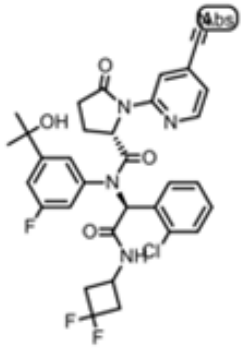
No. Comp.	Estructura
129	
130	
131	
132	

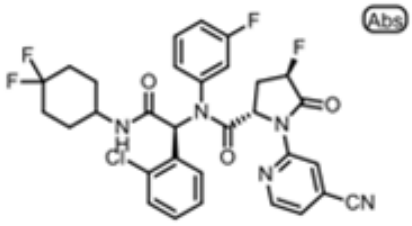
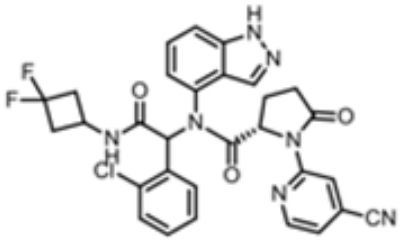
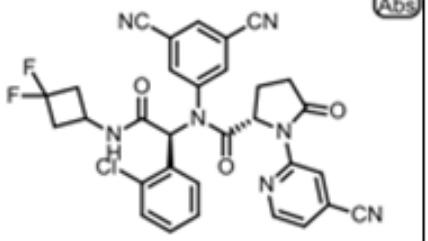
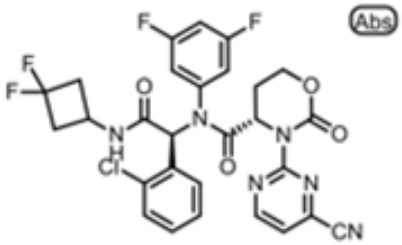
No. Comp.	Estructura
133	
134	
135	
136	

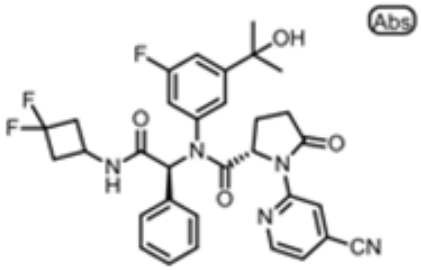
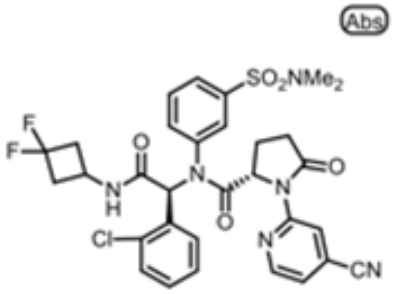
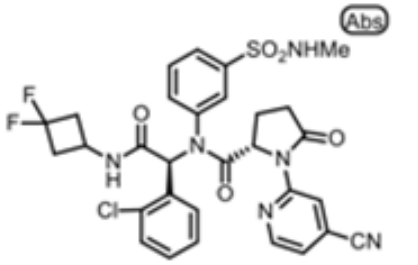
No. Comp.	Estructura
137	
138	
139	

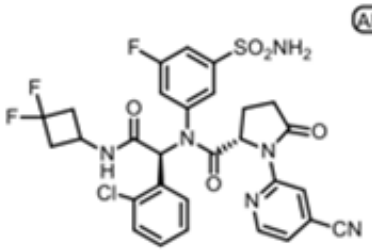
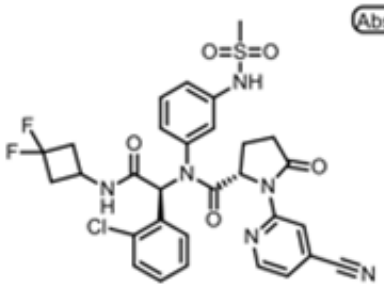
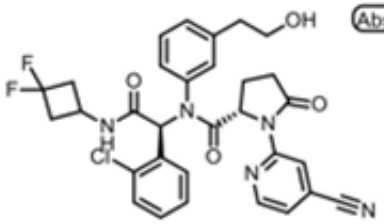
No. Comp.	Estructura
140	
141	
142	
143	

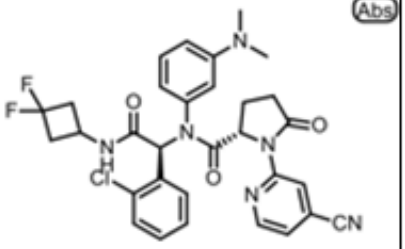
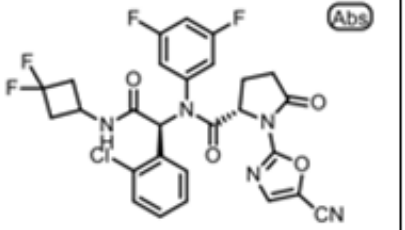
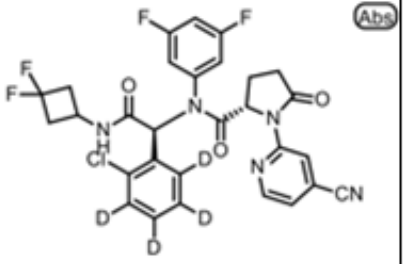
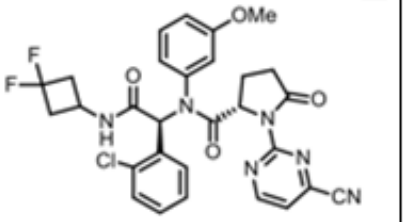
No. Comp.	Estructura
144	
145	
146	
147	

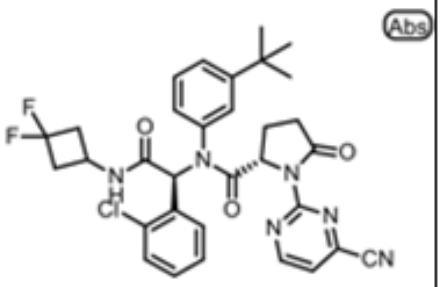
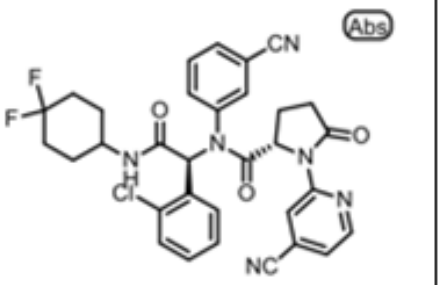
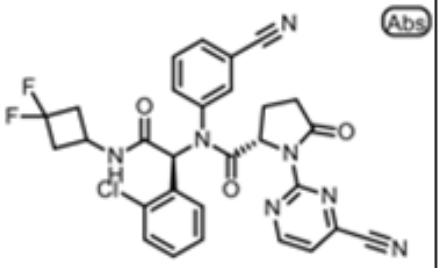
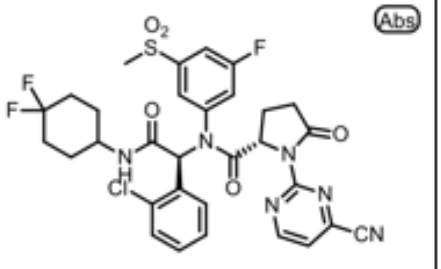
No. Comp.	Estructura
148	
149	
150	

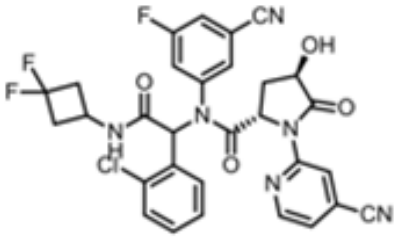
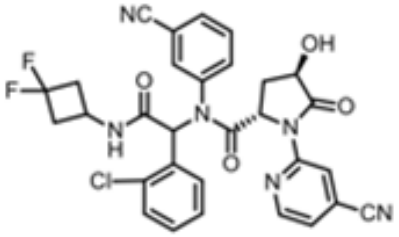
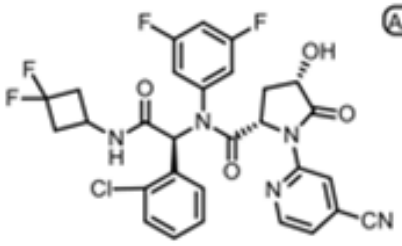
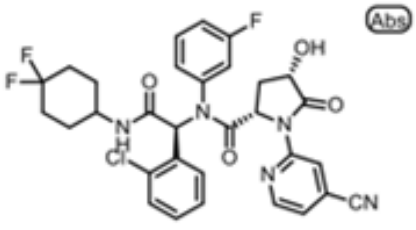
No. Comp.	Estructura
151	
152	
153	
154	

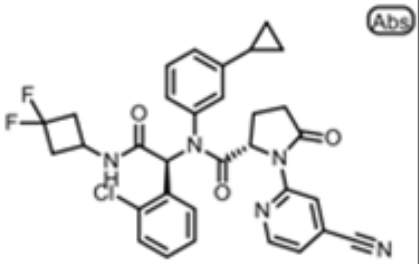
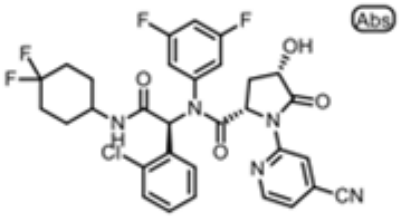
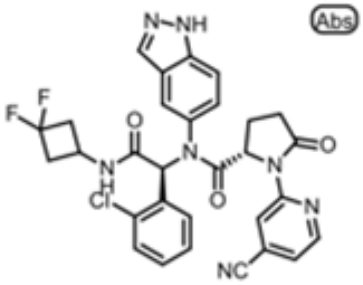
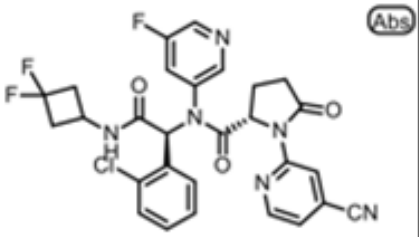
No. Comp.	Estructura
155	
156	
157	

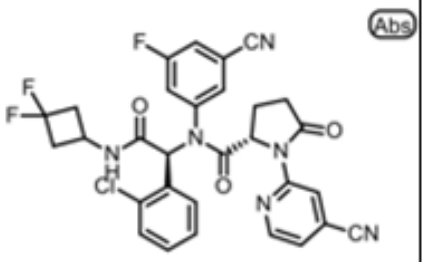
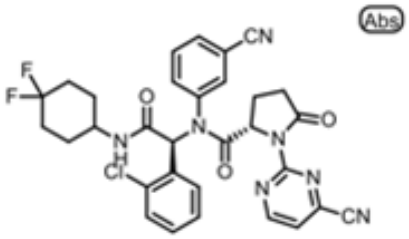
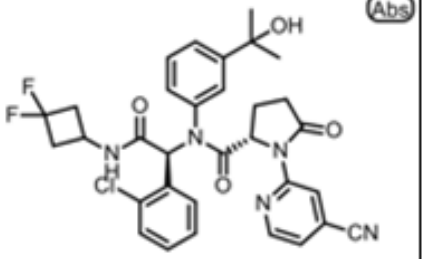
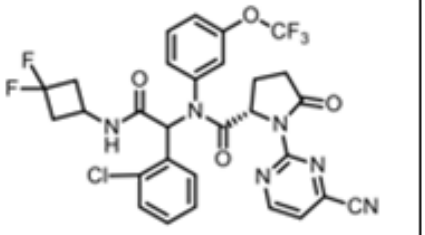
No. Comp.	Estructura
158	
159	
160	

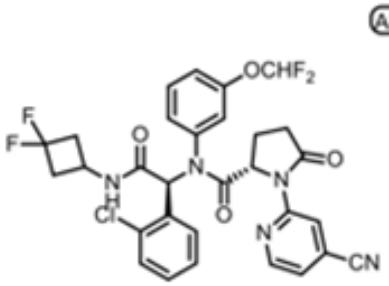
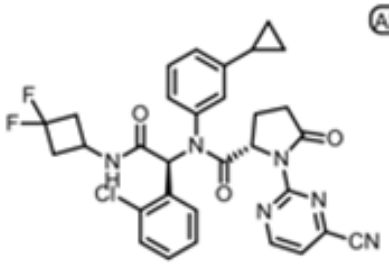
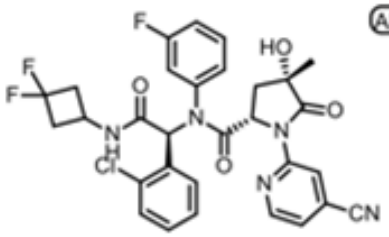
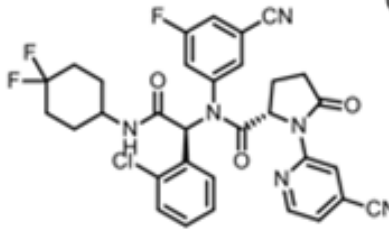
No. Comp.	Estructura
161	
162	
163	
164	

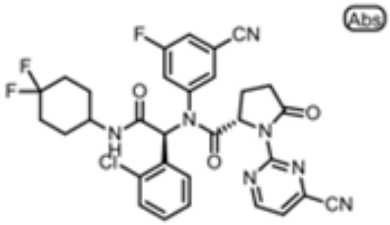
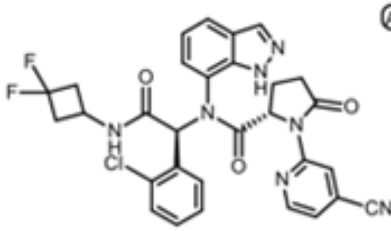
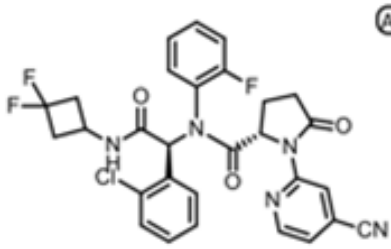
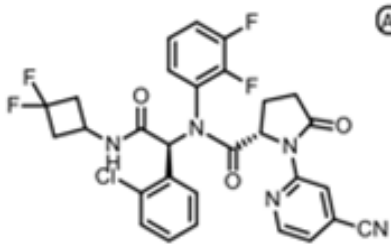
No. Comp.	Estructura
165	
166	
167	
168	

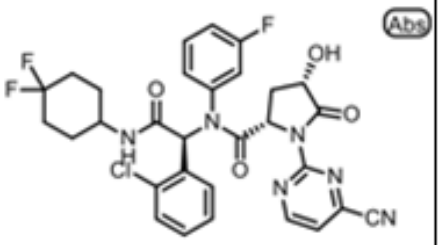
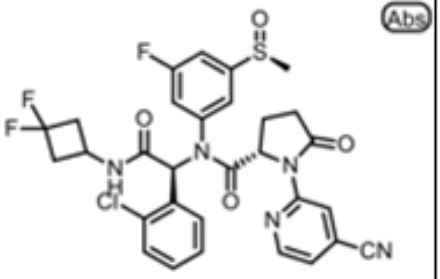
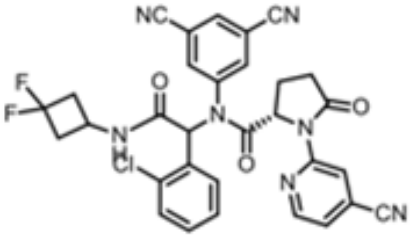
No. Comp.	Estructura
169	
170	
171	
172	

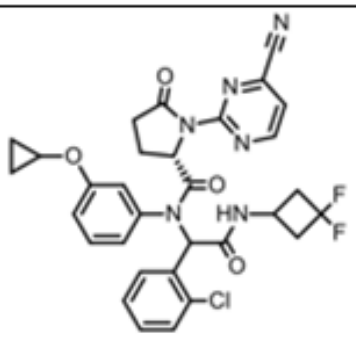
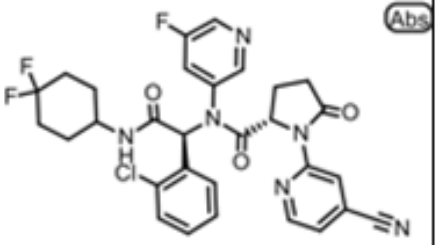
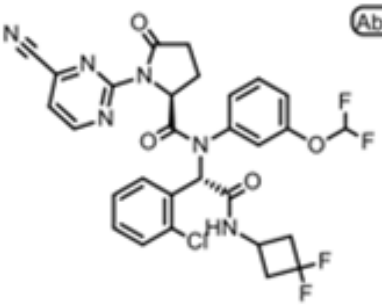
No. Comp.	Estructura
173	
174	
175	
176	

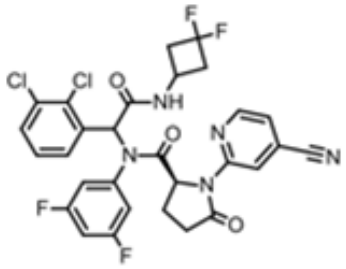
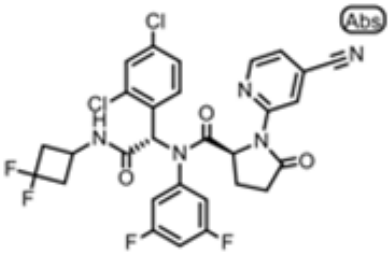
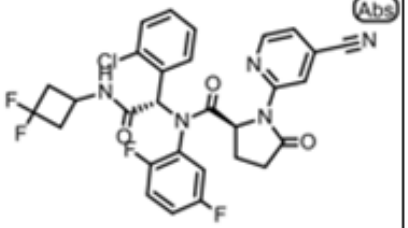
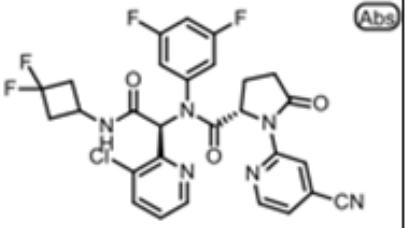
No. Comp.	Estructura
177	
178	
179	
180	

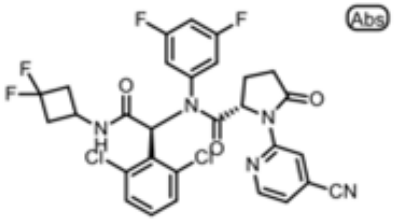
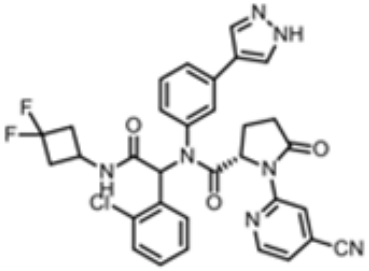
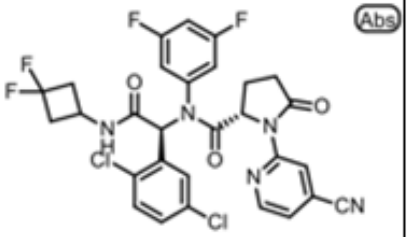
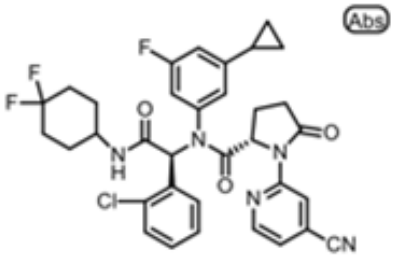
No. Comp.	Estructura
181	
182	
183	
184	

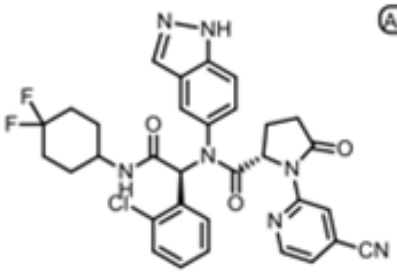
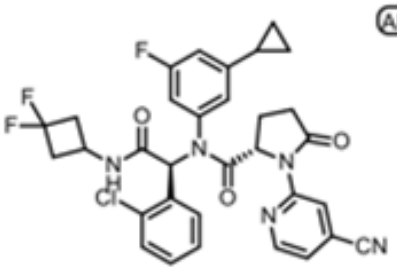
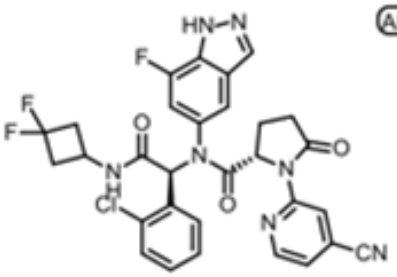
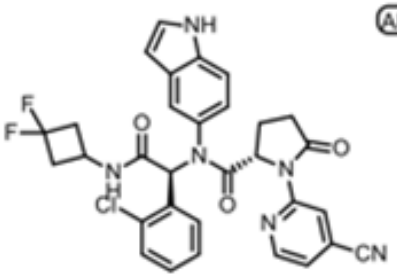
No. Comp.	Estructura
185	
186	
187	
188	

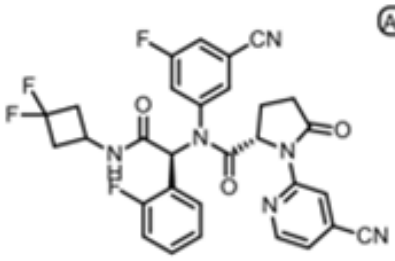
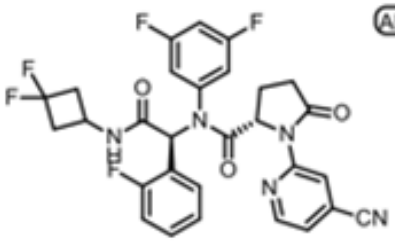
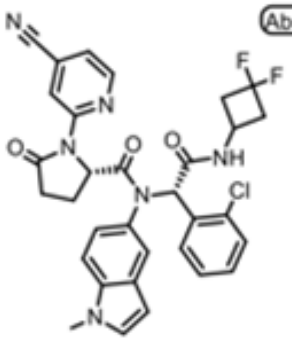
No. Comp.	Estructura
189	
190	
191	

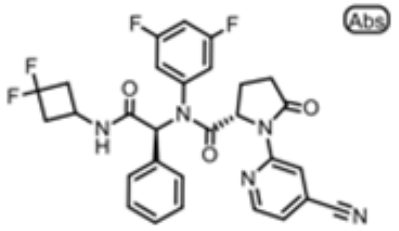
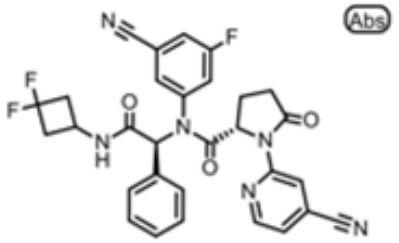
No. Comp.	Estructura
192	
193	
194	

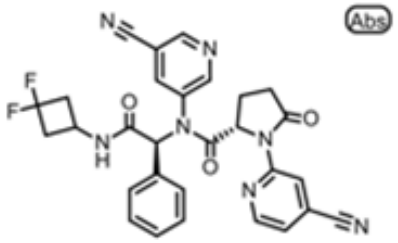
No. Comp.	Estructura
195	
196	
197	
198	

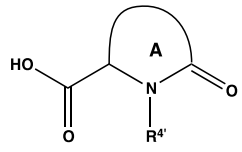
No. Comp.	Estructura
199	
200	
201	
202	

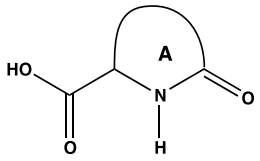
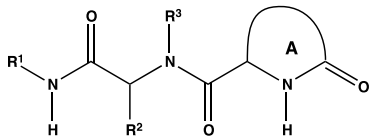
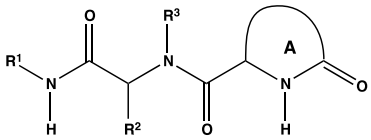
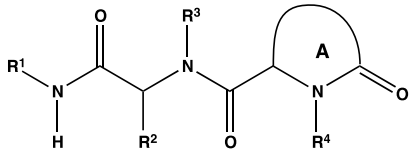
No. Comp.	Estructura
203	
204	
205	
206	

No. Comp.	Estructura
207	
208	
209	

No. Comp.	Estructura
210	
211	

No. Comp.	Estructura
212	

En la presente también se incluyen métodos para preparar compuestos de Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en la presente que comprende hacer reaccionar R^1NC con R^2CHO, R^3NH_2 y  , en donde $R^{4'}$ es H o R^4 y R^1, R^2, R^3, R^4 y un anillo A tal como se definen en la Fórmula I o en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente. En un aspecto de los métodos precedentes, R^4 es alquilo.

En la presente también se incluyen métodos para preparar compuestos de Fórmula I o un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en la presente que comprende (1) hacer reaccionar R^1NC con R^2CHO, R^3NH_2 y  , para proporcionar  y (2) hacer reaccionar  con R^4-haluro para proporcionar  ; en donde R^4 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^1, R^2, R^3, R^4 y un anillo A tal como se definen en la Fórmula I o en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente. En un aspecto de los métodos precedentes, R^4 es arilo o heteroarilo, cada uno independientemente sustituido por uno a tres grupos R^7. En otro aspecto del método precedente, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y el anillo A se definen en cualquiera de las modalidades en la presente.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o

más centros asimétricos y de esta forma se presentan como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros únicos o estereoisómeros individuales que están básicamente libres de otro enantiómero o estereoisómero posible. La expresión "básicamente libre de otros estereoisómeros", tal como se utiliza en presente, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros. Los métodos de obtención o sintetización de un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden aplicarse como sea practicable a compuestos finales o a materiales de partida o intermediarios.

En una realización, el compuesto está enriquecido en un estereoisómero específico al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

Los compuestos de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1

también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar presente en cualquier forma isotópica, incluida ^{1}H, ^{2}H (D o deuterio) y ^{3}H (T o tritio); C puede estar presente en cualquier forma isotópica, incluida ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C; O puede estar presente en cualquier forma isotópica, incluida ^{16}O y ^{18}O; y similares. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en una forma isotópica específica de H, C y/o O al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

A menos que se indique lo contrario cuando un compuesto divulgado se denomina o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar representados en múltiples formas tautoméricas. En dichas instancias, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, aunque solo una única forma tautomérica puede estar representada (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillos puede resultar en alquilación en múltiples sitios, la invención incluye expresamente todos dichos productos de

reacción). Todas dichas formas isoméricas de dichos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención.

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse siguiendo los procedimientos detallados en los ejemplos y otros métodos análogos conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos producidos mediante cualquiera de los esquemas indicados más adelante pueden modificarse adicionalmente (por ejemplo, a través de la adición de sustituyentes de anillos, etc.) para producir compuestos adicionales. Los abordajes y compuestos específicos que se muestran en la presente no pretenden ser taxativos. La adecuación de un grupo químico en una estructura de compuesto para utilizar en la síntesis de otro compuesto está dentro de los conocimientos de un experto en la técnica. Las transformaciones de la química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas descritas en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et ál., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et ál., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John

Wiley and Sons (1994); y Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de las mismas.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son aquellas que resultan en la formación de compuestos estables.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge *et ál.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts" J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser $-COO^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, iones de metal alcalino tales como Na^+ y K^+, cationes alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+}, y otros cationes tales como Al^{3+}. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, ión de amonio (es decir, NH_4^+) e iones de amonio sustituido (por

ejemplo, NH_3R^+, NH_2R^{2+}, NHR^{3+}, NR^{4+}). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituido adecuados son aquellos que derivan de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, al igual que aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-NH_2$ puede ser $-NH_3^+$), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aquellos que derivan de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aquellos que derivan de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumarico, glucoheptonico, gluconico, glutamico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico,

lactobiónico, laurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aquellos que derivan de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de sal del mismo.

Composiciones y vías de administración

Los compuestos utilizados en los métodos descritos en la presente pueden formularse junto con un portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades efectivas para lograr una modulación de una enfermedad o síntomas de una enfermedad, incluidos aquellos descritos en la presente.

La expresión "portador o adyuvante farmacéuticamente

aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tal como succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens u otros matrices de administración polimérica similar, proteínas de suero tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa,

polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como α-, β- y γ-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluido 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados también pueden utilizarse ventajosamente para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o soluciones amortiguadoras farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, tal como se utiliza en la presente, incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa,

intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional e intracraneana o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa inyectable estéril u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes de dispersión o humectación adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteral aceptable no tóxico como, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, convencionalmente se utilizan aceite estériles, fijos como un disolvente o medio de suspensión. Con este propósito, puede utilizarse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de

ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que comúnmente se utilizan en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsionantes y/o suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente utilizados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de biodisponibilidad que comúnmente se utilizan en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras también pueden utilizarse a efectos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluidas, a modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran oralmente suspensiones y/o emulsiones acuosas, el

ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa combinándose con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden agregarse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, a modo no taxativo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debería formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, aceite mineral,

petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxipropileno de polioxietileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición pueden formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes adecuados. Portadores adecuados incluyen, a modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches transdérmicos tópicos también se incluyen en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden preparase en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 a 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 95% de la dosificación normalmente administrada en régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, de los compuestos de la presente invención. Alternativamente, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados con los compuestos de la presente invención en una única composición.

Los compuestos descritos en la presente pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosificación en un rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120

horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos en la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición compuesta para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se combina con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, dichas preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

Pueden ser necesarias dosis inferiores o superiores que aquellas mencionadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier sujeto particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de

administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, la condición o los síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, la condición o los síntomas y el criterio de médico tratante.

Con la mejora de la condición del sujeto, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, en caso de que sea necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el cual la condición mejorada se retiene cuando los síntomas se hayan aliviado hasta el nivel deseado. Los sujetos pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras la recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en la presente pueden comprender además otro agente terapéutico útil para tratar el cáncer.

Métodos de uso

Se proporciona un método para inhibir la actividad de IDH1 o

IDH2 mutante que comprende poner en contacto un sujeto que lo necesita con un compuesto (incluyendo sus tautómeros y/o isotopólogos) de fórmula estructural I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en la presente en cualquiera de las realizaciones en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 o IDH2 en donde la mutación de IDH1 o IDH2 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. En un aspecto de la presente realización, la IDH1 mutante tiene una mutación R132X. En un aspecto de la presente realización, la mutación de R132X es seleccionada de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. En otro aspecto adicional, la mutación R132X es R132H.

También se proporcionan métodos de tratamiento de cáncer caracterizados por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que comprende la etapa de administración a un sujeto que lo necesita de (a) un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1, o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o (b) una composición farmacéutica que

comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación de IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de la presente realización, la mutación IDH1 es una mutación R132X. En otro aspecto de la presente realización, la mutación R132X es seleccionada de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. Un cáncer puede ser analizado mediante secuenciamiento de las muestras de células para determinar la presencia y naturaleza específica de una mutación (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente) en el aminoácido 132 de IDH1.

Sin ceñirse a ninguna teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH1 en donde la mutación IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular mutaciones R132H de IDH1, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cánceres, independientemente de su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. De esta forma, los compuestos y métodos de la

presente invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracterice por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que imparte dicha actividad y en particular una mutación de IDH1, R132H o R132C.

En un aspecto de la presente realización, la eficacia del tratamiento del cáncer es monitoreada midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Típicamente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado es indicado para el uso del compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente para tratar el cáncer. Una vez que se establecen niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante y/o al terminar el tratamiento para establecer la eficacia. En ciertas realizaciones, el nivel de 2HG solo se determina durante y/o después de terminar el tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el tratamiento y después del tratamiento indica eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no son elevados durante o después del tratamiento también indica eficacia. Típicamente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de eficacia del tratamiento del cáncer, tales como reducción del número y tamaño de tumores y/o lesiones asociadas con el

cáncer, mejora de la salud general del sujeto y alteraciones de los biomarcadores que están asociadas con la eficacia del tratamiento del cáncer.

Puede detectarse 2HG en una muestra mediante LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol, y se centrifuga a 3.000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante puede recogerse y almacenarse a -80 grados Celsius antes de LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Puede utilizarse una variedad de métodos de separación de cromatografía líquida (LC) diferentes. Cada método puede acoplarse mediante ionización por electropulverización negativa (ESI, -3,0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que operan en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM), con parámetros de MS optimizados sobre soluciones estándar de metabolitos de infusión. Los metabolitos pueden separarse mediante cromatografía de fase inversa usando 10 mM de tributil-amina como agente de apareamiento en la fase móvil acuosa, de acuerdo con una variante de un método mencionado anteriormente (Luo *et ál. J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de metabolitos de TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t= 7, 95% B; t= 8, 0% B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de 100% de metanol. Otro

método es específico para 2-hidroxiglutarato, que opera un gradiente lineal rápido de 50%-95% B (soluciones amortiguadoras, tales como se definieron anteriormente) durante 5 minutos. Puede utilizarse Synergi Hydro-RP, 100mm × 2 mm, 2,1 µm de tamaño de partícula (Phenomonex) como columna, tal como se describió anteriormente. Los metabolitos pueden cuantificarse mediante comparación de áreas pico con estándares de metabolitos puros a una concentración conocida. Los estudios de flujo de metabolitos de ^{13}C-glutamina pueden llevarse tal como se describe en, por ejemplo, Munger *et ál.* Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

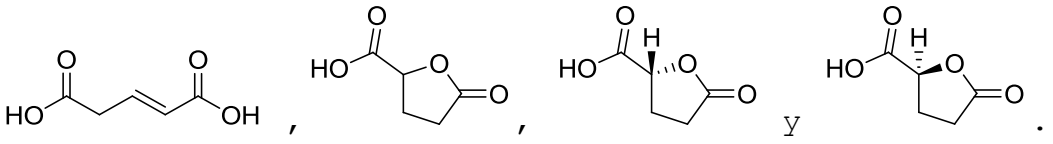
En una realización, el 2HG se evalúa directamente.

En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de realización del método analítico. A modo de ejemplo dicho derivado puede ser un derivado formado en análisis MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, como se forma en análisis de MS.

En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG.

Ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan, o reducen, como resultado de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato que se correlacionará con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

Derivados de 2HG ejemplares incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



En una realización, el cáncer es un tumor en donde al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células tumorosas contienen una mutación de IDH1, y en particular una mutación R132H o R132C de IDH1, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

Se sabe que las mutaciones R132X de IDH1 ocurren en ciertos tipos de cánceres como se indica en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2. Mutaciones de IDH asociadas con ciertos cánceres

Tipo de cáncer	**Mutación R132X de IDH1**	**Tipo de tumor**
Tumores cerebrales	R132H	Tumor primario
	R132C	Tumor primario
	R132S	Tumor primario
	R132G	Tumor primario
	R132L	Tumor primario
	R132V	Tumor primario
Fibrosarcoma	R132C	Línea celular de fibrosarcoma HT1080
Leucemia mieloide aguda (AML)	R132H	Tumor primario
	R132G	Tumor primario
	R132C	Tumor primario

Cáncer de próstata	R132H	Tumor primario
	R132C	Tumor primario
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	R132C	Tumor primario
Paragangliomas	R132C	Tumor primario

Se han identificado mutaciones R132H de IDH1 en glioblastoma, leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña, colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), cáncer de colon y linfoma no-Hodgkin angio-inmunoblástico (NHL). Por consiguiente, en una realización, los métodos descritos en la presente se utilizan para tratar glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) o colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), cáncer de colon o linfoma no-Hodgkin angio-inmunoblástico (NHL) en un paciente.

Por consiguiente, en una realización, el cáncer es un cáncer seleccionado de cualquiera de los tipos de cáncer enumerados

en la Tabla 2, y la mutación R132X de IDH es una o más de las mutaciones R132X de IDH1 enumeradas en la Tabla 2 para ese tipo de cáncer particular.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente pueden comprender adicionalmente varias etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula estructural I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además una etapa de evaluación del crecimiento, tamaño, peso, invasividad, etapa y/o fenotipo del cáncer.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además una etapa de evaluación del genotipo IDH1 del cáncer. Esto puede lograrse mediante métodos comunes en la técnica, tales como secuenciamiento de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la

presencia, distribución o nivel de 2HG.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I, II, II-a, II-a-1, II-b o II-b-1 o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el método comprende además la etapa de determinación del nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición de MRI y/o MRS, análisis de muestras de fluido corporal, tales como análisis de suero o fluido de la médula espinal, o mediante análisis de material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopía de masas.

Terapias de combinación

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente comprenden la etapa adicional de co-administración a un sujeto que lo necesita una segunda terapia, por ejemplo, un agente terapéutico de cáncer adicional o un tratamiento de cáncer adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos para el cáncer adicionales incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias de anticuerpos, inmunoterapia y terapia de hormonas. Los tratamientos para el cáncer adicionales incluyen, por ejemplo: cirugía y terapia de

radiación. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

El término "co-administración", tal como se utiliza en la presente con respecto a un agente terapéutico para el cáncer adicional, significa que el agente terapéutico para el cáncer adicional puede administrarse junto con un compuesto de la presente invención como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico, tal como se describió anteriormente) o como formas de dosificación múltiples separadas. Alternativamente, el agente terapéutico para el cáncer adicional puede administrarse antes de, conjuntamente con o después de la administración de un compuesto de la presente invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención como el segundo agente terapéutico se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto, no impide la administración separada del mismo agente terapéutico, ningún otro segundo agente terapéutico ni ningún otro compuesto de la presente invención a dicho sujeto en otro momento durante

el tratamiento. El término "co-administración", tal como se utiliza en la presente con respecto a un tratamiento para el cáncer adicional, significa que el tratamiento para el cáncer adicional puede ocurrir antes, de manera consecutiva o concurrente con o después de la administración de un compuesto de la invención.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de quimioterapia. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en terapia para el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina), agentes alquilantes (por ejemplo mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, alquilsulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno de huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros) y agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina (5-aza-deoxicitidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-flouro-2'-deoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Agentes ejemplares incluyen Aclarrubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulínico, Amrrubicina, Amsacrina, Anagrelida, Trióxido arsénico, Asparaginasa, Atrasentano, Belotecano, Bexaroteno, bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfano, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatina,

Carbocuona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucil, Clormetina, Cisplatina, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorrubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirrubicina, Estramustina, Etoglucid, Etopósido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes de Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarrubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Irofulveno, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorrubicina liposomal, Daunorrubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfano, Masoprocol, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotana, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatina, Nimustina, Oblimersén, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarrubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfímero de sodio, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecán, Sapacitabina, Semustina, Sitimagén ceradenovec, Strataplatina, Streptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfina, Temozolomida, Teniposida, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecán, Trabectedina, Triazicuona,

Trietilenmelamina, Triplatina, Tretinoína, Treosulfán, Trofosfamida, Uramustina, Valrrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en la presente.

Debido a que algunos fármacos trabajan mejor juntos que solos, a menudo se proporcionan dos fármacos al mismo tiempo. A menudo, se utilizan dos o más agentes de quimioterapia como quimioterapia de combinación.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de diferenciación.

Dicho agente de diferenciación incluye retinoides (tales como ácido todo-trans-retinoico (ATRA), ácido 9-cis retinoico, ácido 13-cis-retinoico (13-cRA) y 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR)); trióxido arsénico; inhibidores de desacetilasa de histona HDAC (tal como azacitidina (Vidaza) y butiratos (por ejemplo, fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (tales como bisacetamida de hexametileno ((HMBA)); vitamina D; y citocinas (tales como factores estimuladores de colonias incluidos G-CSF y GM-CSF, e interferones).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominio enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Ejemplos prominentes son los inhibidores de quinasa de tirosina tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también los inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la cual el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) típicamente utilizado en cáncer de mama y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab típicamente utilizado en una variedad de malignidades de células B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Ejemplos de proteínas de fusión incluyen Aflibercept y Denileucina diftitox. En

algunas realizaciones, la terapia dirigida puede utilizarse en combinación con un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, una biguanida tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.

La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "buscadores de blancos" que pueden unirse a los receptores de superficie celular o la matriz que rodea el tumor. Los radionucleidos que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGD) con el tiempo matan la célula cancerosa si el nucleido se descompone cerca de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de inmunoterapia. La inmunoterapia del cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al propio sistema inmune del sujeto a luchar contra el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra tumores incluyen inmunoterapia con BCG intravesicular para cáncer de vejiga superficial, y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en sujetos con carcinoma de células renales y melanoma.

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede considerarse una forma de inmunoterapia, dado que las células inmunes del donante a menudo atacarán al tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, pueden utilizarse agentes de inmunoterapia en combinación con un compuesto o composición descrito en la presente.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico para el cáncer adicional es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Ejemplos comunes de tumores sensibles a las hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y próstata. La eliminación o el bloqueo de estrógenos o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas de hormonas, tales como progesteronas, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, pueden utilizarse agentes de terapia hormonal en combinación con un compuesto o composición descrito en la presente.

Otras modalidades terapéuticas adicionales posibles incluyen imatinib, terapia de genes y vacunas de células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos radioetiquetados y

anticuerpos.

EJEMPLOS

El nombre químico de cada uno de los compuestos descritos a continuación es generado por el software ChemBioOffice.

DCM = diclorometano

DPPA = difenilfosforil azida

DIPEA = *N*,*N*-Diisopropiletilamina

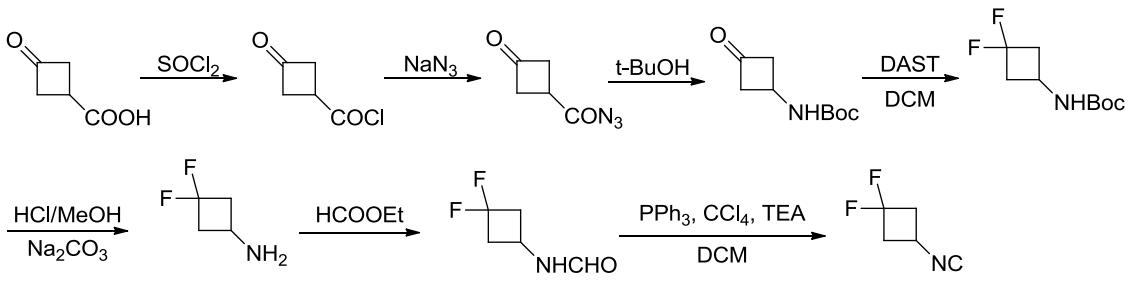
TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

TFAA = anhídrido trifluoroacético

Procedimientos generales para la preparación de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano

Método A:



Paso A: terc-Butil 3-oxociclobutilcarbamato. A una solución

de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (10 g, 88 mmol) en DCM seco (60 mL) a 0°C, se agregó por goteo $SOCl_2$ (20 mL). La mezcla se calentó hasta alcanzar reflujo durante 1,5 h y luego se evaporó al vacío. La mezcla resultante se co-evaporó dos veces con tolueno (2 x 8 mL) y el residuo se disolvió en acetona (30 mL), con posterior adición por goteo a una solución de NaN_3 (12 g, 185,0 mmol) en H_2O (35 mL) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h más y luego se aplacó con hielo (110 g). La mezcla resultante se extrajo con Et_2O (2 x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta proporcionar aproximadamente 15 mL de solución. Se agregó tolueno (2 x 30 mL) al residuo y la mezcla se co-evaporó dos veces para eliminar Et_2O (en cada oportunidad se dejaron aproximadamente 30 mL de la solución para evitar una explosión). La solución de tolueno resultante se calentó hasta alcanzar 90°C hasta que cesó el desprendimiento de N_2. Posteriormente, se agregaron 40 mL de t-BuOH a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 90°C. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 7:1 a 5:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 186,1 $(M+1)^+$.

Paso B: terc-Butil 3,3-difluorociclobutilcarbamato. A una solución de terc-butil-3-oxociclobutilcarbamato (2,56 g, 111,07 mmol) en DCM seco (190 mL), DAST (dietilaminosulfuro trifluoruro) (41,0 mL, 222,14 mmol) se agregó por goteo a 0°C bajo atmósfera de N_2. La mezcla luego se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se agregó lentamente en una solución enfriada previamente de $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 15:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,79 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,58 – 2,29 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS: 208,1 $(M+1)^+$.

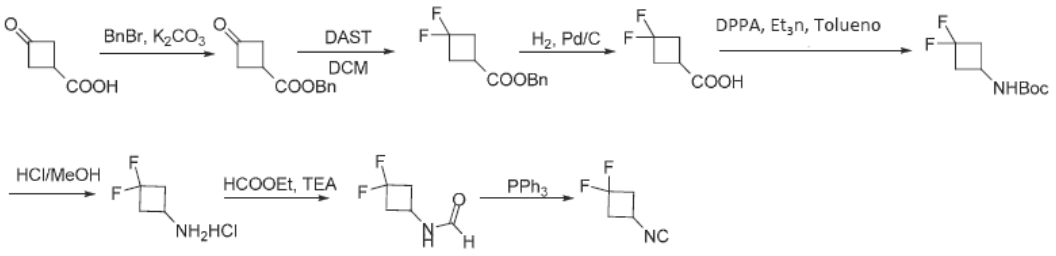
Paso C: N-(3,3-difluorociclobutil)formamida. A una solución de MeOH (170 mL) y CH_3COCl (65 mL), se agregó terc-Butil 3,3-difluorociclobutilcarbamato (12,1 g, 58,42 mmol) en una porción por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min y luego se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h más. La mezcla

de reacción se concentró y disolvió en H_2O (200 mL). La mezcla resultante se extrajo mediante Et_2O (150 mL) y la capa acuosa se ajustó hasta alcanzar pH=11 con Na_2CO_3 sólido y se extrajo mediante DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío utilizando un baño de agua fría (<20°C). El residuo se disolvió en HCOOEt (90 mL) y se transfirió a un tubo de presión sellado. Esta mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 80°C y se agitó durante toda la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 1:1 a 1:3) como eluyente para proporcionar el producto deseado. MS: 136,1 $(M+1)^+$.

Paso D: 1,1-Difluoro-3-isocianociclobutano. A una solución de *N*-(3,3-difluorociclobutil)-formamida (2,0 g, 14,81 mmol) y PPh_3 (4,27 g, 16,29 mmol) en DCM (35 mL) se agregaron CCl_4 (1,43 mL, 14,81 mmol) y TEA (2,06 mL, 14,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante toda la noche en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se evaporó al vacío a 0°C. El residuo se suspendió en Et_2O (25 mL) a 0°C durante 30 min y luego se filtró. El filtrado se evaporó hasta obtener aproximadamente 5 mL a 0°C a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Et_2O

como eluyente para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Método B:



Paso A: Bencil 3-oxociclobutanocarboxilato. Una mezcla de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (5 g, 44 mmol), carbonato de potasio (12 g, 88 mmol) y bromuro de bencilo (11,2 g, 66 mmol) en acetona (50 mL) se sometió a reflujo durante 16 h. El disolvente luego se eliminó a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% hexano a 96% hexano / EtOAc para proporcionar el compuesto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 – 7,27 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 3,55 – 3,36 (m, 2H), 3,33 – 3,11 (m, 3H).

Paso B: Bencil 3,3-difluorociclobutanocarboxilato. A una solución de bencil 3-oxociclobutanocarboxilato (1,23g, 6,03 mmol) en DCM (35 mL) se agregó DAST (0,8 mL, 6,03 mmol) por goteo bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se diluyó con DCM. Después de sucesivos lavados con bicarbonato de sodio saturado, ácido clorhídrico 1N ac. y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 93% hexano / EtOAc como eluyente para proporcionar el compuesto deseado como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47 – 7,27 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,90 – 2,60 (m, 4H).

Paso C: Ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico. Se disolvió bencil 3,3-difluorociclobutanocarboxilato (0,84 g, 3,72 mol) en etanol (40 mL) y se agregaron aproximadamente 0,02 g de paladio sobre carbón activado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo atmósfera de H_2 y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. Los filtrados se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,16 – 2,55 (m, 5H).

Paso D: terc-Butil 3,3-difluorociclobutilcarbamato. Se disolvió ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico de bencilo (3,7 g, 27,3 mmol), DPPA (7,87 g, 27 mmol) y TEA (2,87 g, 28,4 mmol) en *t*-BuOH (25 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 h y luego se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 200 mL). La fase orgánica se lavó dos veces con 5% de ácido cítrico e hidrogenocarbonato de sodio saturado respectivamente, se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 50% de hexano / EtOAc para proporcionar el producto deseado. MS: 208,1 $(M+1)^+$.

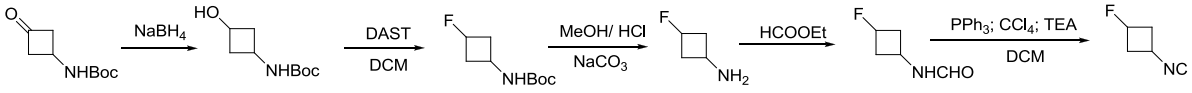
Paso E: 3,3-Difluorociclobutanamina clorhidrato. A una solución fría de MeOH (170 mL) y CH_3COCl (65 mL) se agregó terc-Butil 3,3-difluorociclobutilcarbamato (12,1 g, 58,4 mmol) por goteo a 0°C. Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y luego se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h más y luego se concentró para proporcionar el producto bruto que se precipitó en éter para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 108,1 $(M+1)^+$.

Paso F: N-(3,3-difluorociclobutil)formamida. La mezcla de

3,3-difluorociclobutanamina clorhidrato (6,5 g, 60,7 mmol) y TEA (3 eq) en HCOOEt (90 mL) se agitó a 80°C durante toda la noche en un tubo de presión sellado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con 50% éter de petróleo / EtOAc a 25% éter de petróleo / EtOAc para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54 (s, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 1H), 4,16 – 3,84 (m, 1H), 3,06 – 2,73 (m, 2H), 2,72 – 2,33 (m, 2H). MS: 136,1 $(M+1)^+$.

Paso G: 1,1-Difluoro-3-isocianociclobutano. El compuesto se sintetizó como se señala en el paso D del método A descrito anteriormente

Procedimientos generales para la preparación de 1-fluoro-3-isocianociclobutano



Paso A: terc-Butil 3-hidroxiciclobutilcarbamato. A una solución de terc-Butil 3-oxociclobutilcarbamato (2 g, 10,8 mmol, 2 eq) en EtOH (20 mL) se agregó $NaBH_4$ (204 mg, 1 eq) a 0°C. La mezcla luego se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se

concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 2:1 a EtOAc puro) como eluyente para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 188,1 $(M+1)^+$.

Paso B: terc-Butil 3-fluorociclobutilcarbamato. A una solución de terc-Butil 3-hidroxiciclobutilcarbamato (1 g, 5,35 mmol) en DCM seco (20 mL) a -70°C se agregó DAST por goteo (1g, 0,85 mL, 1,17 eq) bajo atmósfera de N_2. La mezcla luego se entibió lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se lavó con $NaHCO_3$ ac. diluido. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 20:1 a 2:1) como eluyente para proporcionar un sólido blanco como el producto deseado. MS: 190,1 $(M+1)^+$.

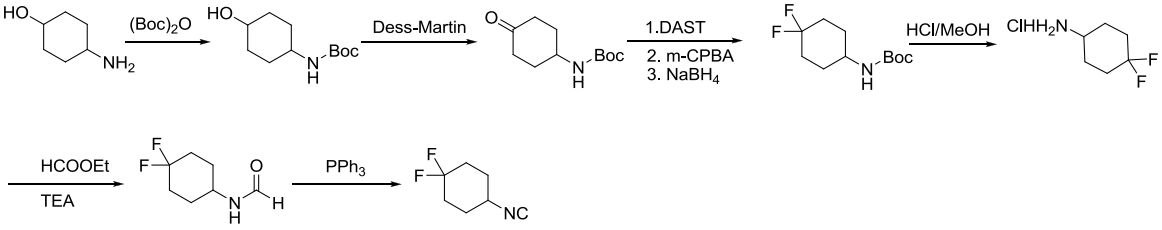
Paso C: 3-Fluorociclobutanamina. El compuesto se sintetizó como se señala en el paso E del método A descrito anteriormente.

Paso D: N-(3-fluorociclobutil)formamida. El compuesto se sintetizó como se señala en el paso F del método A descrito

anteriormente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (s, 1H), 5,94-5,89 (brs, 1H), 5,32-5,25 (m, 0,5H), 5,18-5,11 (m, 0,5H), 4,63-4,42 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H).

Paso E: 1-Fluoro-3-isocianociclobutano. El compuesto se sintetizó mediante el procedimiento general al igual que en el paso G del método A descrito anteriormente.

Procedimientos generales para la preparación de 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano



Paso A: terc-Butil 4-hidroxiciclohexilcarbamato. A una solución de 4-aminociclohexanol (23 g, 0,2 mol) y Et_3N (60 g, 0,6 mol) en THF (230 mL) se agregó $(Boc)_2O$ (87 g, 0,4 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se

concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando DCM/ MeOH (V:V, 20:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 216,2 $(M+1)^+$.

Paso B: terc-Butil 4-oxociclohexilcarbamato. A una solución de terc-Butil 4-hidroxi-ciclohexil-carbamato (10,0 g, 46,5 mmol) en DCM (100 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (39,4 g, 92,9 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se aplacó con solución de $Na_2S_2O_3$ ac. y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 10:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

Paso C: terc-Butil 4,4-difluorociclohexilcarbamato. A una solución de terc-Butil 4-oxociclo-hexilcarbamato (2,13 g, 10 mmol) en DCM seco (25 mL) se agregó DAST (2,58 g, 16 mmol) por goteo a -5°C bajo nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada

lentamente y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ ac. 2N y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando éter de petróleo / EtOAc (V:V, 5:1) como eluyente para proporcionar una mezcla del compuesto del título (~70%) y el producto derivado terc-Butil 4-fluorociclohex-3-enilcarbamato (~30%) como un sólido amarillo claro.

A las mezclas precedentes (2,52 g, 10,7 mmol) en DCM (25 mL) se agregó m-CPBA (2,20 g, 12,9 mmol) en porciones a 0°C mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 5°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se agregó $Na_2S_2O_3$ saturado ac. (8,0 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 40 min y luego se extrajo mediante DCM (3 x 5,0 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. Al residuo precedente en MeOH (15 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,202 g, 5,35 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua

(0,38 g) por goteo para aplacar la reacción a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando DCM como eluyente para proporcionar el compuesto puro como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,46 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,25 – 1,69 (m, 6H), 1,61 – 1,20 (m, 11H). MS: 236,2 $(M+1)^+$.

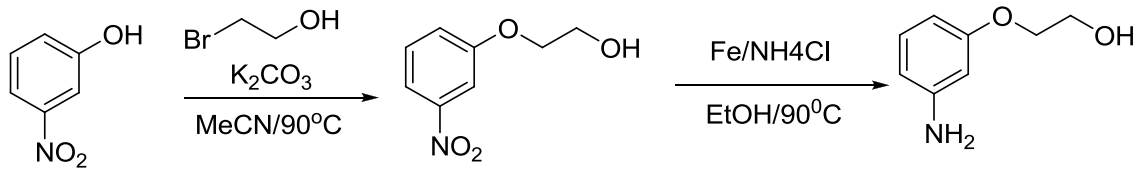
Paso D: 4,4-Difluorociclohexanamina clorhidrato. Una mezcla de terc-Butil 4,4-difluoro-ciclohexilcarbamato (6,0 g, 25,5 mmol) y HCl 6N/MeOH (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto bruto que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,89 (s, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H). MS: 136,1 $(M+1)^+$.

Paso E: N-(4,4-difluorociclohexil)formamida. Una mezcla de 4,4-difluorociclohexanamina (bruta 3,4 g, 25,2 mmol), TEA (3 eq) y etil formiato (35 mL) se agitó a 110°C durante toda la noche en un tanque sellado. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando DCM / MeOH (V:V, 10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ

8,14 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,54 – 2,19 (m, 1H), 2,15 – 1,39 (m, 7H). MS: 164,1 $(M+1)^+$.

Paso F: 1,1-Difluoro-4-isocianociclohexano. Una mezcla de *N*-(4,4-difluorociclohexil)-formamida (2,5 g, 15,3 mmol), PPh_3 (4,4 g, 16,8 mmol), CCl_4 (2,3 g, 15,1 mmol), Et_3N (1,5 g, 14,9 mmol) y DCM (50 mL) se calentó hasta alcanzar 45°C y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en Et_2O (125 mL) a 0°C. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con Et_2O para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Procedimientos generales para la preparación de 2-(3-aminofenoxi)etanol

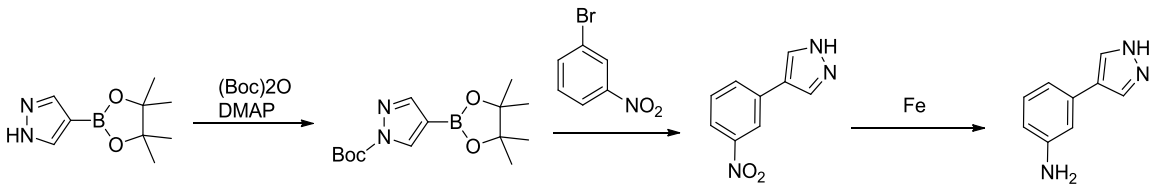


Paso A: 2-(3-Nitrofenoxi)etanol. Una suspensión de 3-nitrofenol (1 g, 7,2 mmol), 2-bromoetanol (1,2 g, 9,6 mmol) y K_2CO_3 (2 g, 14,4 mmol) en MeCN (12 mL) se agitó a 90°C durante toda la noche. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el primer lote del producto. El filtrado se

concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar otro lote del producto deseado como un sólido amarillo.

Paso B: 2-(3-Aminofenoxi)etanol. A una solución de 2-(3-nitrofenoxi)etanol (500 mg, 2,7 mmol) y NH_4Cl (720 mg, 13,5 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó polvo de hierro (900 mg, 16,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción luego se agitó a 90°C durante 2 hr y a continuación se enfrió. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo. MS: 154,1 $(M+1)^+$.

Procedimientos generales para la preparación de 3-(1H-pirazol-4-il)anilina



Paso A: terc-Butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato. A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,57 mmol) y $(Boc)_2O$ (672 mg, 3,08 mmol) en DMF (1,0 mL) se agregó

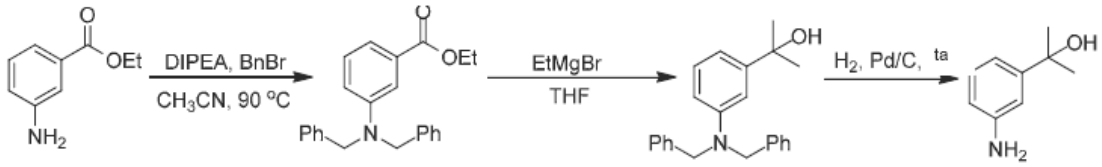
DMAP (63 mg, 0,52 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se dividió entre EtOAc y NH_4Cl saturado ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto.

Paso B: 4-(3-Nitrofenil)-1H-pirazol. A una solución de terc-Butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (300 mg, 0,82 mmol), 1-bromo-3-nitrobenceno (137 mg, 0,68 mmol) y Na_2CO_3 (216 mg, 2,04 mmol) en DME/H_2O (5 mL/1 mL) bajo N_2, se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (24 mg, 0,034 mmol). La mezcla se agitó a 85°C durante toda la noche y luego se aplacó con H_2O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 190,2 $(M+1)^+$.

Paso C: 3-(1H-pirazol-4-il)anilina. Se agregó polvo de hierro (296 mg, 5,30 mmol) a una solución de 4-(3-nitrofenil)-1H-pirazol (200 mg, 1,06 mmol) en AcOH/EtOH (2 mL/3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 hr y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se filtró a través de Celite. La torta de filtrado se lavó con H_2O. El filtrado se neutralizó con NaOH 1 N hasta alcanzar pH = 8 y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 160,2 $(M+1)^+$.

Procedimientos generales para la preparación de 2-(3-aminofenil)propan-2-ol



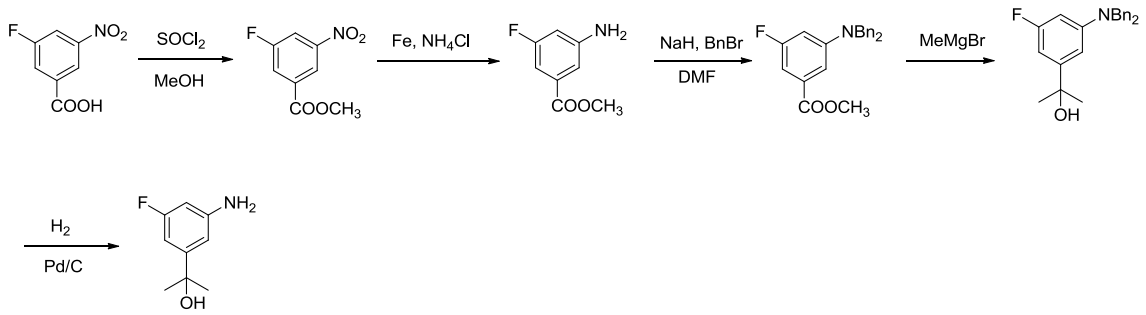
Paso A: Etil 3-(dibencilamino)benzoato 2. A una solución de etil 3-aminobenzoato (2 g, 0,012 mmol) y Et_3N (5,26 mL, 0,036 mmol) en CH_3CN (30 mL), se agregó BnBr (4,32 mL, 0,036 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar reflujo durante 18 hr y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta secarse al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EtOAc = 10: 1 como eluyente) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 346,1 $(M+1)^+$.

Paso B: 2-(3-(dibencilamino)fenil)propan-2-ol. A una solución de etil 3-(dibencilamino)benzoato (1,85 g, 5,58 mmol) en THF anhidro (15 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó MeMgBr (3 M sol. en THF, 5,58 mL, 16,7 mmol) por goteo durante 30 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se aplacó mediante adición de NH_4Cl saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y luego concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EtOAc = 2: 1 como eluyente) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. MS: 332,1 $(M+1)^+$.

Paso C: 2-(3-aminofenil)propan-2-ol. A una solución de 2-(3-(dibencilamino)fenil)propan-2-ol (268 mg, 0,81 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó 10% Pd/C (27 mg) en una porción. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EtOAc = 1: 2 como eluyente) para proporcionar el producto deseado como un sólido

amarillo. MS: 152,1 $(M+1)^+$.

Procedimientos generales para la preparación de 2-(3-amino-5-fluorofenil)propan-2-ol



Paso A. Metil 3-fluoro-5-nitrobenzoato. Se agregó por goteo cloruro de tionilo (488 mg, 4,1 mmol) a una solución de ácido 3-fluoro-5-nitrobenzoico (500 mg, 2,7 mmol) en metanol seco (10 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 6 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el clorhidrato de éster metílico correspondiente como un sólido ceroso que se utilizó directamente en el siguiente paso. MS: 200 $(M+1)^+$.

Paso B. Metil 3-amino-5-fluorobenzoato. A una solución de metil 3-fluoro-5-nitrobenzoato (400 mg, 2 mmol) en etanol (10 mL) se agregó polvo de hierro (560 mg, 10 mmol) y cloruro de amonio (540 mg, 10 mmol) en una porción. La mezcla de

reacción se agitó a 80 °C durante 1 hr. Después de enfriar la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. MS: 170 $(M+1)^+$.

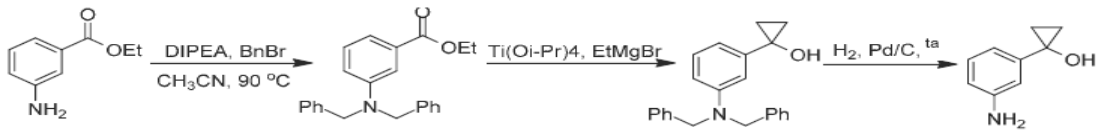
Paso C. Metil 3-(dibencilamino)-5-fluorobenzoato. A una solución de metil 3-amino-5-fluorobenzoato (440 mg, 2,6 mmol) en DMF seco (10 mL) se agregó NaH (187 mg, 7,8 mmol) en porciones, con posterior adición de bromuro de bencilo (1,1 g, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 hr y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 350 $(M+1)^+$.

Paso D. 2-(3-(Dibencilamino)-5-fluorofenil)propan-2-ol. Se disolvió bromuro de metilmagnesio (1 M en THF, 2,4 mL, 2,4 mmol) en THF (5 mL) y se colocó en un baño de agua helada. Luego se agregó lentamente metil 3-(dibencilamino)-5-fluorobenzoato (280 mg, 0,8 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla de reacción. Esta mezcla se agitó durante 3 hr mientras se mantenía la temperatura interna entre 15 y 25 °C. Luego la mezcla se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se trató con solución de cloruro de amonio, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado. MS: 350 $(M+1)^+$.

Paso E. 2-(3-Amino-5-fluorofenil)propan-2-ol. A una solución de 2-(3-(dibencilamino)-5-fluorofenil)propan-2-ol (150 mg, 0,43 mmol) en etanol (5 mL) se agregó 10 % Pd/C (15 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La suspensión luego se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 170 $(M+1)^+$.

Procedimientos generales para la preparación de etil 1-(3-aminofenil)ciclopropanol



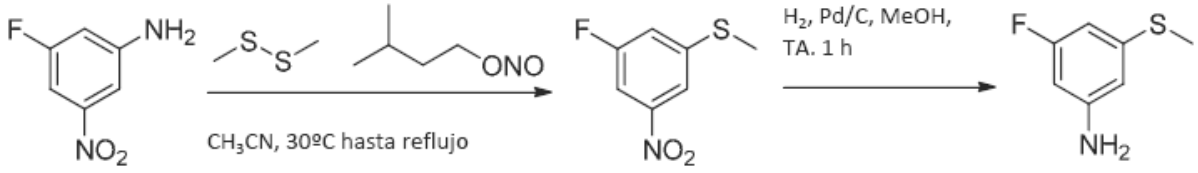
Paso A. Etil 3-(dibencilamino)benzoato. A una solución de etil 3-aminobenzoato (2 g, 0,012 mmol) y Et_3N (5,26 mL, 0,036 mmol) en CH_3CN (30 mL) se agregó BnBr (4,32 mL, 0,036 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar reflujo durante 18 h y se enfrió hasta alcanzar

temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 346,1 $(M+1)^+$.

Paso B. 1-(3-(Dibencilamino)fenil)ciclopropanol. A una solución de etil 3-(dibencilamino)benzoato (1,85 g, 5,58 mmol) en THF anhidro (20 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 se agregó tetraisopropóxido de titanio (0,25 mL, 0,84 mmol) por goteo durante 10 min. Después de una hora de agitación, se agregó por goteo EtMgBr (THF solución, 4,1 mL, 12,3 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se aplacó mediante adición de NH_4Cl saturado ac. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EtOAc = 5: 1 como eluyente) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 - 7,28 (m, 5H), 7,25 - 7,18 (m, 5H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 6,61 - 6,56 (m, 2H), 4,65 (s, 4H), 1,17 - 1,13 (m, 2H), 0,93 - 0,90 (m, 2H). MS: 330,1 $(M+1)^+$.

Paso C. Etil 1-(3-aminofenil)ciclopropanol. A una solución de 1-(3-(dibencilamino)fenil)ciclopropanol (1,8 g, 5,45 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente se agregó 10% Pd/C (200 mg) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EtOAc = 2: 1 como eluyente) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,63 - 6,60 (m, 1H), 6,56 – 6,53 (m, 1H), 1,22- 1,19 (m, 2H), 1,01 - 0,98 (m, 2H). MS: 150,1 $(M+1)^+$.

Procedimientos generales para la preparación de 3-fluoro-5-(metiltio)anilina

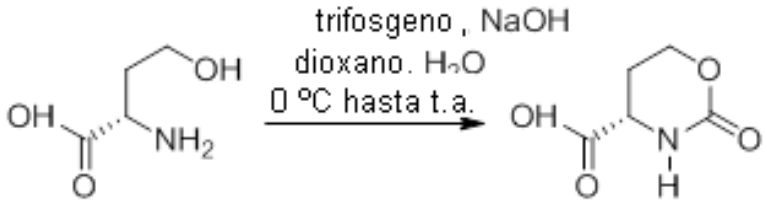


Paso A. (3-Fluoro-5-nitrofenil)(metil)sulfano. Una solución de 3-fluoro-5-nitroanilina (200 mg, 1,28 mmol), 1,2-dimetildisulfano (121 mg, 1,29 mmol) y CH_3CN (3 mL) se agitó a 30°C. Se agregó lentamente nitrito de isoamilo limpio (150

mg, 1,28 mmol) mediante jeringa durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta alcanzar reflujo durante 10 min y se mantuvo a un reflujo suave hasta que cesó el desprendimiento de N_2 (30~60 min). La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite oscuro. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro.

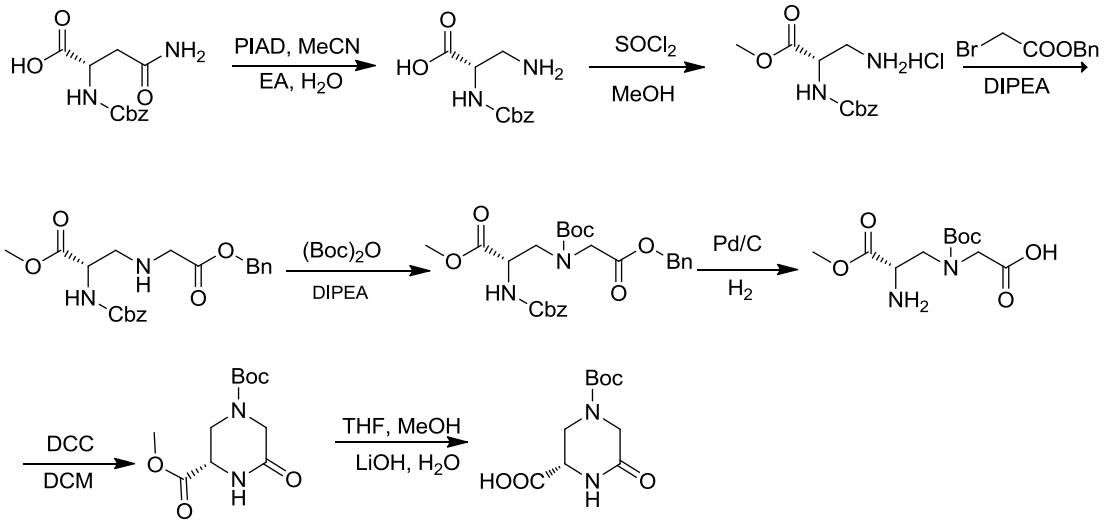
Paso B: 3-Fluoro-5-(metiltio)anilina. A una solución de (3-fluoro-5-nitrofenil)(metil)sulfano (90 mg, 0,48 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó 10% Pd/C (9 mg) en una porción. La mezcla resultante se purgó con H_2 tres veces y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró a través de Celite y la torta de filtrado se lavó con MeOH (5 mL). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso. MS: 158,0$(M+1)^+$.

Procedimiento general para la preparación de ácido *(S)*-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxílico



A una mezcla de ácido *(S)*-2-amino-4-hidroxibutanoico (10 g, 84,0 mmol) y 250 mL de NaOH ac. (2 mol/L, 20,4 g, 510 mmol) a 0°C se agregó una solución de trifosgeno en dioxano (25,3 g en 125 mL dioxano) por goteo durante 1 h. La temperatura interna se mantuvo por debajo de 5°C durante la adición. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío, con posterior adición de 200 mL de CH_3CN. La mezcla resultante luego se calentó hasta alcanzar 60°C y se agitó vigorosamente durante 0,5 h. La mezcla caliente se filtró inmediatamente. El filtrado luego se concentró hasta proporcionar 100 mL y el producto deseado se precipitó. El producto bruto se recogió mediante filtración y se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. MS: 146,0 $(M+1)^+$.

Procedimiento general para la preparación de ácido *(S)*-4-(terc-butoxicarbonil)-6-oxopiperazina-2-carboxílico



Paso A: Ácido (S)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico. A una mezcla de ácido *(S)*-4-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoico (3 g, 11,3 mmol) en MeCN (20 mL), EtOAc (20 mL) y H_2O (10 mL), se agregó PIAD (4,38 g, 13,5 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. MS: 239,1 $(M+1)^+$.

Paso B:(S)-Metil 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato clorhidrato. A una solución agitada de MeOH (50 mL) se agregó $SOCl_2$ (5 mL) por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 h antes de agregarse ácido *(S)*-3-amino-2-

(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (2,6 g, 10 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. MS: 253,1 $(M+1)^+$.

Paso C: (S)-Metil 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato. A una solución de *(S)*-metil 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato clorhidrato (2,6 g, 0,01 mol) en THF (40 mL) se agregó DIPEA (4,0 g, 0,03 mol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, con posterior adición de bencil 2-bromoacetato (4,7 g, 0,02 mol). Luego la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se aplacó mediante adición de H_2O y luego se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 401,2 $(M+1)^+$.

Paso D: (S)-Metil 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)propanoato. A una solución de *(S)*-metil 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)-2-

(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato (3,0 g, 7,5 mmol) en THF (40 mL) se agregó DIPEA (2,9 g, 22,5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min con posterior adición de di-terc-Butil dicarbonato (3,27 g, 15 mmol). Luego la mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de aplacar con una solución de $NaHCO_3$ saturado, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL) y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 501,2 $(M+1)^+$.

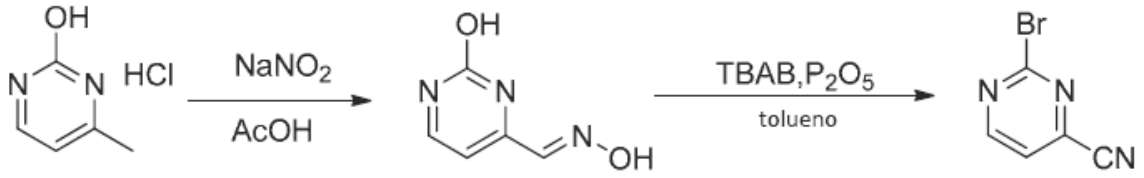
Paso E: Ácido (S)-2-((2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)(terc-butoxicarbonil)amino)acético. A una solución de *(S)*-metil 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-(((bencil-oxi)carbonil)amino)propanoato (2,5 g, 5 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó 10% Pd/C (250 mg). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. MS: 277,1 $(M+1)^+$.

Paso E:(S)-1-terc-Butil 3-metil 5-oxopiperazina-1,3-dicarboxilato. A una solución de ácido *(S)*-2-((2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)(terc-butoxicarbonil)amino)acético (1,2 g,

4 mmol) en DCM (100 mL) se agregó DCC (1,34 g, 6 mmol) a 5°C. La mezcla se agitó a 10°C durante 4 h con posterior adición de Et_3N (0,88 g, 8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró. El residuo se agregó a EtOAc (20 mL) y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 259,1 $(M+1)^+$.

Paso F: Ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-oxopiperazina-2-carboxílico. A una mezcla de *(S)*-1-terc-Butil 3-metil 5-oxopiperazina-1,3-dicarboxilato (500 mg, 1,9 mmol) en MeOH (20 mL) y THF (20 mL) se agregó una solución de $LiOH^{\bullet}H_2O$ (159 mg, 3,8 mmol) en H_2O (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h y luego se dividió entre EtOAc (25 mL) y H_2O. La capa acuosa se acidificó con HCl 2N hasta alcanzar pH 3-4 y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS: 245,1 $(M+1)^+$.

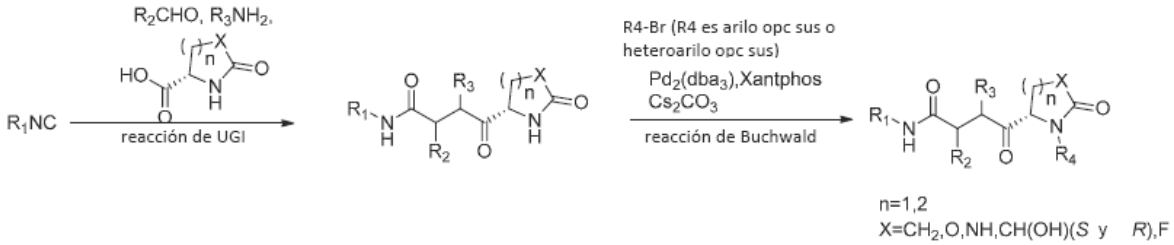
Procedimiento general para la preparación de 2-bromopirimidina-4-carbonitrilo



Paso A: Oxima de 2-hidroxi-4-carboxialdehído. Se agregaron lentamente 2-hidroxi-4-metil pirimidina clorhidrato (25,0 g 171 mmol) y nitrato de sodio (17,7 mg, 260 mmol) a 200 mL de ácido acético al 50% a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión resultante y los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,42 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H). MS: 140,0 $(M+1)^+$.

Paso B: 2-Bromopirimidina-4-carbonitrilo. Una mezcla de oxima de 2-hidroxi-4-carboxialdehído (9 g, 28,8 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (10 g, 71,9 mmol) y pentóxido fosforoso (2 g, 14,4 mmol) en tolueno (300 mL) se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H). MS: 185,0 $(M+1)^+$.

Procedimientos sintéticos generales para preparar compuestos de fórmula I:



Procedimientos generales para la reacción de UGI:

Una mezcla de aldehído (3,5 mmol) y anilina (3,5 mmol) en MeOH (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó el ácido (3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min, con posterior adición del isocianuro (3,5 mmol). La mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se aplacó con H_2O. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.

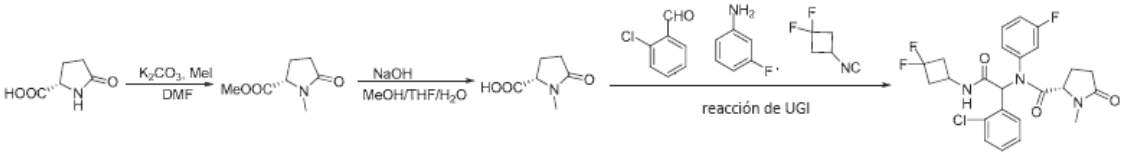
Procedimientos generales para la reacción de Buchwald:

Una mezcla de amina (0,30 mmol), bromuro de arilo (0,30 mmol), Cs_2CO_3 (129 mg, 0,39 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,02

mmol) y Xant-Phos (9,4 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó bajo N_2 a 80 °C durante toda la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar los productos deseados.

Ejemplo 1. Preparación de *(S)*-metil 1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato

El Compuesto **2** se preparó de acuerdo con el siguiente esquema, utilizando el siguiente protocolo.



Paso A: (S)-Metil 1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato. A una mezcla de ácido *(S)*-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (5,0 g, 38,8 mmol) en DMF (50 mL) se agregaron K_2CO_3 anhidro (16 g, 116 mmol) y yodometano (16,4 g, 116 mmol) a temperatura ambiente La mezcla resultante se entibió hasta alcanzar 40°C, se agitó durante 24 h y se concentró al vacío. El residuo se precipitó con EtOAc (80 mL) y se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc (2 x 10 mL). Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto

deseado. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,18 – 4,11 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,56 – 2,29 (m, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H). MS: 158,1 $(M+1)^+$.

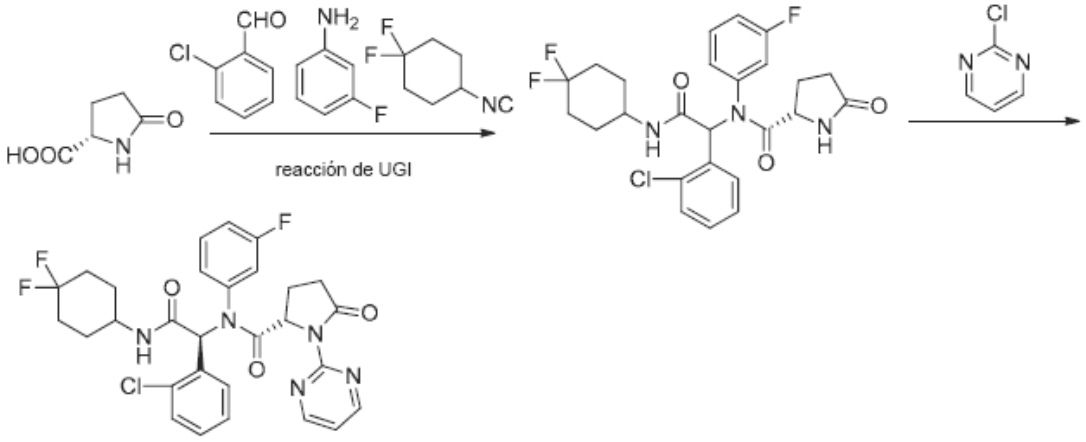
Paso B: Ácido (S)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico. A una solución de *(S)*-metil 1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato (0,6 g, 3,8 mmol) en MeOH (6 mL) se agregaron THF (2 mL), H_2O (2 mL) y NaOH (0,45 g, 11,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se acidificó con HCl 2 N hasta alcanzar pH=3-4 a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto como un sólido amarillo (0,8 g) que se utilizó directamente en el siguiente paso. MS: 142,1 $(M-1)^-$.

Paso C: Compuesto 2. Se utilizaron 2-clorobenzaldehído (117 mg, 0,83 mmol), 3-fluoroanilina (92,5 mg, 0,83 mmol), ácido *(S)*-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico bruto (200 mg, ~60% de pureza, 0,83 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (119 mg, 90% de pureza, 1,0 mmol) en la reacción de UGI para proporcionar el producto deseado (mezcla diastereomérica). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 0,2H), 8,16 (m, 0,3H), 7,87 – 7,47 (m, 2H), 7,42 – 7,31

(m, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 2H), 7,08 – 6,89 (m, 3,3H), 6,74 (d, *J* = 6,0 Hz, 0,7H), 6,57 (m, 2H), 4,42 – 4,26 (m, 1,3H), 4,20 – 4,08 (m, 0,5H), 4,00 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 3H), 2,63 – 1,82 (m, 6H). MS: 494,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 2. Preparación de *(S)*-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2–oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

Los Compuestos **3** y **4** se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema, utilizando el siguiente protocolo.



Compuesto **4**

Paso A. (S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. Se utilizaron 3-fluoroanilina (86 mg, 0,78 mmol), 2-clorobenzaldehído (109 mg, 0,78 mmol),

ácido *(S)*-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,78 mmol) y 1,1-difluoro-4-isocianociclohexano (135 mg, 0,91 mmol) en la reacción de UGI para proporcionar el producto deseado. MS: 508,1 $(M+1)^+$.

Paso B. (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida y (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida. Una mezcla de *(S)*-*N*-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol), 2-bromopirimidina (47 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (129 mg, 0,39 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,02 mmol) y Xant-Phos (9,4 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó bajo N_2 a 80 °C durante toda la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar los productos deseados.

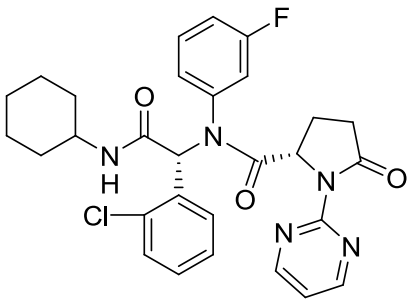
(S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida. **Compuesto 4**, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,75 (m,

1H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,09 – 6,87 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 1,93 (m, 7H), 1,47 (m, 2H); MS: 586,2 $(M+1)^+$.

(S)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida. **Compuesto 3.** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 3H), 7,08 (dt, *J* = 11,3, 6,3 Hz, 3H), 6,99 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,13 – 5,92 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,67 – 2,46 (m, 1H), 2,44 – 2,19 (m, 2H), 2,00 (m, 8H). MS: 586,1 $(M+1)^+$.

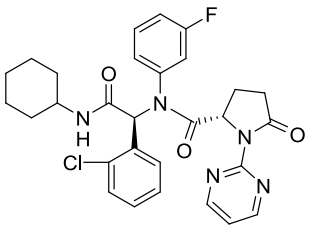
Los siguientes análogos se sintetizaron mediante los procedimientos descritos anteriormente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo heteroaromático o anillo aromático sustituido por halo apropiados utilizando los reactivos y disolventes descritos anteriormente o reactivos y disolventes similares del mismo y purificados mediante métodos convencionales.

Compuesto 6



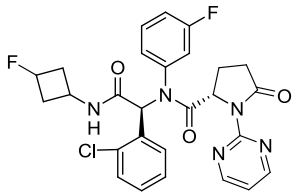
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,25 – 6,81 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,98 – 3,59 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,46 – 1,17 (m, 4H). MS: 550,2 $(M+1)^+$.

Compuesto 7



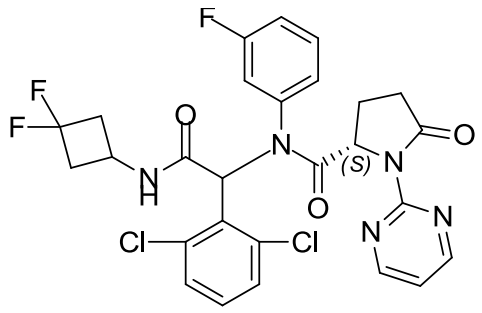
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 – 6,72 (m, 6H), 6,47 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,42 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,19 – 2,77 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,44 – 2,21 (m, 1H), 2,13 – 1,73 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,26 (m, 4H). MS: 550,2 $(M+1)^+$.

Compuesto 49



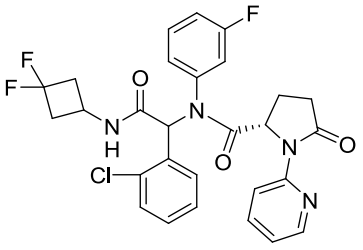
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,49 – 6,68 (m, 7H), 6,44 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,93 (m, 3H), 2,23 (m, 8H). MS: 540,1 $(M+1)^+$.

Compuesto 51



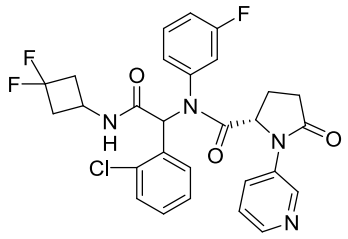
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,04 – 7,79 (m, 1H), 7,49 – 7,31 (m, 1H), 7,13 – 6,92 (m, 6H), 6,60 (m, 1H), 6,25 – 5,95 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 16,0, 6,9 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,53 (m, *4*H), 2,14 – 1,93 (m, 1H). MS: 592,1 $(M+1)^+$.

Compuesto 5



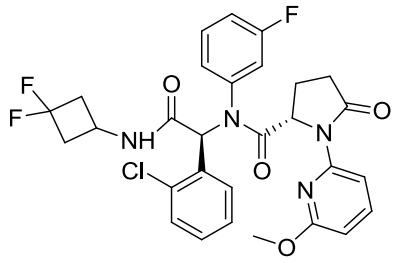
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 – 8,32 (m, 1,7H), 7,78 – 7,61 (m, 1,5H), 7,39 (m, 1,5H), 7,23 (m, 1,6H), 7,13 – 6,88 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,01 – 4,77 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 0,3H), 3,13 – 2,75 (m, 3H), 2,61 – 2,22 (m, 3H), 2,17 – 1,90 (m, 1H). MS: 557,1 $(M+1)^+$.

Compuesto 10



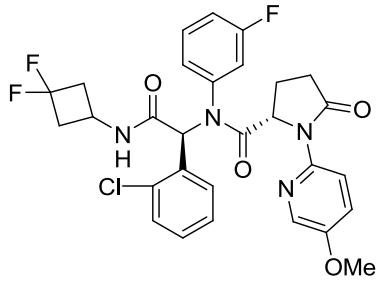
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (m, 2H), 8,16 (s, 1,3H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2,6H), 7,19 (s, 1H), 7,12 – 6,82 (m, 3H), 6,52 (m, 2H), 6,19 (m, 1H), 4,65 – 4,48 (m, 1H), 4,26 (m, 1,3H), 3,90 – 3,82 (m, 0,3H), 2,87 (m, 3H), 2,64 – 1,98 (m, 6H). MS: 557,1 $(M+1)^+$.

Compuesto 41



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 7,03 (m, 6H), 6,51 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,10 – 2,63 (m, 3H), 2,60 – 2,00 (m, 5H). MS: 587,1 $(M+1)^+$.

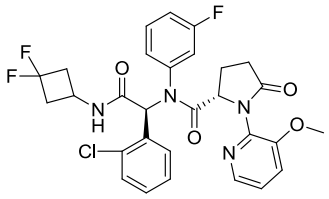
Compuesto 26



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (m, 1H), 8,05 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 1H), 7,25 – 6,78 (m, 6H), 6,38 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11

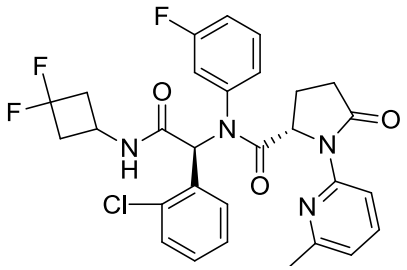
– 2,72 (m, 3H), 2,66 – 2,29 (m, 3H), 2,23 – 1,86 (m, 2H). MS: 587,1 $(M+1)^+$.

Compuesto 17



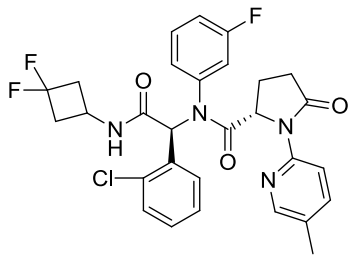
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,10 – 6,87 (m, 3H), 6,42 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,97 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,10 – 2,69 (m, 3H), 2,60 – 2,15 (m, 4H), 2,12 – 1,87 (m, 1H). MS: 587,2 $(M+1)^+$.

Compuesto 28



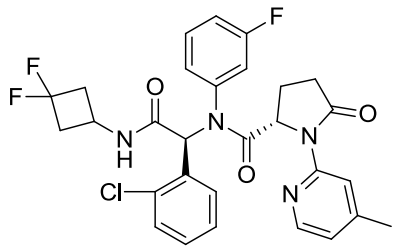
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 (m, 1H), 7,79 – 7,33 (m, 3H), 7,28 – 7,06 (m, 4H), 7,06 – 6,83 (m, 4H), 6,47 – 6,32 (m, 2H), 5,09 – 4,91 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,09 – 2,60 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,53 – 1,99 (m, 5H). MS: 571,0 $(M+1)^+$.

Compuesto 21



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,04 – 6,83 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 3H), 2,26 – 1,84 (m, 3H). MS: 571,2 $(M+1)^+$.

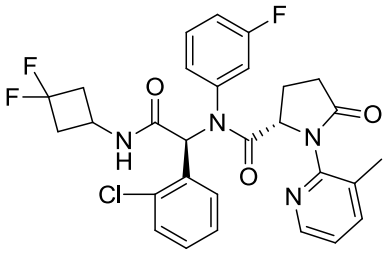
Compuesto 27



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 – 8,15 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24 – 6,85 (m, 6H), 6,46 – 6,16 (m, 2H), 4,94

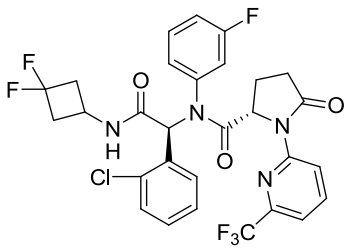
(d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,10 – 2,74 (m, 3H), 2,60 – 2,43 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,23 – 1,91 (m, 2H). MS: 571,2 $(M+1)^+$.

Compuesto 15



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,25 – 6,96 (m, 5H), 6,89 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,12 – 4,96 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,14 – 2,74 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 – 2,28 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,05 – 1,87 (m, 1H). MS: 571,2 $(M+1)^+$.

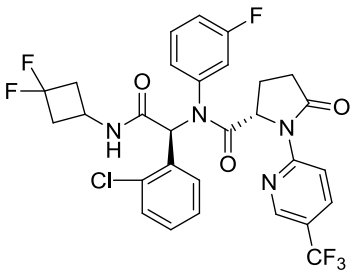
Compuesto 25



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65

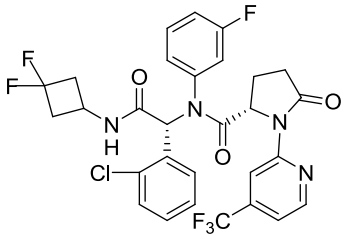
(s, 1H), 7,57 – 7,30 (m, 2H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,96 – 6,83 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,31 – 4,93 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63 – 2,45 (m, 2H), 2,44 – 2,23 (m, 2H), 2,01 (m, 1H). MS: 625,1(M+1)$^+$.

Compuesto 31



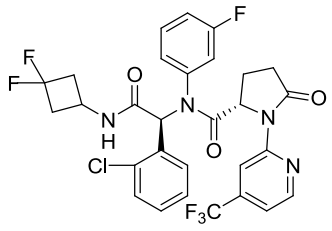
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,91 – 8,34 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 6,75 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,13 – 2,76 (m, 3H), 2,68 – 1,83 (m, 5H). MS: 625,1(M+1)$^+$.

Compuesto 39



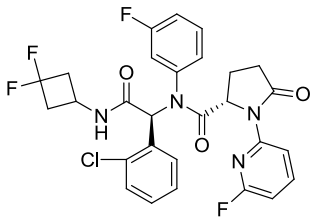
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,65 (d, J = 23,6 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,59 – 7,29 (m, 3H), 7,26 – 6,71 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,10 – 2,62 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,36 – 1,84 (m, 4H). MS: 625,1(M+1)$^+$.

Compuesto 40



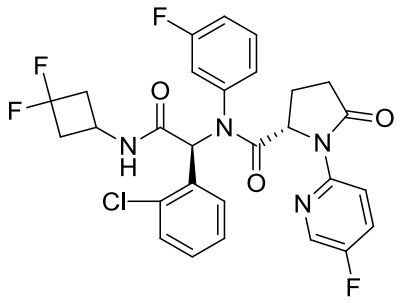
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,15 – 2,76 (m, 3H), 2,66 – 2,17 (m, 4H), 2,03 (s, 1H). MS: 625,1(M+1)$^+$.

Compuesto 11



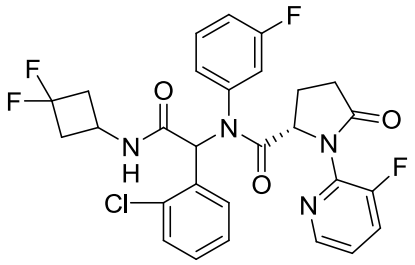
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,59 – 2,39 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H). MS: 575,1 $(M+1)^+$.

Compuesto 29



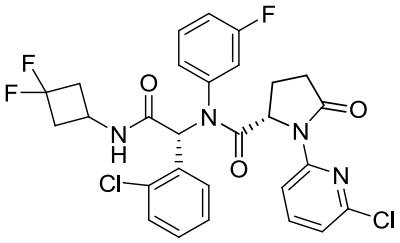
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,40 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,04 – 6,88 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,07 – 2,76 (m, 3H), 2,58 – 2,29 (m, 3H). MS: 575,0 $(M+1)^+$.

Compuesto 12



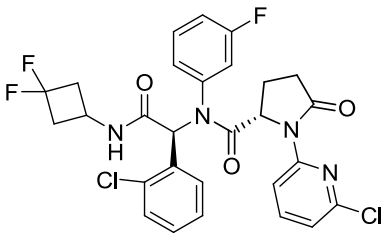
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (m, 1H), 7,64 – 7,30 (m, 3H), 7,27 – 6,62 (m, 7H), 6,47 – 6,30 (m, 1H), 6,28 – 6,07 (m, 1H), 5,00 – 4,55 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,12 – 2,67 (m, 3H), 2,65 – 2,36 (m, 3H), 2,22 (m, 2H). MS: 575,1(M+1)$^+$.

Compuesto 34



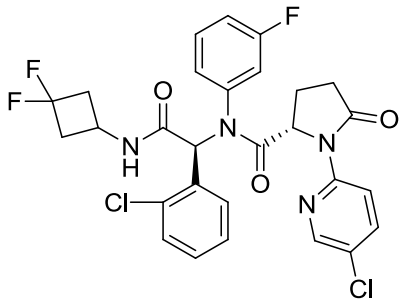
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49 – 6,84 (m, 8H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,07 – 4,74 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 51,6 Hz, 1H), 3,10 – 2,67 (m, 3H), 2,63 – 1,85 (m, 5H), 1,25 (s, 1H). MS: 591,1(M+1)$^+$.

Compuesto 35



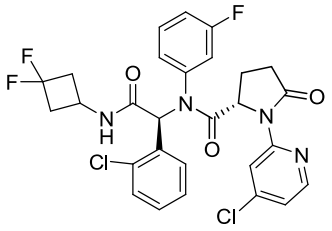
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,86 – 7,34 (m, 4H), 7,25 – 6,79 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12 – 2,70 (m, 3H), 2,63 – 1,87 (m, 6H). MS: 591,1(M+1)$^+$.

Compuesto 48



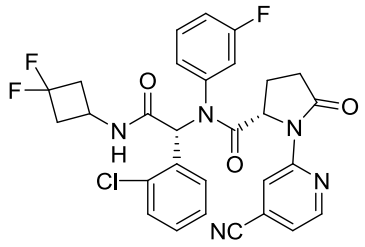
: δ 8,59 – 8,19 (m, 2H), 7,82 – 7,57 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,01 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,89 (dd, *J* = 9,3, 3,1 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,21 – 2,69 (m, 3H), 2,61 – 1,88 (m, 5H). MS: 591,1(M+1)$^+$.

Compuesto 33



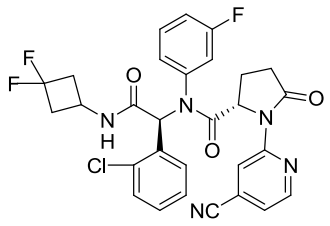
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63 – 8,03 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,23 – 6,65 (m, 8H), 6,45 – 5,93 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,04 – 2,65 (m, 4H), 2,65 – 1,83 (m, 5H). MS: 591,1(M+1)$^+$.

Compuesto 36



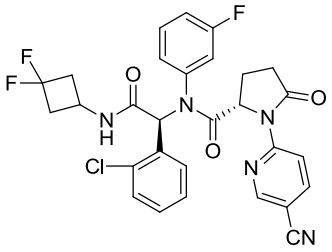
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,79 – 8,51 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,51 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,02 – 2,66 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,33 – 1,99 (m, 4H). MS: 582,1(M+1)$^+$.

Compuesto 37



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 – 7,30 (m, 3H), 7,24 – 6,79 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64 – 2,46 (m, 1H), 2,46 – 2,11 (m, 3H), 1,97 (m, 1H). MS: 582,1$(M+1)^+$.

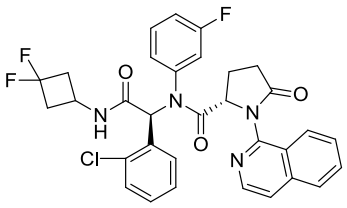
Compuesto 47



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,66 – 8,38 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 – 6,80 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,30 – 2,78 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,02

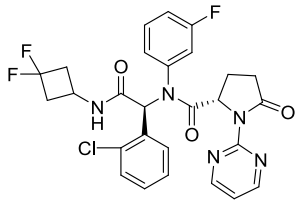
(s, 1H). MS: 582,1(M+1)$^+$.

Compuesto 16



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,58 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 – 7,59 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,09 – 2,77 (m, 3H), 2,67 – 2,44 (m, 2H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 2,10 – 1,92 (m, 1H). MS: 607,2 (M+1)$^+$.

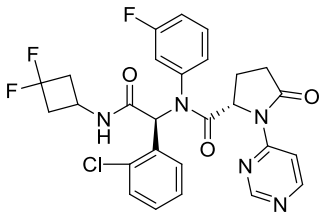
Compuesto 1



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 – 6,77 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,00 – 4,62 (m, 1H), 4,35 (s, 1H),

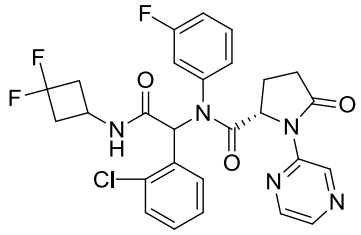
3,19 – 2,71 (m, 3H), 2,69 – 1,83 (m, 5H). MS: 451,2 $(M+1)^+$.

Compuesto 22



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-0,83 (m, 4H). MS: 451,2 $(M+1)^+$.

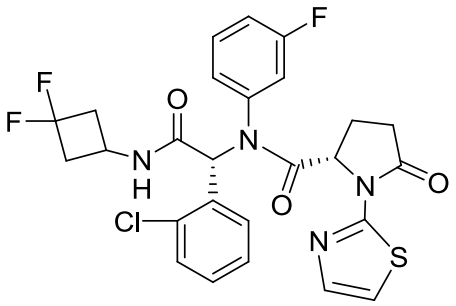
Compuesto 18



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 8,48 – 8,26 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 7,13 – 6,89 (m, 3H), 6,55 – 6,14 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,64 – 2,40 (m, 2H), 2,34 – 1,99 (m,

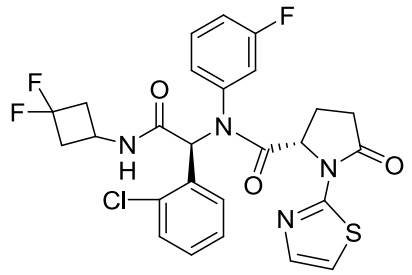
3H). MS: 558,1 $(M+1)^+$.

Compuesto 13



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 7,28 – 6,95 (m, 6H), 6,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,11 – 2,79 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 2,27 – 2,11 (m, 1H). MS: 563,1 $(M+1)^+$.

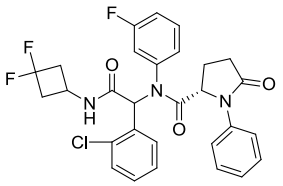
Compuesto 14



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 – 6,82 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 6,09 (d, *J* = 6,3

Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,08 – 2,84 (m, 2H), 2,63 – 2,36 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H). MS: 563,1 $(M+1)^+$.

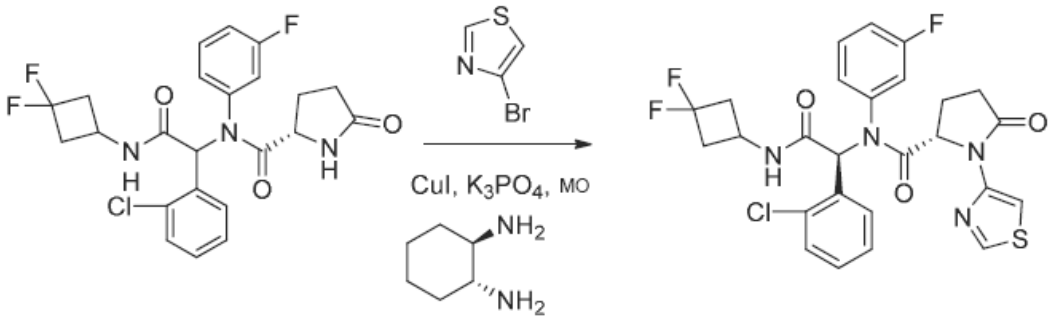
Compuesto 23



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,24 – 6,82 (m, 4H), 6,38 (m, 3H), 5,94 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,10 – 2,59 (m, 3H), 2,59 – 1,99 (m, 6H). MS: 556,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 3. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxamida

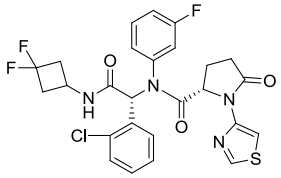
Los compuestos **42** y **43** se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema, utilizando el siguiente protocolo.



Compuesto 43

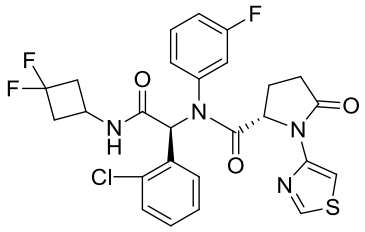
Una mezcla de (2*S*)-*N*-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (200 mg, 0,417 mmol), 4-bromotiazol (0,045 mL, 0,626 mmol, 1,5 eq), K_3PO_4 (124 mg, 0,585 mmol, 1,4 eq), CuI (8 mg, 0,1 eq) y trans-1,2-diaminociclohexano (0,24 eq) en dioxano (2 mL) se agitó a 110°C con microondas durante 30 min. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.

(S)*-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxamida (*Compuesto 42)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,30 – 6,90 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,88 (dd, *J* = 9,3, 3,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,17 – 2,63 (m, 3H), 2,58 – 1,99 (m, 5H). MS: 563,1 $(M+1)^+$.

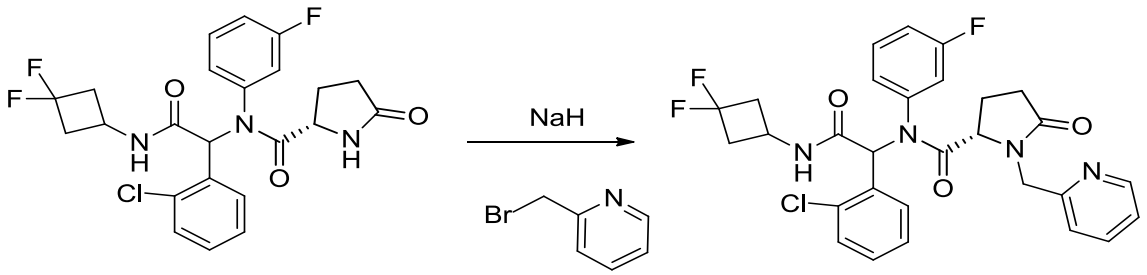
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 43)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (s, 1H), 8,06 – 7,56 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 – 6,79 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,14 – 2,70 (m, 4H), 2,63 – 2,21 (m, 4H). MS: 563,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 4. Preparación de _(S)_-N-(_(S)_-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidina-2-carboxamida

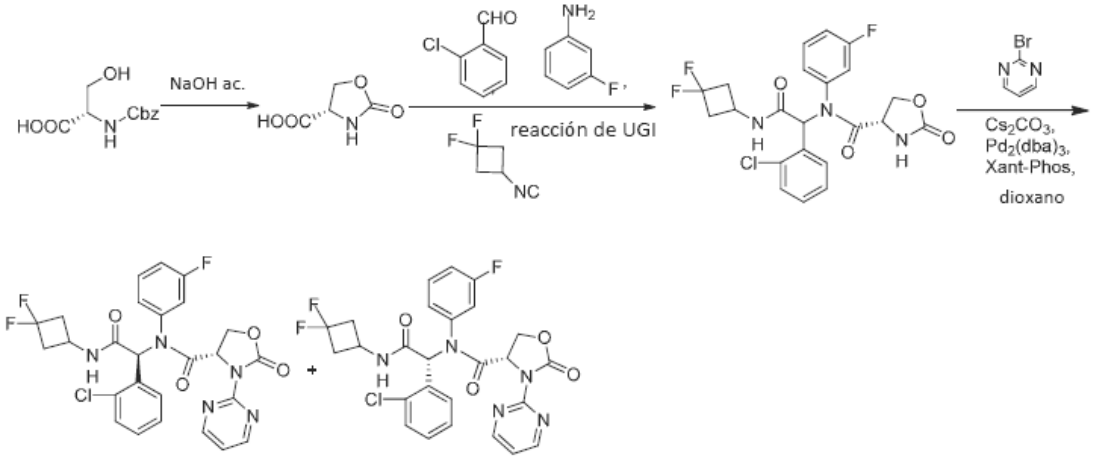
El Compuesto **44** se preparó de acuerdo con el siguiente esquema, utilizando el siguiente protocolo.



Compuesto 44. A una solución de (2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (200 mg, 0,42 mmol) en DMF seco (20 mL) se agregó NaH (20 mg, 0,84 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h con posterior adición de 2-(bromometil)piridina (106 mg, 0,42 mmol). La mezcla luego se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se agregó lentamente por goteo a 100 mL de agua y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl saturado ac., se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (s, 1H), 7,88 – 7,37 (m, 3H), 7,19 – 5,95 (m, 10H), 5,14 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,81 – 1,57 (m, 6H). MS: 571,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 5. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-2-(pirimidin-2-ilamino)propanamida.

El Compuesto **9** se preparó de acuerdo con el siguiente esquema, utilizando el siguiente protocolo.



Paso A: Ácido (S)-2-oxooxazolidina-4-carboxílico. A una solución de NaOH (0,8 g, 20 mmol) en agua (4 mL) se agregó ácido *(S)*-2-(benciloxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoico(1 g, 4,2 mmol) en porciones a 0 °C durante 3 min. La solución resultante se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de enfriar hasta alcanzar 0 °C, la solución se ajustó hasta alcanzar pH=1-2 con HCl 2 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,93 – 12,30 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,49 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 2H); MS: 130,0 $(M-1)^-$.

Paso B: (4S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-

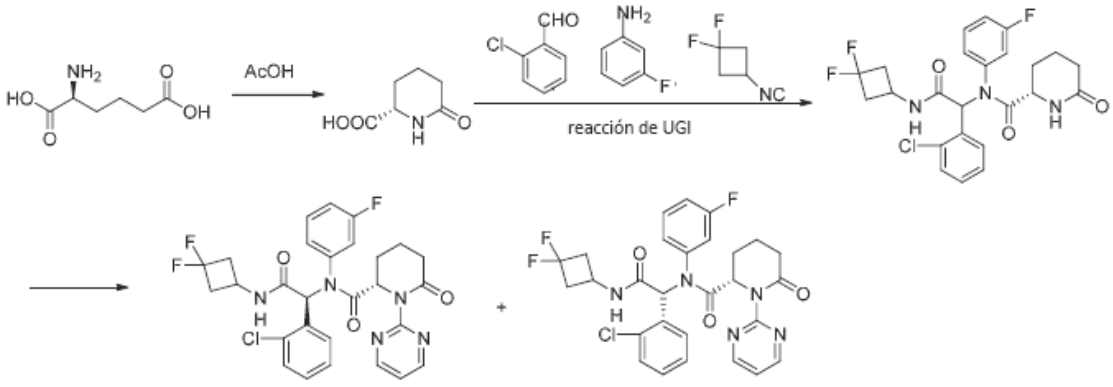
oxooxazolidina-4-carboxamida. Se utilizaron 2-clorobenzaldehído (160 mg, 1,14 mmol), 3-fluoroanilina (127 mg, 1,14 mmol), ácido *(S)*-2-Oxooxazolidina-4-carboxílico (150 mg, 1,14 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (181 mg, 90% de pureza, 1,37 mmol) en la reacción de UGI para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15-8,01 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,31-6,69 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 5,65-4,66 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,29-0,83 (m, 5H); MS: 482,1 (M+1)+.

Paso C: (S)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida y (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida. Una mezcla de (4*S*)-*N*-(1-(2-clorofenil)-2- (3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (350 mg, 0,73 mmol), 2-bromopirimidina (150 mg, 0,94 mmol), Cs_2CO_3 (500 mg, 1,52 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,07 mmol) y Xant-Phos (42 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó bajo N_2 a 80 °C durante 18 h y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó

mediante un método convencional para proporcionar *(S)*-*N*-((*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida (***8***). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,95 (s, 0,8H), 7,74 (s, 0,2H), 7,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1,6H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,17 – 6,94 (m, 4,3H), 6,73 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 73,8 Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H); MS: 560,1 $(M+1)^+$ y *(S)*-*N*-(*(S)*-1-(2-cloro-fenil)-2-(3,3-difluorociclo-butilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida (***9***). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 – 6,86 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (dd, *J* = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,50 (m, 2H). MS: 560,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 6. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)-amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida

Los compuestos **19** y **20** se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema, utilizando el siguiente protocolo.



Paso A. Ácido (S)-6-oxopiperidina-2-carboxílico. Una solución de ácido *(S)*-2-aminohexanodioico (470 mg, 2,9 mmol) en 20% de AcOH (5 mL) se agitó a 110 °C durante toda la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOH (10 mL). El aminoácido sin reaccionar se precipitó y se retiró por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado bruto que se utilizó directamente en el siguiente paso. MS: 142,1 $(M-1)^-$.

Paso B. (S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxopiperidina-2-carboxamida. Se utilizaron 3-fluoroanilina (217 mg, 1,96 mmol), 2-cloro-benzaldehído (274 mg, 1,96 mmol), ácido *(S)*-6-oxopiperidina-2-carboxílico (280 mg, 1,96 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (280 mg, 1,96 mmol) en la reacción de UGI para proporcionar el producto

deseado. MS: 494,1 $(M+1)^+$.

Paso C. (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida y (S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida. Una mezcla que consiste en (1*R*)-*N*-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-3-oxo-2-(pirimidin-2-il)ciclohexanocarboxamida (250 mg, 0,51 mmol), 2-bromopirimidina (121 mg, 0,76 mmol), Cs_2CO_3 (331 mg, 1,01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,05 mmol) y Xant-Phos (29 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó bajo N_2 a 80 °C durante toda la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar los productos deseados.

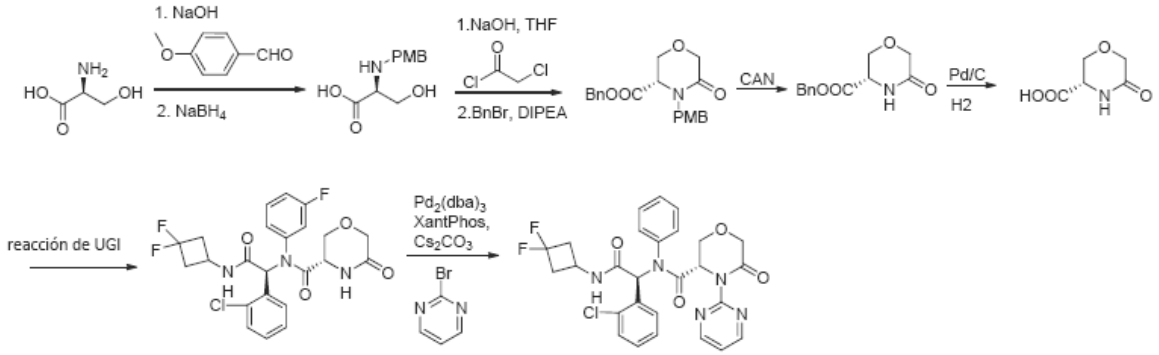
(S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida (Compuesto 19). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,26 – 6,95 (m, 6H), 6,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,01 (d, *J* =

5,5 Hz, 2H), 2,85 – 2,28 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (s, 2H). MS: 571,1 $(M+1)^+$.

(S)-N-((R)-1-(2-Cloro-fenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(pirimidin-2-il)piperidina-2-carboxamida (Compuesto 20). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,56 – 7,32 (m, 1H), 7,27 – 6,85 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,67 – 4,48 (m, 1H), 4,34 – 4,01 (m, 1H), 2,95 – 2,60 (m, 2H), 2,59 – 2,40 (m, 1H), 2,40 – 2,19 (m, 2H), 2,15 – 2,00 (m, 2H), 1,97 – 1,59 (m, 4H). MS: 571,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 7. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-4-(pirimidin-2-il)morfolina-3-carboxamida

El Compuesto **30** se preparó de acuerdo con el siguiente esquema, utilizando el siguiente protocolo.



Paso A: Ácido (S)-3-Hidroxi-2-(4-metoxibencilamino)propanoico. Se disolvió ácido *(S)*-2-amino-3-hidroxipropanoico (8,4 g, 80 mmol) en una solución de NaOH (3,2 g, 80 mmol) en H_2O (40 mL). Después de enfriar a 10°C, se agregó 4-metoxibenzaldehído (21,7 g, 160 mmol) por goteo durante 10 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregó en porciones $NaBH_4$ (1,67 g, 44 mmol) y la mezcla resultante se entibió lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con Et_2O (2 x 50 mL). La fase acuosa se ajustó hasta alcanzar pH 4,5 con HCl 2 N a 0°C. El precipitado se filtró, se lavó con éter de petróleo (20 mL) y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 226,1 $(M+1)^+$.

Paso B: (S)-Bencil 4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolina-3-carboxilato. Se disolvió ácido *(S)*-3-hidroxi-2- ((4-metoxibencil)amino)propanoico (5,0 g, 22 mmol) en una solución de NaOH (1,15 g, 29 mmol) en H_2O (60 mL). Después de enfriar hasta alcanzar 0°C, se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (3,6 mL, 44 mmol) por goteo y luego NaOH ac. (30% p) para mantener el pH=13. Después de agitar durante otras 4 h, la reacción se enfrió hasta alcanzar 0°C y se acidificó con HCl 2 N para ajustar el pH=2~3. La mezcla

resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se disolvió en acetona (150 mL) y luego se trató con BnBr (9,7 g, 51 mmol) y DIPEA (19 mL, 111 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 356,1 $(M+1)^+$.

Paso C: (S)-Bencil 5-oxomorfolina-3-carboxilato. A una solución de *(S)*-bencil 4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolina-3-carboxilato (200 mg, 0,56 mmol) en CH_3CN (5 mL) y H_2O (5 mL) se agregó CAN (nitrato de amonio cérico) (1,5 g, 2,8 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó DIPEA a 0°C para ajustar el pH hasta 6~7 y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 236,1 $(M+1)^+$.

Paso D: Ácido (S)-5-oxomorfolina-3-carboxílico. A una mezcla de *(S)*-bencil 5-oxomorfolina-3-carboxilato (160 mg, 0,7 mmol) en MeOH (8 mL) se agregó 10% Pd/C (aproximadamente 5 mg). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a

través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. MS: 146,1 $(M+1)^+$.

Paso E: (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxomorfolina-3-carboxamida. Se utilizaron 3-clorobenzaldehído (104 mg, 0,74 mmol), 3-fluoroanilina (83 mg, 0,74 mmol), ácido *(S)*-5-oxomorfolina-3-carboxílico (108 mg, 0,74 mmol) y 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (248 mg, 1,48 mmol) en la reacción de UGI para proporcionar el producto deseado. MS: 496,1 $(M+1)^+$.

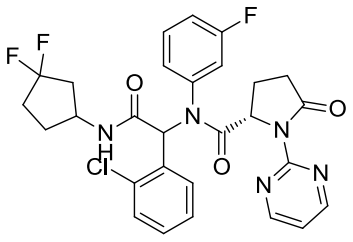
Paso F: Compuesto 30. Una mezcla de *(S)-N-((S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-*N*-(3-fluorofenil)-5-oxomorfolina-3-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol), 2-bromopirimidina (36 mg, 0,22 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28 mg, 0,03 mmol), XantPhos (16 mg, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (160 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se agitó a 100°C durante 3,5 h bajo N_2. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con DCM (2 x 20 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (m, 2H), 7,85 (m,

1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 7,09 – 6,90 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,68 – 6,33 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,63 – 2,26 (m, 2H). MS: 474,1 $(M+1)^{+\cdot}$.

Ejemplo 8

Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo (heteroaromático) heterocíclico o anillo aromático sustituido por halo apropiados utilizando los reactivos y disolventes descritos anteriormente y se purificaron mediante métodos convencionales.

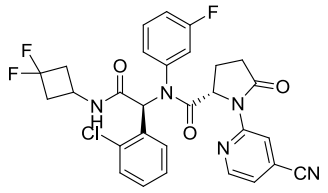
(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclopentil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 73*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,72 (s,

1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 – 6,85 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,64 – 2,47 (m, 2H), 2,40 – 1,65 (m, 8H). MS: 572,2 $(M+1)^+$.

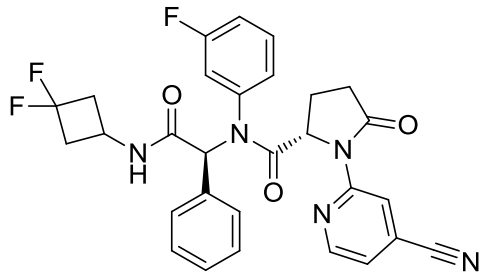
(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 64*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,13 – 6,81 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,10 – 2,82 (m, 3H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,42- 2,36 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 2H). MS: 582,1 $(M+1)^+$.

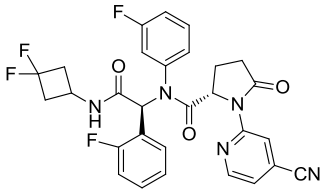
(*S*)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((*S*)-2-((3,3-

difluorociclobutil)amino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 138*



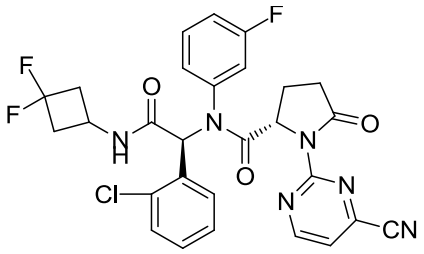
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 – 7,15 (m, 6H), 7,14 – 6,92 (m, 4H), 6,65 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,15 – 2,77 (m, 3H), 2,68 – 1,91 (m, 5H). MS: 548,2 $(M+1)^+$.

(S)*-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(*(S)*-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 149



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 – 7,14 (m, 4H), 7,13 – 6,69 (m, 5H), 6,25 (m, 2H), 4,88 (dd, *J* = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,21 – 2,72 (m, 3H), 2,65 – 1,88 (m, 5H).MS: 566,2 $(M+1)^+$.

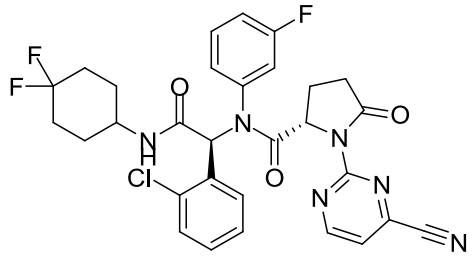
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 68*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,95 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 6,92 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,64 – 2,26 (m, 4H), 2,01 (s, 1H). MS: 583,1 $(M+1)^+$.

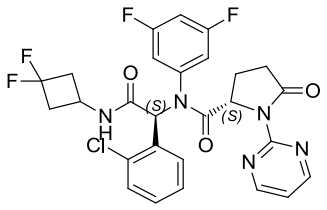
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

(enantiómero simple) – *Compuesto 85*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 11,2, 5,7 Hz, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,93 (dd, *J* = 18,6, 8,9 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,97 (m, 7H), 1,57 – 1,38 (m, 2H). MS: 611,2 $(M+1)^+$.

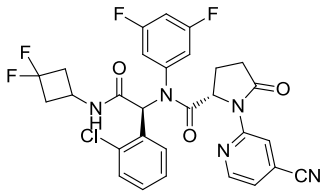
(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-1-(pirimidin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 70



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (dd, *J*

= 9,8, 7,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 9,1, 3,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,11 – 2,83 (m, 3H), 2,64 – 2,34 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H). MS: 576,1 $(M+1)^+$.

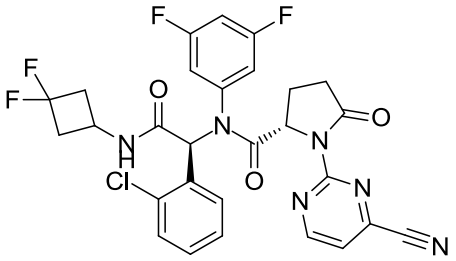
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 71*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,60 - 8,46 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,98 - 4,74 (m,1H), 4,39 - 4,10 (m, 1H), 3,11 - 2,67 (m, 3H), 2,64 - 1,95 (m, 5H). MS: 600,1 $(M+1)^+$.

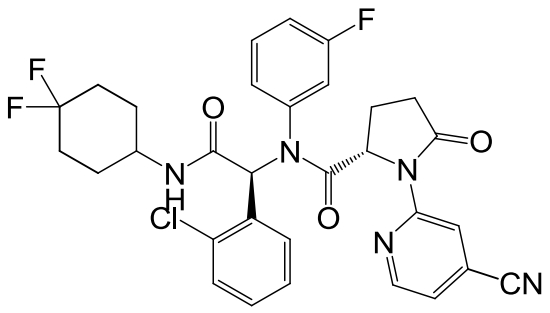
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

(enantiómero simple) – *Compuesto 86*



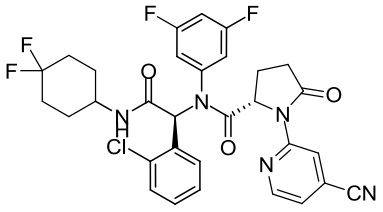
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 2H), 6,71 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,15 – 2,80 (m, 3H), 2,67 – 2,26 (m, 4H), 2,08 (dt, *J* = 9,7, 8,1 Hz, 1H). MS: 601 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxo-N-(3-sulfamoilfenil)pirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 53



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,25 – 6,80 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99 – 2,79 (m, 1H), 2,55 (dd, *J* = 13,7, 9,9 Hz, 1H), 2,25 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,03 – 1,74 (m, 5H), 1,56 – 1,36 (m, 2H). MS: 610,2 $(M+1)^+$.

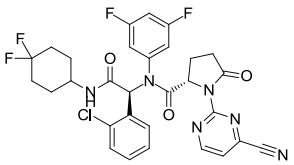
(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 81*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,69 (d, *J* = 7,8

Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,05 – 2,12 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,68 – 1,35 (m, 3H), 0,85 – 0,95 (m, 1H). MS: 628,2 $(M+1)^+$.

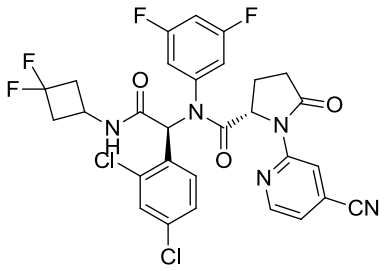
(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 87*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,97 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,46 – 7,34 (m, 2 H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,00 – 6,87 (m, 2 H), 6,70 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 5,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 4,86 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1 H), 3,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 2,96 – 2,86 (m, 1 H), 2,63 – 2,55 (m, 1 H), 2,37 – 2,29 (m, 1 H), 2,15 – 1,99 (m, 5 H), 1,96 – 1,77 (m, 2 H), 1,61 – 1,34 (m, 2 H). MS: 629,2 $(M+1)^+$.

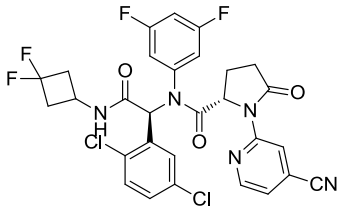
(*S*)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((*S*)-1-(2,4-diclorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)-amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-

difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 196*



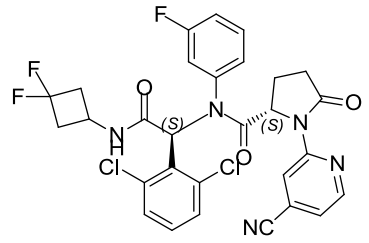
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 9,3, 3,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,66 – 2,32 (m, 3H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H). MS: 634,1 $(M+1)^+$.

(S)*-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(*(S)*-1-(2,5-diclorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)-amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple)- *Compuesto 201



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (tt, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,43 – 4,28 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,65 – 2,32 (m, 3H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H).MS: 634,1 $(M+1)^+$.

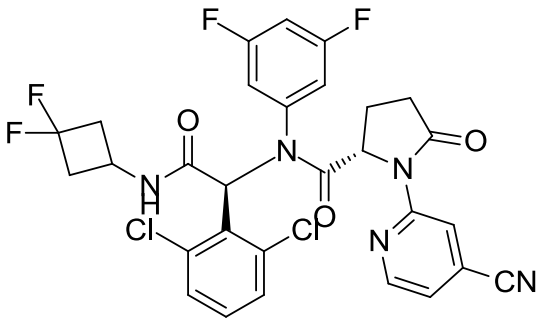
(*S*)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-((*S*)-1-(2,6-diclorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple)- *Compuesto 63*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,45 (t, *J* = 5,6 Hz,

1H), 7,88 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 3H), 2,65 – 2,42 (m, 4H), 2,18 – 2,02 (m, 1H). MS: 616,1 $(M+1)^+$.

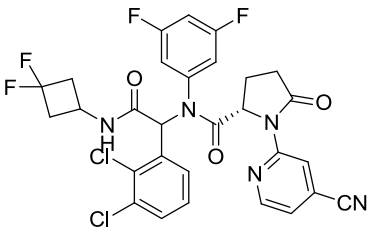
_(S)_-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(_(S)_-1-(2,6-diclorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 199*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,80 – 7,22 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (tt, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,83 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,23 – 2,92 (m, 3H), 2,69 – 2,39 (m, 4H), 2,23 – 2,02 (m, 1H). MS: 634,2 $(M+1)^+$.

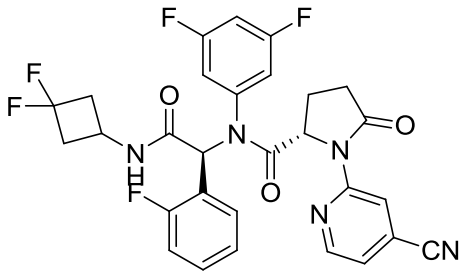
(2S)-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(1-(2,3-diclorofenil)-2-(3,3-

difluoro-ciclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 195*



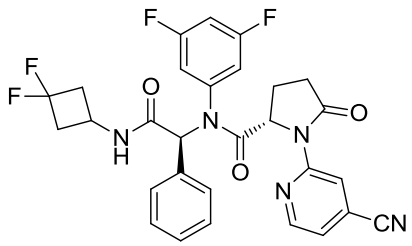
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,17 – 6,68 (m, 4H), 6,53 – 6,41 (m, 1H), 6,32 – 6,12 (m, 1H), 4,90 – 4,65 (m, 1H), 4,41 – 4,05 (m, 1H), 3,13 –2,01 (m, 8H). MS: 634,1 $(M+1)^+$.

(S)*-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(*(S)*-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 208



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,62 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,85 – 2,70 (m, 1H), 2,56 – 2,22 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 1H). MS: 584,2 $(M+1)^+$.

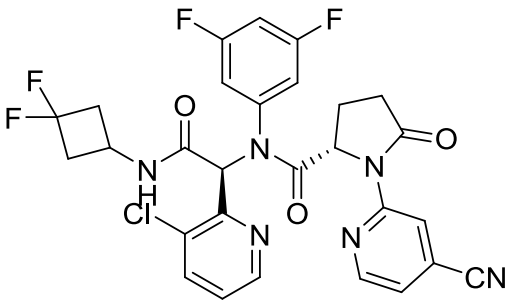
_(S)_-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(_(S)_-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 210_



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,71 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,86 (dd, *J* = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,25

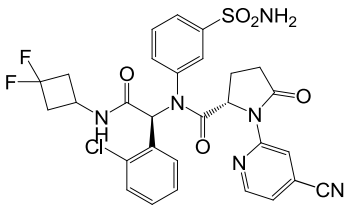
(m, 2H), 2,07 (m, 1H). MS: 566,2 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 198*



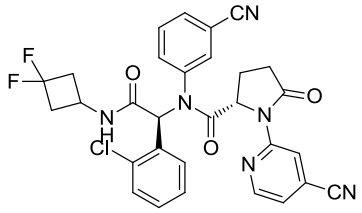
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,76 - 6,56 (m, 2H), 6,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 2H), 2,92- 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,51 - 2,37 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H). MS: 601,1 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxo-N-(3-sulfamoilfenil)pirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 84*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,57 – 8,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,05 – 6,87 (m, 2H), 6,82 – 6,81 (m, 1H), 6,55 – 6,43 (m, 1H), 6,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 3H), 2,63 – 2,24 (m, 4H), 2,09 – 2,00 (m, 1H). MS: 643,1 $(M+1)^+$.

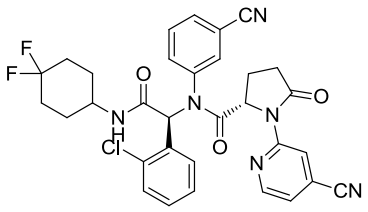
(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-fenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 128*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23

(m, 1H), 7,58 – 7,27 (m, 4H), 6,93 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10 – 2,82 (m, 3H), 2,37 - 2,52(m, 3H), 2,21 - 2,23 (m, 1H), 1,89 - 1,99 (m, 1H). MS: 589,1 $(M+1)^+$.

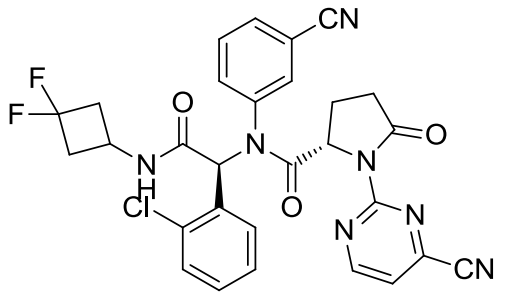
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-cianofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 166*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 8,22- 8,32 (m, 1H), 7,61 – 7,27 (m, 4H), 7,17 - 7,19 (m, 2H), 6,90 - 7,00 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,99 – 2,80 (m, 1H), 2,56 - 2,58 (m, 1H), 2,21 - 2,24 (m, 1H), 1,70 - 2,10 (m, 6H), 1,41 - 1,44 (m, 2H). MS: 617,2 $(M+1)^+$.

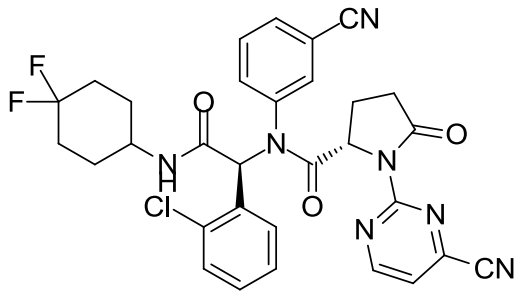
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-cianofenil)-1-(4-

cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 167*



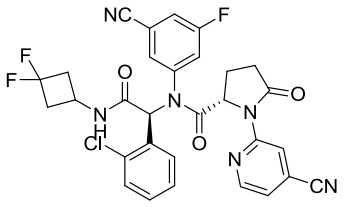
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,91 - 9,00 (m, 1H), 8,33 – 8,17 (m, 1H), 7,62 – 7,32 (m, 5H), 7,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05 – 5,88 (m, 1H), 4,72 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,91 - 3,05 (m, 3H), 2,70 – 2,25 (m, 4H), 2,13 – 1,92 (m, 1H). MS: 590,1 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-cianofenil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 178



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,28 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 7,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,64 – 5,44 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,94 (dd, *J* = 17,8, 9,4 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,41 – 2,24 (m, 1H), 2,10 – 1,82 (m, 7H). MS: 618,2 $(M+1)^+$.

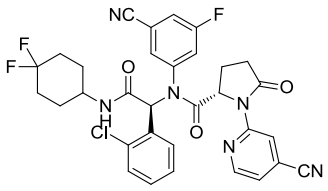
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 177*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 13,9, 6,7 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 3,12 –

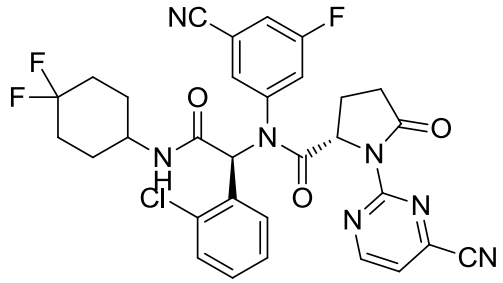
2,94 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,67 – 2,29 (m, 3H), 2,23 – 1,92 (m, 2H). MS: 607,1 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 184*



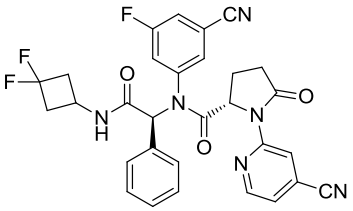
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 – 8,03 (m, 1H), 7,52 – 7,28 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,01 (dt, J = 14,1, 10,1 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,58 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,05 – 3,86 (m, 1H), 3,04 – 2,81 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 – 1,70 (m, 7H), 1,58 – 1,31 (m, 3H). MS: 636,2 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 185*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,50 – 7,32 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 – 2,49 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17 – 1,67 (m, 7H), 1,43 (m, 2H). MS: 637,2 $(M+1)^+$.

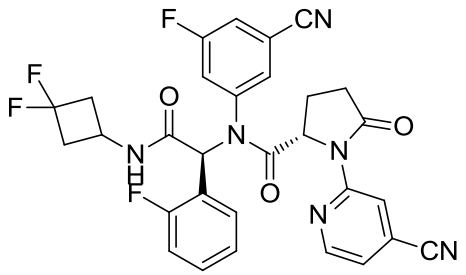
_(S)_-N-(3-Ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(_(S)_-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxo-1-feniletil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 211_



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H),

6,20 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,70 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,49 – 2,29 (m, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H). MS: 573,2 $(M+1)^+$.

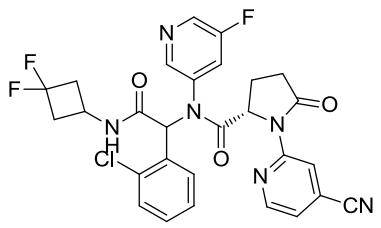
(*S*)-N-(3-Ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-((*S*)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 207*



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 – 7,83 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,00 – 3,82 (m, 1H), 3,09 – 2,67 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,27 – 1,05 (m, 1H). MS: 591,2 $(M+1)^+$.

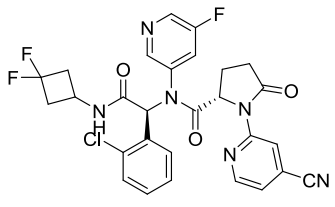
(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-

oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 91*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,10 – 8,03 (m, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,27 – 6,84 (m, 3H), 6,51 - 6,01 (m, 2H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 1H), 3,25 – 1,86 (m, 8H). MS: 583,1 $(M+1)^+$.

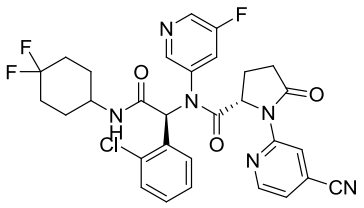
(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 176



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,95 - 8,70 (*m*, 1H), 8,49 (d, *J* =

4,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,11 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,48 - 6,41(m, 1H), 6,30 - 6,21 (m, 1H), 4,84 - 6,79 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,11 – 2,74 (m, 3H), 2,65 – 1,91 (m, 5H). MS: 583,1 $(M+1)^+$.

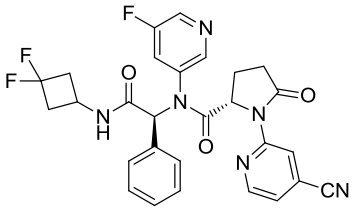
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 193*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,40 – 8,27 (m, 1H), 8,21 – 8,04 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,52 – 6,34 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,62- 2,54 (m, 1H), 2,22- 1,71 (m, 7H), 1,31 (s, 3H). MS: 611,2 $(M+1)^+$.

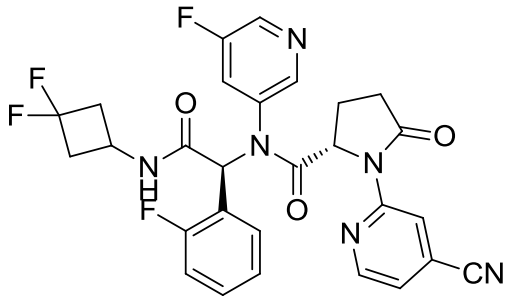
_(S)_-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(_(S)_-2-((3,3-

difluorociclobutil)amino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 147*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,86 (m, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,26 – 2,82 (m, 3H), 2,69 – 1,88 (m, 5H). MS: 549,2 $(M+1)^+$.

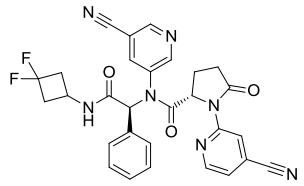
(S)*-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(*(S)*-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 148



^{1}H NMR (400 MHz, CD Cl_3): δ 8,99 – 8,60 (m, 1H), 8,55 – 7,97

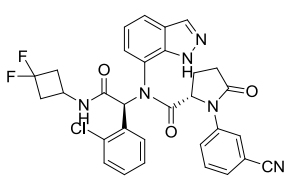
(m, 3H), 7,35 – 7,19 (m, 3H), 7,07 – 6,89 (m, 3H), 6,36 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,22 – 2,79 (m, 3H), 2,64 – 1,85 (m, 5H). MS: 567,2 $(M+1)^+$.

_(S)_-1-(4-Cianopiridin-2-il)-N-(_(S)_-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(5-isocianopiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 212_



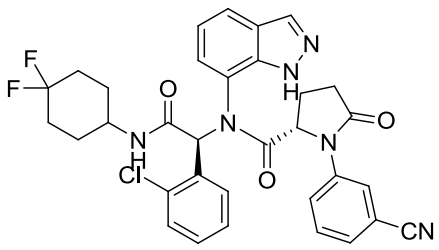
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,34 (s, 1H), 8,87 – 8,56 (m, 4H), 8,41 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 7H), 7,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 6,35 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,99 (m, 5H), 2,73 – 2,20 (m, 7H), 2,07 (s, 2H). MS: 556,2 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(3-ciano -fenil)-N-(1H-indazol-7-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 186_



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 – 8,71 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 – 7,49 (m, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 7,11–7,07 (m, 1H), 7,00–6,96 (m, 1H), 6,83–6,76 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,07 – 5,07 (m, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,53 – 2,46 (m, 2H), 2,03– 1,99 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 1H). MS: 603,2 $(M+1)^+$.

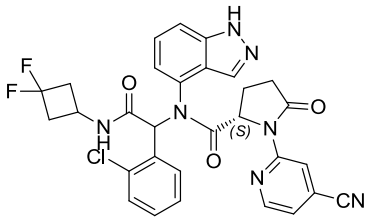
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-3-(3-cianofenil)-N-(1H-indazol-7-il)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 142_



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 – 8,54 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,58 – 8,56 (m, 1H), 8,50 – 8,48 (m, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 2H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 6,80 – 6,78 (m, 1H), 6,72 – 6,68 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,70 – 5,69 (m, 1H), 4,99 – 4,97 (m, 1H), 4,05 –

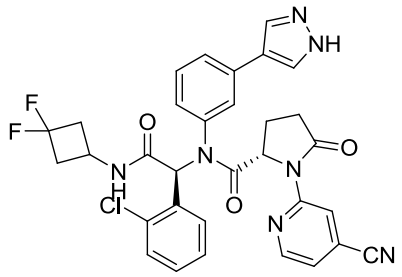
4,03 (m, 1H), 2,78 – 2,95 (m, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,08 – 4,99 (m, 6H), 1,90 – 1,82 (m, 2H), 1,67 – 1,63 (m, 1H), 1,58 – 1,62 (m, 1H). MS: 633,2 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-4-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 152*



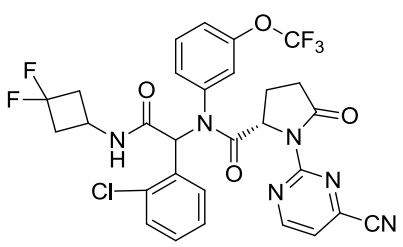
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,05 (m, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 – 6,97 (m, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 1H), 3,05 – 2,78 (m, 2H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,49 – 2,26 (m, 2H), 2,22 – 1,53 (m, 2H). MS: 604,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(3-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 200



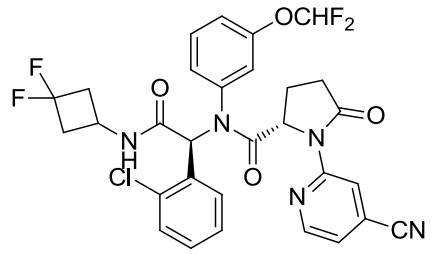
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,73 - 8,54 (m, 2H), 8,14 – 7,91 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 4H), 7,25 – 6,92 (m, 4H), 6,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,54 – 6,39 (m, 1H), 5,03 (dd, *J* = 9,4, 2,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,05 (m, 1H), 3,00 – 2,73 (m, 3H), 2,64 – 2,00 (m, 5H). MS: 630,2 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 180*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,89 – 4,67 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,22 – 2,75 (m, 3H), 2,70 – 1,92 (m, 5H). MS: 649,1 $(M+1)^+$.

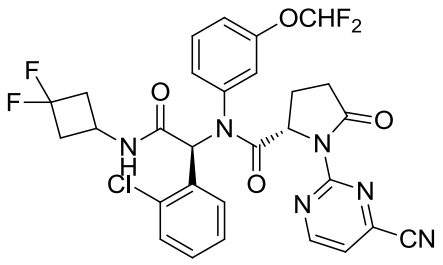
(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(difluorometoxi)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 181*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,21 – 6,83 (m, 6H), 6,44 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,28 – 6,13 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10 – 2,66 (m, 3H), 2,65 – 1,84 (m, 5H). MS: 630,1 $(M+1)^+$.

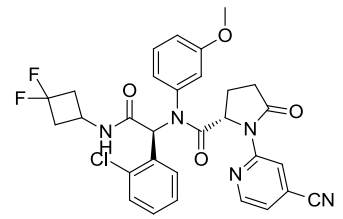
(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-

il)-N-(3-(difluorometoxi)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 194*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,04 – 8,59 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 6,36 (m, 2H), 4,81 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 – 3,89 (m, 1H), 3,15 – 2,69 (m, 2H), 2,69 – 1,86 (m, 5H). MS: 631,1 $(M+1)^+$.

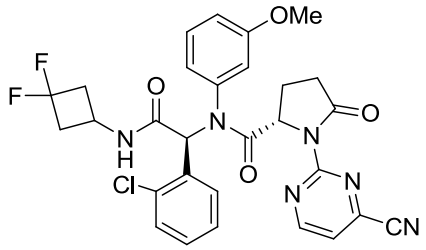
(S)*-N-(*(S)*-1-(2C)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 129



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 – 7,08 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 6,7 Hz,

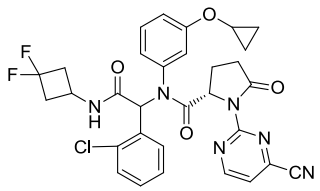
3H), 6,89 – 6,66 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,97 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,01 (dd, *J* = 7,5, 4,0 Hz, 3H), 2,65 – 2,23 (m, 4H), 2,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H). MS: 594,2 $(M+1)^+$.

(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-metoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 164*



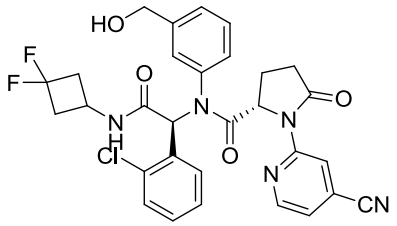
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,92 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,08 (m, 2H), 7,04 – 6,82 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 6,48 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,01 – 2,81 (m, 3H), 2,58 – 2,49 (m, 2H), 2,42 – 2,30 (m, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H). MS: 595 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-ciclopropoxifenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 192*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,06 – 8,88 (m, 1H), 7,61 – 7,30 (m, 4H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,08 – 6,92 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,78 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (m, 3H), 5,57 – 5,14 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,77 – 4,10 (m, 3H), 3,15 – 2,75 (m, 3H), 2,68 – 2,47 (m, 2H), 2,45 – 2,21 (m, 3H), 2,20 – 1,90 (m, 1H). MS: 621,1 $(M+1)^+$.

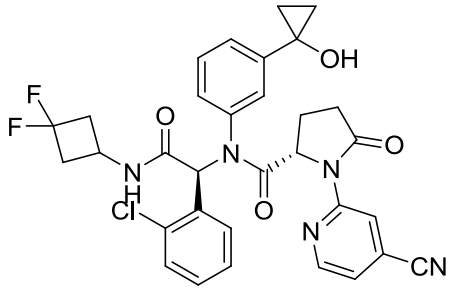
(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(hidroximetil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 131



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,94 – 7,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H),

7,22- 7,10 (m, 4H), 7,02 – 6,87 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 1H), 3,07 - 2,85 (m, 3H), 2,65 – 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 2H). MS: 594,2 $(M+1)^+$.

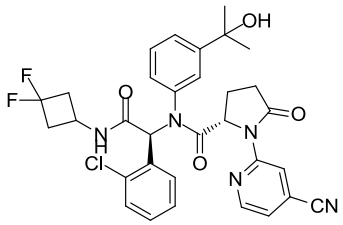
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(1-hidroxiciclopropil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 140*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (s, 1H), 8,52- 8,44 (m, 1H), 7,64 - 7,30 (m, 3H), 7,22- 6,90 (m, 5H), 6,42- 6,38 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,05 – 2,82 (m, 3H), 2,60 - 1,88 (m, 5H), 1,21 (d, *J* = 3,2 Hz, 4H). MS: 620,2 $(M+1)^+$.

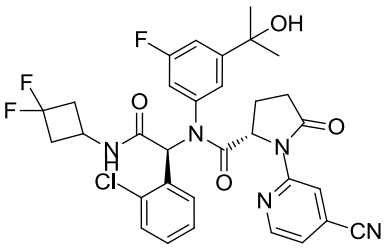
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2C)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple)

– Compuesto 179



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 - 7,70 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 7,01 – 6,72 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 5,05 – 4,76 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,13 – 2,58 (m, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,09 – 1,83 (m, 1H), 1,33 (s, 6H). MS: 622,2 $(M+1)^+$.

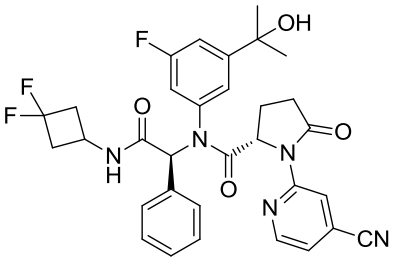
(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 150



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,48 (m, 1H), 7,26 – 6,83 (m, 7H), 6,53 – 6,42

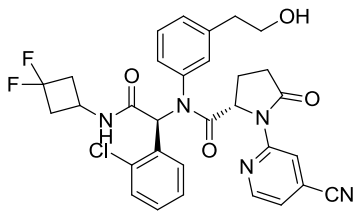
(m, 2H), 4,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,02 – 2,72 (m, 3H), 2,58 – 1,85 (m, 6H), 1,63 (s, 2H), 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H). MS: 640,2 $(M+1)^+$.

(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 155*



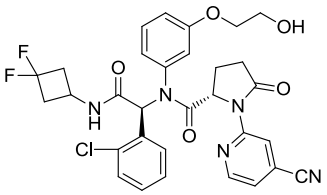
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (s, 3H), 6,64 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,01 (m, 3H), 2,68 – 2,27 (m, 4H), 2,12 (s, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 6H). MS: 639,2 $(M+1)^+$

(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(2-hidroxietil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 160*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32- 7,36 (m, 1H), 7,27 – 7,11 (m, 2H), 7,09 – 6,87 (m, 4H), 6,39 - 6,45 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,12 – 2,79 (m, 4H), 2,74 – 2,16 (m, 5H), 1,99 - 2,07 (m, 1H). MS: 608,2 $(M+1)^+$.

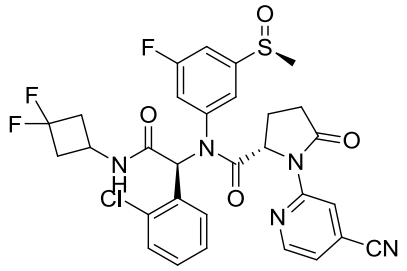
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 130*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,28 (m, 2H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,75 - 6,77 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,99 (s, 1H),

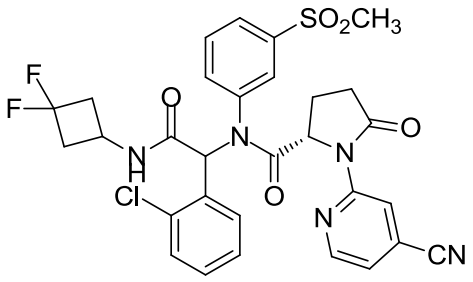
4,94 (dd, *J* = 9,3, 3,4 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,79 - 4,06 (m, 4H), 3,07 – 2,80 (m, 3H), 2,58 – 2,21 (m, 4H), 1,87 - 2,00 (m, 2H). MS: 624,2 $(M+1)^+$.

(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-((*S*)-metilsulfinil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 190*



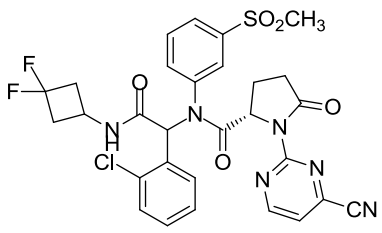
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,02 – 7,78 (m, 1H), 7,33 (s, 3H), 7,21 (m 1H), 7,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,16 – 2,82 (m, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,65 – 2,47 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). MS: 644,1 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 96*



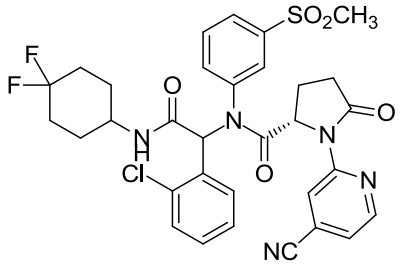
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,84 – 8,11 (m, 3H), 7,93 – 7,35 (m, 4H), 7,25 – 6,75 (m, 2H), 6,64 – 5,94 (m, 2H), 4,89 – 4,69 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,13 – 2,74 (m, 6H), 2,68 – 2,48 (m, 2H), 2,46 – 2,15 (m, 3H), 2,04 (s, 1H). MS: 642,1 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 102*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,50 – 8,15 (m, 1H), 7,94 – 7,71 (m, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 1H), 7,05 – 6,87 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 3H), 2,56 – 2,19 (m, 5H), 1,98 (m, 1H). MS: 643,1 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 95*



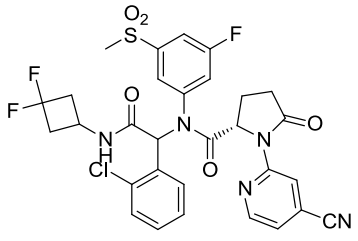
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,87 – 8,13 (m, 3H), 8,02 – 7,37 (m, 4H), 7,24 – 6,87 (m, 2H), 6,51 – 6,39 (m, 1H), 5,77 – 5,28 (m, 1H), 4,89 – 4,65 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,16 – 2,73 (m, 4H), 2,68 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 8H), 1,44 (m, 2H). MS: 670,2 $(M+1)^+$.

***(S)*-N-(*(S)*-1-(2C)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-**

oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 103*

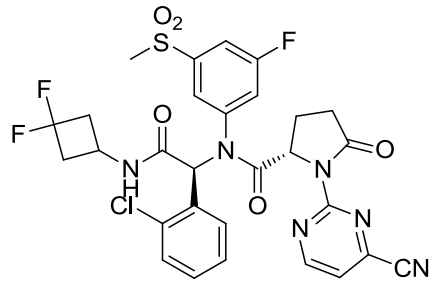
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,94 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 8,56 – 8,15 (m, 1H), 7,97 – 7,62 (m, 2H), 7,56 – 7,29 (m, 3H), 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 – 6,84 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 3,2, 7,4 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,93 – 2,72 (m, 3H), 2,52 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,37 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 1,78 (m, 7H), 1,63 – 1,40 (m, 2H). MS: 671 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 110*



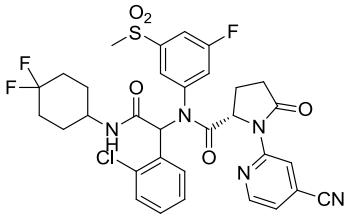
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45-8,79 (m, 2H), 8,40 – 8,13 (s, 1H), 8,09 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,30 (m, 2H), 7,23 - 6,87 (m, 3H), 6,55 - 6,30 (m, 1H), 6,22 – 5,94 (m, 1H), 4,96 – 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,16 - 1,87 (m, 7H), 1,27 (d, 1H). MS: 660,1 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 109*



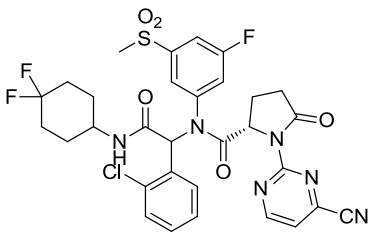
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 7,37 (d, J = 4,9 Hz, 5H), 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 7,01 (dt, J = 7,1 Hz, 6H), 6,40 - 6,60 (m, 3H), 6,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 4,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,14 - 1,87 (m, 8H). MS: 661,1 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 105*



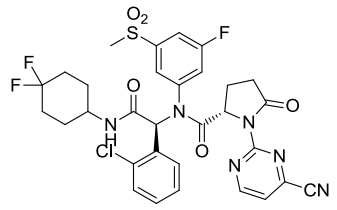
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 3H), 7,23 (m, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,14 - 6,94 (m, 3H), 6,68 (m, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,75 (q, *J* = 4,0, 2,1 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26 - 2,92 (m, 3H), 2,67 - 2,36 (m, 2H). MS: 688,1 $(M+1)^+$.

(2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 108*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,97 (s, 1H), 8,20 - 8,60 (m, 1H), 8,09 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,32 (m,5H), 7,22- 6,93 (m, 3H), 6,64 - 6,03 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,60 - 4,85 (m, 1H), 3,21 - 1,70 (m, 12H), 1,50 - 1,14 (m, 2H). MS: 689,1 $(M+1)^+$.

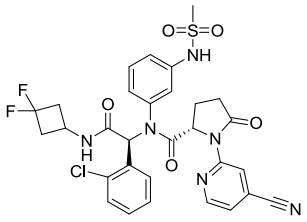
(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 168



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,0 (s, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56 - 7,00 (m, 7H), 6,58 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,00-0,88 (m, 15H). MS: 689,1 $(M+1)^+$.

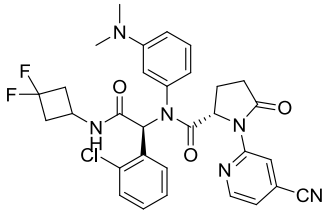
***(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-**

(metilsulfonamido)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 159*



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,78 (s, 1H), 8,84 – 8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 – 7,15 (m, 3H), 7,15 – 6,79 (m, 4H), 6,25 (m, 1H), 4,89 – 4,74 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 1H), 3,03 – 2,83 (m, 3H), 2,72 – 2,59 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,44 – 2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 2H). MS: 657,1 $(M+1)^+$.

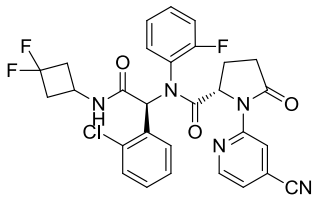
(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(dimetilamino)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 161



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 8,50 – 8,41 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 5,0,

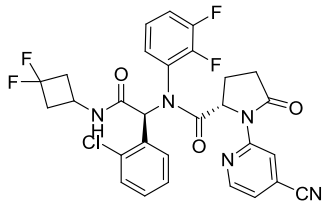
1,3 Hz, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,99 - 6,86 (m, 3H), 6,56 - 6,47 (m, 2H), 6,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 3,07 – 2,70 (m, 8H), 2,61 – 2,42 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,01 - 1,97 (m, 1H). MS: 607,2 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 187*



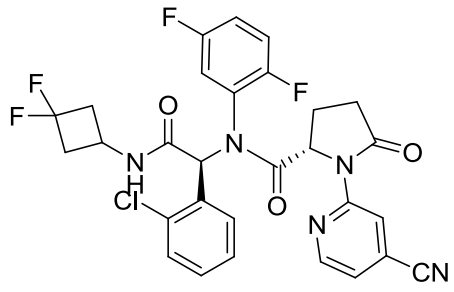
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28 – 6,72 (m, 7H), 6,59 - 5,79 (m, 2H), 4,86 - 4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 3H), 2,66 – 2,01 (m, 5H). MS: 582,1 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(2,3-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 188*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (m, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz, 2H), 7,01 - 6,83 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,42 – 5,85 (m, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,13 – 2,78 (m, 3H), 2,68 – 2,28 (m, 4H), 2,25 – 2,04 (m, 1H). MS: 600,1 $(M+1)^+$.

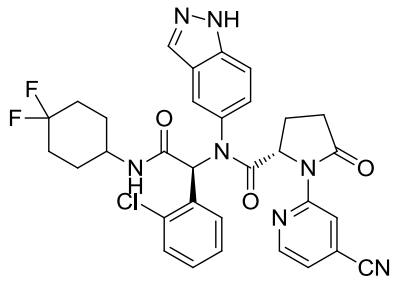
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(2,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 197*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (m, 1H), 8,54 – 8,41 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,13 – 6,88 (m, 3H), 6,81-6,80 (m, 1H), 6,61 – 6,31 (m, 1H),

5,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,86-4,79 (m,1H), 4,29 (dd, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,12 – 2,85 (m, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,43 – 2,24 (m, 2H), 2,23 – 2,06 (m, 1H). MS: 600,1 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 203*

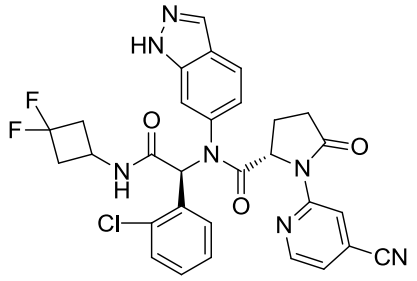


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 – 7,88 (m, 1H), 7,44-7,32(m, 2H), 7,28 – 7,00 (m, 4H), 6,99 – 6,79 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 5,75 – 5,48 (m, 1H), 5,06 – 4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,10 – 2,77 (m, 1H), 2,63 – 2,44 (m, 1H), 2,37 – 2,20 (m, 1H), 2,15 – 1,77 (m, 7H), 1,42 (m, 2H). MS: 632,2 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-

N-(1H-indazol-6-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

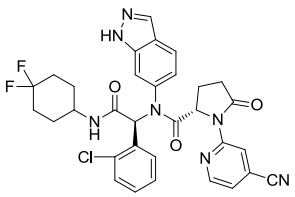
(enantiómero simple) – *Compuesto 205*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 – 7,76 (m, 2H), 7,54 – 7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 – 6,86 (m, 3H), 6,47 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,65 – 2,20 (m, 4H), 1,99 (m, 1H). MS: 604,2 $(M+1)^+$.

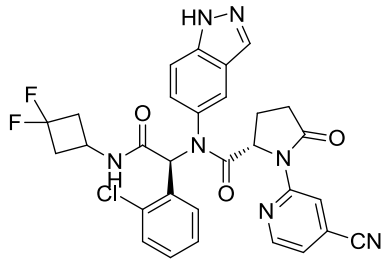
***(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida**

(enantiómero simple) – *Compuesto 136*



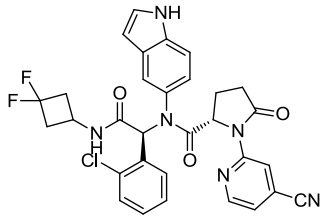
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,41 – 9,94 (m, 1H), 8,79 (s,1H), 8,57 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,28 – 8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,06 – 4,76 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,63 – 2,49 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,03 (m, 6H), 1,45 (s, 2H). MS: 632,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indazol-5-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 175



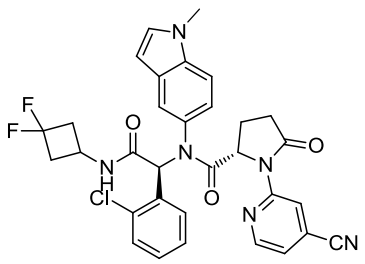
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 8,64 – 8,46 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,42- 7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,02 (m, 2H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 6,49 - 6,45 (m, 1H), 6,08 - 6,06 (m, 1H), 5,00 – 4,76 (m, 1H), 4,35 - 4,31 (s, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 3H), 2,64 – 2,11 (m, 4H), 2,01 - 1,93 (m, 1H). MS: 604,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1H-indol-5-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 206



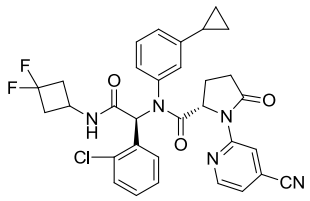
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 7,52 – 7,29 (m, 2H), 7,18 – 6,80 (m, 5H), 6,46 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,08 – 4,81 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,64 – 2,16 (m, 4H), 2,01 (m, 1H). MS: 603,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 209



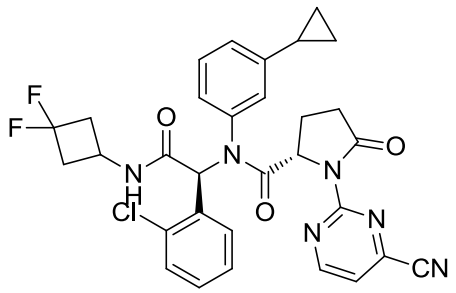
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 – 8,39 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,68 – 7,32 (m, 1H), 7,28 – 6,72 (m, 8H), 6,55 – 6,38 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,00 – 4,73 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,80 – 3,62 (m, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,62 – 1,78 (m, 5H). MS: 617,2 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciclopropilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 173*



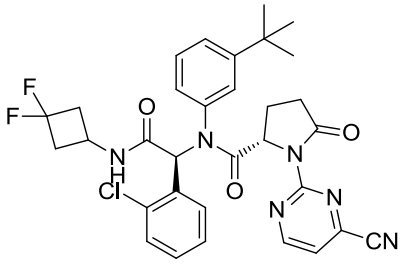
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 6,94 (m, 2H), 6,62- 6,79 (m, 1H), 6,26 – 6,07 (m, 2H), 4,86 (dd, J = 9,3, 2,9 Hz, 1H), 4,16 - 4,19 (m, 1H), 3,02 – 2,76 (m, 3H), 2,57 - 2,59 (m, 1H), 2,40 – 2,16 (m, 3H), 2,02- 2,12 (m, 1H), 1,28 - 1,29(m, 2H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H). MS: 604,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-ciclopropilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 182



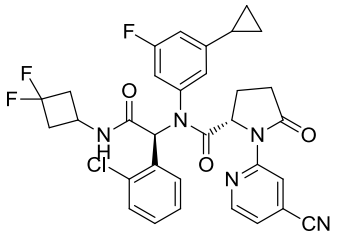
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,94 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,05 – 6,79 (m, 4H), 6,51-6,46 (m, 1H), 6,00 - 5,97 (m, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,32- 4,33 (m, 1H), 3,09 – 2,81 (m, 3H), 2,64 – 2,24 (m, 4H), 2,05 - 1,72 (m, 2H), 0,99 – 0,76 (m, 4H). MS: 605,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(3-(terc-Butil)fenil)-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 165



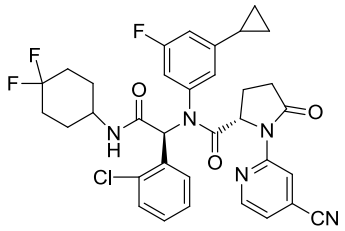
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,00 – 7,54 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,97 – 6,81 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,20 (dd, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15 – 2,80 (m, 3H), 2,63 – 2,27 (m, 4H), 2,13 – 1,92 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). MS: 621,2 $(M+1)^+$.

(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciclopropil-5-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 204*



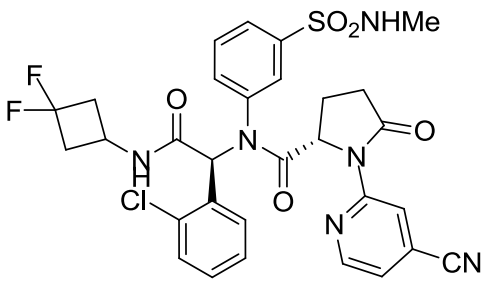
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15 – 2,83 (m, 3H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,27 (s, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,43 (m, 1H). MS: 622,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-ciclopropil-5-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 202



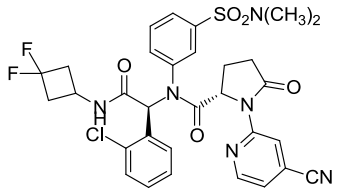
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,84 – 6,56 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,05 (m, 5H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 0,67 (s, 2H). MS: 650,2 $(M+1)^+$.

(*(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 157*



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,89 – 8,59 (m, 3H), 8,50 – 8,01 (m, 2H), 7,69 – 7,31 (m, 5H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,95 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,01 – 2,45 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 1H). MS: 657,1 $(M+1)^+$.

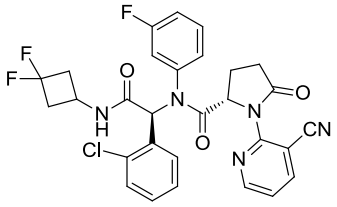
(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 156



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 – 6,92 (m, 4H), 6,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,05 – 2,75 (m, 4H), 2,60 – 1,90 (m, 10H). MS: 671,2 $(M+1)^+$.

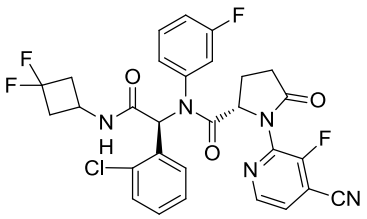
***(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-**

difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(3-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 69*



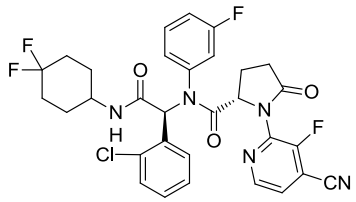
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 6,91-7,04 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,87-4,91 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,79 – 2,86 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 3H), 2,23 – 2,26 (m, 1H), 2,09 – 2,11 (m, 1H). MS: 582,1 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 82



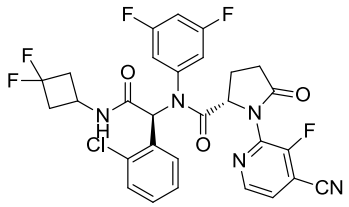
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25-6,63 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,12-2,69 (m, 3H), 2,64-2,01 (m, 5H). MS: 600,0 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 83*



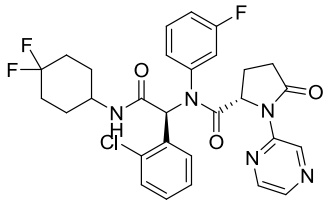
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24-6,89 (m, 4H), 6,87-6,65 (d, 1H), 6,50-6,27 (m, 1H), 5,59-5,40 (m, 1H), 4,92-4,75 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 2,95-2,68 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,05-1,74 (m, 4H), 1,59-1,24 (m, 3H). MS: 628,0 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 88*



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59-7,30 (m, 3H), 7,26-6,68 (m, 6H), 6,52-6,12 (m, 1H), 5,96 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,14 -4,02 (m, 1H), 3,46-2,65 (m, 4H), 2,55-2,00 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H). MS: 618,1 $(M+1)^+$.

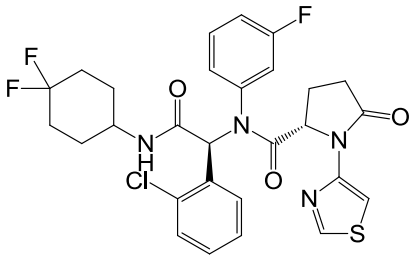
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(pirazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 58_



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,97 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,02 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,47 – 1,19

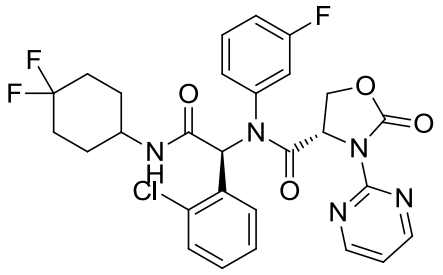
(m, 2H). MS: 586,2 $(M+1)^+$.

2-((*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil) carbamoil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (enantiómero simple) – *Compuesto 74*



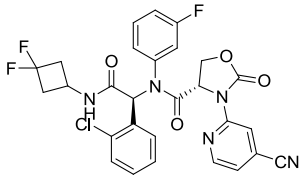
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 2H), 7,25 – 6,86 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,16 – 2,66 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,98 (m, 7H), 1,55 (m, 3H). MS: 591,1 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)oxazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 76



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13 – 6,86 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,14 – 1,79 (m, 6H), 1,57-1,41 (m, 2H). MS: 588,2 $(M+1)^+$.

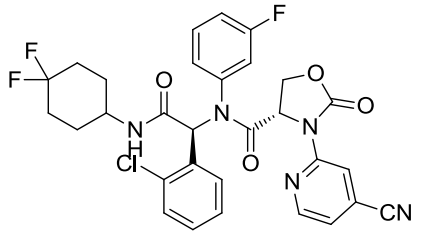
(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 77*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,10 – 6,85 (m, 5H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,20 – 6,08 (m,

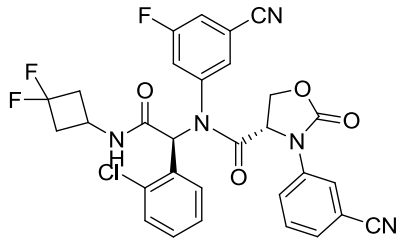
1H), 5,01 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 3,09 – 2,91 (m, 2H), 2,58 – 2,30 (m, 2H). MS: 584,1 $(M+1)^+$.

(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 78*



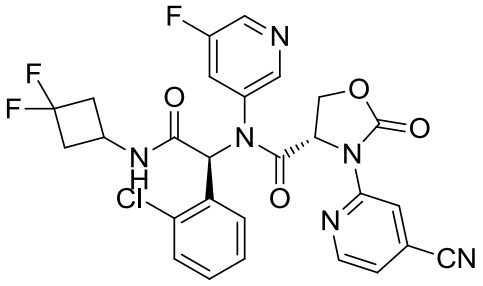
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 – 6,89 (m, 4H), 6,43 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,19 – 1,74 (m, 6H), 1,49 (m, 2H). MS: 612,2 $(M+1)^+$.

(*S*)-N-((*S*)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(3-cianofenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 134*



^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 – 8,47 (m, 1H), 8,39–8,37 (d, 0,5H), 8,07–7,99 (m, 1H), 7,38 (s, 0,5H), 7,33 – 7,31 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,08–7,07 (m, 1H), 6,90–6,87 (m, 1H), 6,53–6,46 (m, 2H), 4,94 – 4,91 (m, 1H), 4,44 – 4,40 (m, 1H). 4,34 – 4,32 (m, 1H), 4,28 – 4,23 (m, 1H), 3,00 – 2,99(m, 2H), 2,50 – 2,43(m, 2H). MS: 608,1 $(M+1)^+$.

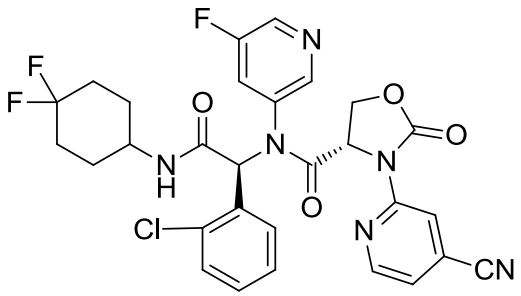
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 135*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,58 – 8,28 (m, 3H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 2H), 7,28 – 7,20 (m,

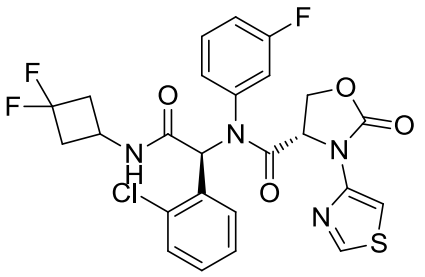
1H), 7,07 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,66 – 6,22 (m, 2H), 5,05 – 4,85 (m, 1H), 4,57 – 4,09 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,69 – 2,30 (m, 2H). MS: 585,1 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 132*



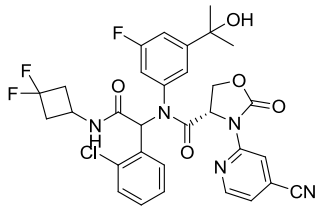
^{1}H (s, 1H), 8,41 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 1,71 (m, 10H). MS: 613,2 $(M+1)^+$.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-3-(tiazol-4-il)oxazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 72*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70-8,47 (m, 1H), 7,69-7,52 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 1H), 7,25-6,84 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,21-6,02 (m, 1H), 5,03 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,38- 4,05 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64-2,29 (m, 2H). MS: 565,1 $(M+1)^+$.

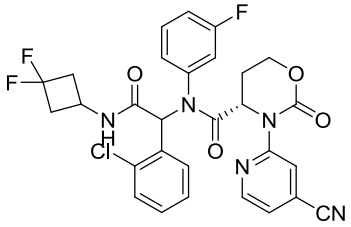
(4S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-2-oxooxazolidina-4-carboxamida (racémica) – *Compuesto 145*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8,63 - 8,50 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 6,95 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,54 – 6,42 (m, 1H), 5,11 - 4,96 (m, 1H), 4,51 -

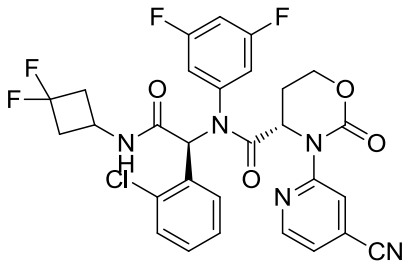
4,40 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 3,12- 2,73 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H). MS: 642,2 $(M+1)^+$.

(4S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (racémica) – *Compuesto 90*



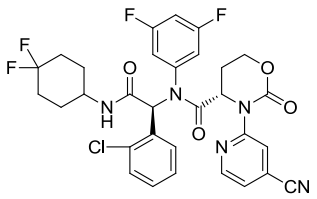
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57 (s, 1H), 8,40(s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 – 6,91 (m, 8H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,53 – 2,50 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H). MS: 598,1 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 133



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 6,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 6,4, 3,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,22 (m, 3H), 2,98-3,04 (m, 2H), 2,67 – 2,41 (m, 2H), 2,33 – 2,09 (m, 2H).MS: 627,2 $(M+1)^+$.

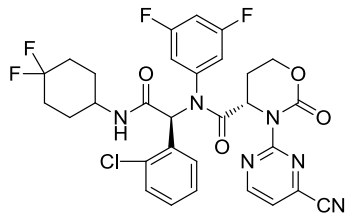
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 139*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,06

(s, 1H), 5,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,05 – 4,88 (m, 1H), 4,62-4,56(m, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,35 – 2,15 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 5H), 1,40 (m, 2H). MS: 643,2 $(M+1)^+$.

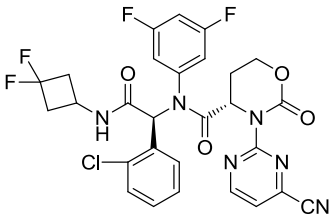
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 144*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 9,7, 6,4 Hz, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,14 – 6,95 (m, 3H), 6,70 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,96 (dd, *J* = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,01 (m, 5H), 1,98 – 1,78 (m, 2H), 1,49 (dd, *J* = 17,9, 8,5 Hz, 1H). MS: 645,2 $(M+1)^+$.

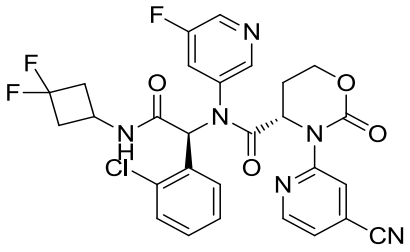
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopirimidin-2-

il)-N-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 154*



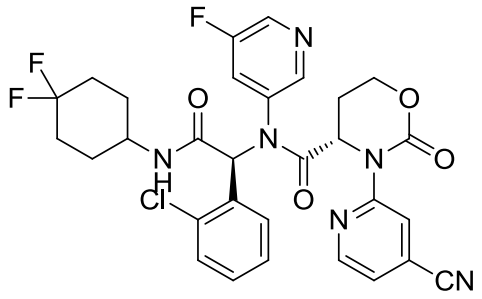
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 9,7, 7,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,06 – 2,86 (m, 2H), 2,66 – 2,42 (m, 2H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H). MS: 617,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 143



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,08 – 7,79 (m, 3H), 7,62 – 6,70 (m, 5H), 6,50 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,62 – 4,03 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,18 (m, 2H). MS: 599,1 $(M+1)^+$.

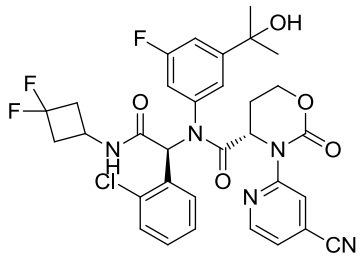
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 137*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43-8,90 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 7,49-8,13 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 5,80-593 (m, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,30 – 4,33 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 2,09 – 2,28 (m, 6H), 1,83 – 1,95 (m, 2H), 1,49 – 1,63 (m, 2H). MS: 627,2 $(M+1)^+$.

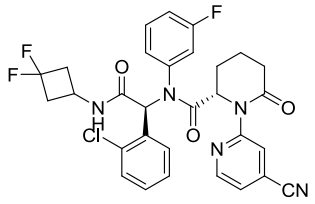
_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-(2-

hidroxipropan-2-il)fenil)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 146*



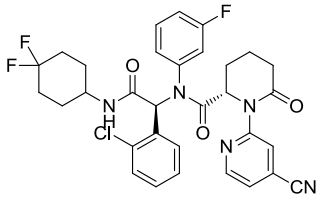
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72- 7,45 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,17 - 5,01 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,99 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,62- 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,06 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,32 (m, 4H). MS: 656,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-6-oxopiperidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 55



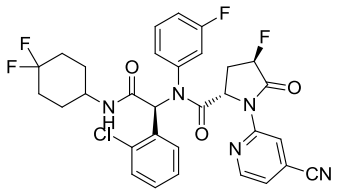
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H),, 7,26 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 6,96 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,00 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,13 – 2,95 (m, 2H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,62 – 2,35 (m, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,89 – 1,70 (m, 3H). MS: 596,2 $(M+1)^+$.

(S)*-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-6-oxopiperidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 75



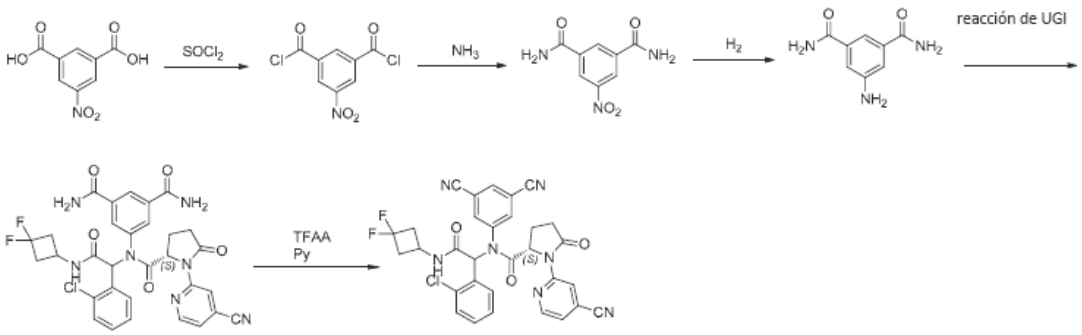
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00-7,17 (m, 5H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,00-5,02 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,60 – 2,74 (m, 1H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,01 – 2,14 (m, 6H), 1,83 – 1,92 (m, 4H), 1,42 – 1,46 (m, 3H). MS: 624,2 $(M+1)^+$.

(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-fluoro-N-(3-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 151*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,06 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 5,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,69 – 2,26 (m, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,53 – 1,38 (m, 2H). MS: 628,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 9. Preparación de (2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-dicianofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 191*



Paso A: Dicloruro de 5-nitroisoftaloilo. A una solución de ácido 5-nitroisoftálico (2,3 g, 11 mmol) en $SOCl_2$ (6 mL) se agregó una gota de DMF y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 hr. La mezcla de reacción resultante se concentró para proporcionar el producto bruto que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso B: 5-Nitroisoftalamida. Se agregó dicloruro de 5-nitroisoftaloilo (2,7 g, 9,7 mmol) en porciones a una solución fría de $NH_3 \cdot H_2O$ (40 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se formó un precipitado blanco. La mezcla luego se filtró, se lavó con exceso de agua y se secó a 110°C para proporcionar el producto bruto que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso C: 5-Aminoisoftalamida. A una solución de 5-nitroisoftalamida (2 g, 9,6 mmol) en MeOH (200 mL) se agregó Pd/C (200 mg). La reacción se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso.

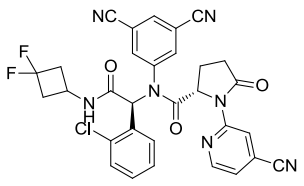
Paso D: 5-((2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)1-(4cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamido)isoftalamida. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (1,0 mL, 7,3 mmol) y 5-aminoisoftalamida (1,3 g, 7,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo N_2, con posterior adición de ácido *(S)*-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (1,7 g, 7,3 mmol). Después de agitar durante 10 min, se agregó 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (854 mg, 7,3 mmol). La mezcla luego se agitó durante toda la noche y se filtró y se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto del título.

Paso E: (2S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-dicianofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. A una mezcla de 5-((2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamido)isoftalamida (850 mg, 1,3 mmol) en piridina (0,62 mL, 7,8 mmol) y DCM (10 mL) se agregó TFAA (0,9 mL, 6,5 mmol). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,77 (s, 1H), 8,62 – 8,42 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,14 – 2,82 (m, 3H), 2,68–2,31 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,09–1,91 (m, 1H). MS: 614,1 $(M+1)^+$.

Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo (heteroaromático) heterocíclico o anillo aromático sustituido por halo apropiados utilizando los reactivos y disolventes descritos anteriormente y se purificaron mediante métodos convencionales.

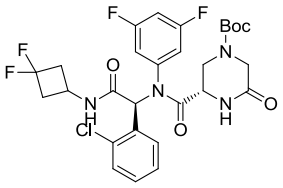
_(S)_-N-((_S_)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-dicianofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 153_



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,48 – 7,16 (m, 4H), 7,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,18 – 2,71 (m, 3H), 2,68 – 1,83 (m, 5H). MS: 614,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 10. Preparación de *(S)*-terc-Butil 3-((*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (enantiómero simple) – *Compuesto 97*

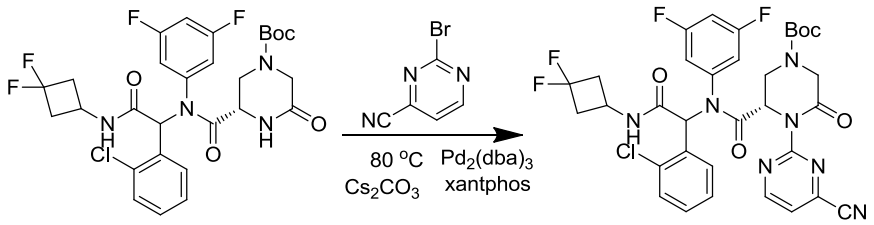
El compuesto 97 se sintetizó mediante el procedimiento de reacción de UGI descrito en la presente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo (heteroaromático) heterocíclico o anillo aromático sustituido por halo apropiados y se purificó mediante métodos convencionales.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 – 8,44 (m, 2H), 7,81-7,41 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 – 6,97

(m, 2H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,43 – 5,82 (m, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,48 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,27-4,07 (m, 2H), 3,45-2,76 (m, 4H), 1,54 (s, 9H). MS: 613,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 11. Preparación de (3S)-terc-Butil 3-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (racémico) – *Compuesto 98*

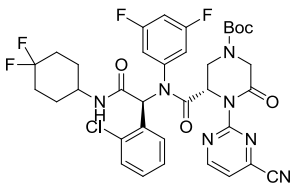


Una mezcla de (3S)-terc-butil3-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil) (3,5-difluorofenil)carbamoil)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (200 mg, 0,326 mmol), 2-bromopirimidina-4-carbonitrilo (0,489 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30,2 mg, 0,0323 mmol), XantPhos (19,1 mg, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (148,7 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 80°C durante 3 hr bajo N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó

mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,97 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,85-7,55 (d, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13-6,26 (m, 6H), 5,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,92-4,08 (m, 5H), 3,38 (t, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,83-2,22 (d, 2H), 1,61 (s, 9H). MS: 716,1 $(M+1)^+$.

Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo (heteroaromático) heterocíclico o anillo aromático sustituido por halo apropiados utilizando los reactivos y disolventes descritos anteriormente y se purificaron mediante métodos convencionales.

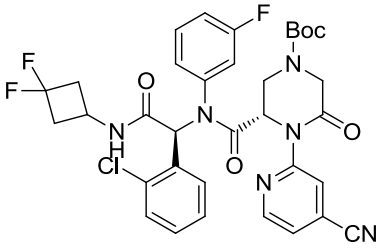
_(S)_-terc-Butil 3-((_(S)_-1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopirimidin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (quiral) – *Compuesto 93*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,83 (s,

1H), 7,43 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,08 – 6,62 (m, 4H), 6,63 – 6,37 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,85 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,63 – 4,23 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,24 – 1,91 (m, 5H), 1,79 (m, 3H), 1,60 (m, 1H). MS: 744,2 $(M+1)^+$.

(3S)-terc-Butil 3-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (enantiómero simple) – *Compuesto 89*



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,80-8,37 (m, 1H), 8,05-7,57 (m, 1H), 7,58-7,31 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,16-6,89 (m, 3H), 6,90-6,68 (m, 1H), 6,67-6,30 (m, 1H), 6,22-5,84 (m, 1H), 5,09-4,87(m, 1H), 5,83-4,57 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,50-2,70 (m, 4H), 2,60-2,10 (m, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,54 (m, 1H). MS: 697,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 12. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-

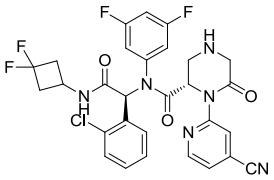
((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 99*

Se agregó TFA (0,3 mL) a una solución de *(S)*-terc-Butil 3-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (60 mg, 0,08 mmol) en DCM (1,0 mL) a 0°C. La mezcla se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr y luego se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,94 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,21 (m, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,12-6,94 (m, 3H), 6,71-6,55 (m, 2H), 6,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,73 (q, *J* = 4,0, 2,1 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 2H), 2,64-2,35 (m, 2H). MS: 616,1 $(M+1)^+$.

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo (heteroaromático) heterocíclico o anillo aromático sustituido por halo apropiados utilizando los reactivos y disolventes descritos

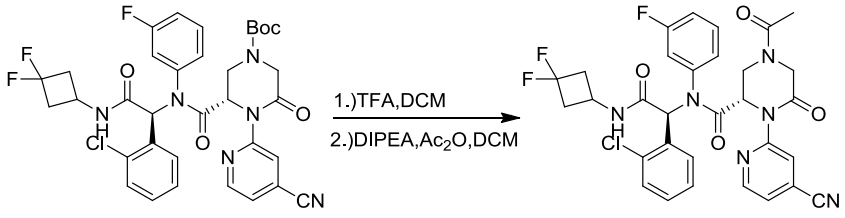
anteriormente y se purificó mediante métodos convencionales.

_(S)_-N-(_(S)_-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 100_



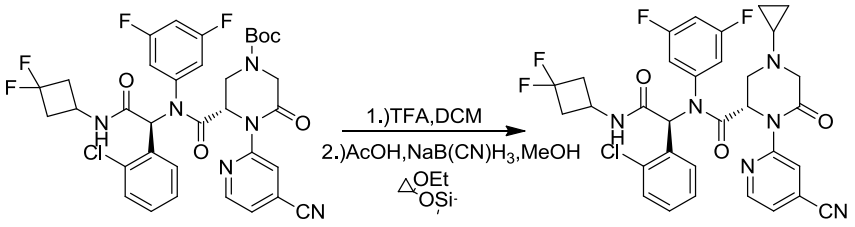
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 – 8,28 (m, 1H), 7,61 – 7,28 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 0H), 7,02 – 6,90 (m, 1H), 6,66 (tt, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,7 Hz, 0H), 6,09 (m, 1H), 4,90 (dd, *J* = 3,8, 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,16 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,50 – 3,23 (m, 1H), 3,18 – 2,78 (m, 2H), 2,63 – 2,13 (m, 2H). MS: 615,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 13. _(S)_-4-Acetil-N-(_(S)_-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero simple) – _Compuesto 92_



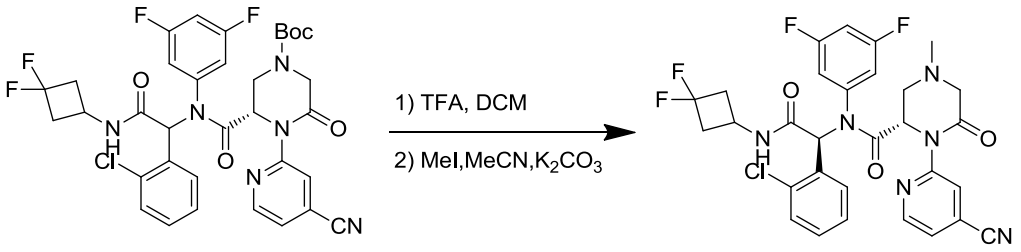
A una solución de (3S)-terc-Butil 3-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,14 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA por goteo (1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y luego se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregó DIPEA (0,055 mL, 0,34 mmol) a la mezcla y luego Ac_2O (0,031 mL, 0,34 mmol) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 (s, 2H), 7,70-744 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,58 – 6,42 (m, 1H), 5,09 (dt, *J* = 5,2, 3,1 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,25 (s, 3H). MS: 639,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 14. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-ciclopropil-N-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 106*



Se agregó TFA (0,3 mL) a una solución de *(S)*-terc-Butil 3-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (60 mg, 0,084 mmol) en DCM (1,0 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL) con posterior adición de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (88 mg, 0,50 mmol), AcOH (50 mg, 0,84 mmol) y $NaBH_3(CN)$ (27 mg, 0,42 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80°C bajo N_2 durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,76 – 3,59 (m, 1H), 3,46 – 3,33 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 4H), 2,59 – 2,31 (m, 2H), 0,94 (s, 1H), 0,61-0,37 (m, 4H). MS: 655,2 $(M+1)^+$.

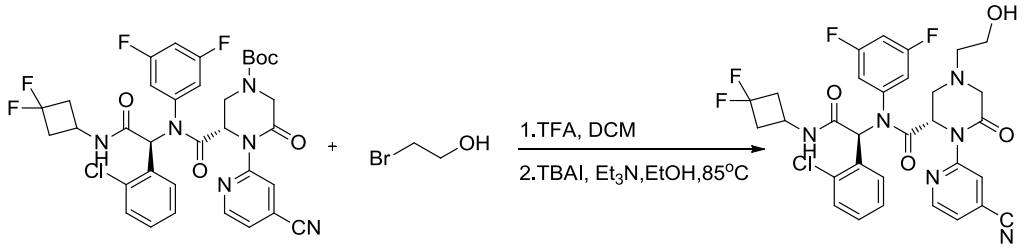
Ejemplo 15. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-metil-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 101*



Se agregó TFA (0,6 mL) a una solución de (3S)-terc-Butil 3-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (30 mg, 0,042 mmol) en DCM (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeCN (4 mL) con posterior adición de K_2CO_3 (10 mg, 0,072 mmol) y yodometano (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y luego se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,60 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 6,74 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,48 – 5,91 (m, 3H), 4,92 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H),

3,61 – 3,40 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,02 – 2,77 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,42 – 2,26 (m, 5H), 2,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H). MS: 629 $(M+1)^+$.

Ejemplo 16. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-(2-hidroxietil)-6-oxopiperazina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 107*

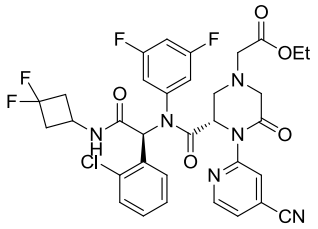


A una solución de *(S)*-terc-Butil 3-((*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopiperazina-1-carboxilato (30 mg, 0,04 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (3 mL) con posterior adición de TBAI (16 mg, 0,04 mmol), Et_3N (10 mg, 0,1 mol) y 2-bromoetanol (7 mg, 0,056 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85°C durante 3 hr y luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo

se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,68 (m, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,75 (q, *J* = 4,0, 2,1 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,67-2,36 (m, 2H). MS: 659,2 $(M+1)^+$.

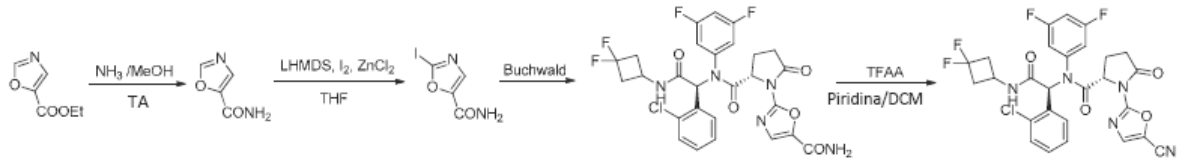
El siguiente compuesto se sintetizó mediante el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo (heteroaromático) heterocíclico o anillo aromático sustituido por halo apropiados utilizando los reactivos y disolventes descritos anteriormente y se purificó mediante métodos convencionales.

Compuesto 104



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60-8,56 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 3H), 7,22-7,01 (m, 4H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,54-6,44 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,37-4,13 (m, 3H), 3,63-2,97 (m, 8H), 2,44-2,06 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H). MS: 701,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 17. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(5-cianooxazol-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 162*



Paso A: Oxazol-5-carboxamida. Se disolvió etil oxazol-5-carboxilato (2 g, 14,2 mmol) en solución de NH_3 (7 M en MeOH, 25 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se filtró. El sólido se secó para proporcionar el producto deseado (1,5 g, 92% de rendimiento) como un polvo blanco que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso B: 2-Yodooxazol-5-carboxamida. Se disolvió oxazol-5-carboxamida (560 mg, 5,0 mmol) en THF anhidro (7,5 mL) y se enjuagó con N_2. La solución se enfrió hasta alcanzar -42°C y se trató con LiHMDS fresco (15 mL, 1 M en THF). La solución

se volvió de color amarillo oscuro y se agitó durante 20 min y con posterior adición de una solución de $ZnCl_2$ (30 mL, 0,5 M en THF). La reacción se entibió hasta alcanzar 0°C durante 1 hr. Después de que se agregó yodo sólido (1,65 g, 6,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr más y luego se vertió en solución de $Na_2S_2O_3$ saturado conteniendo 25% de solución de NH_3 ac. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. MS: 239,0 $(M+1)^+$.

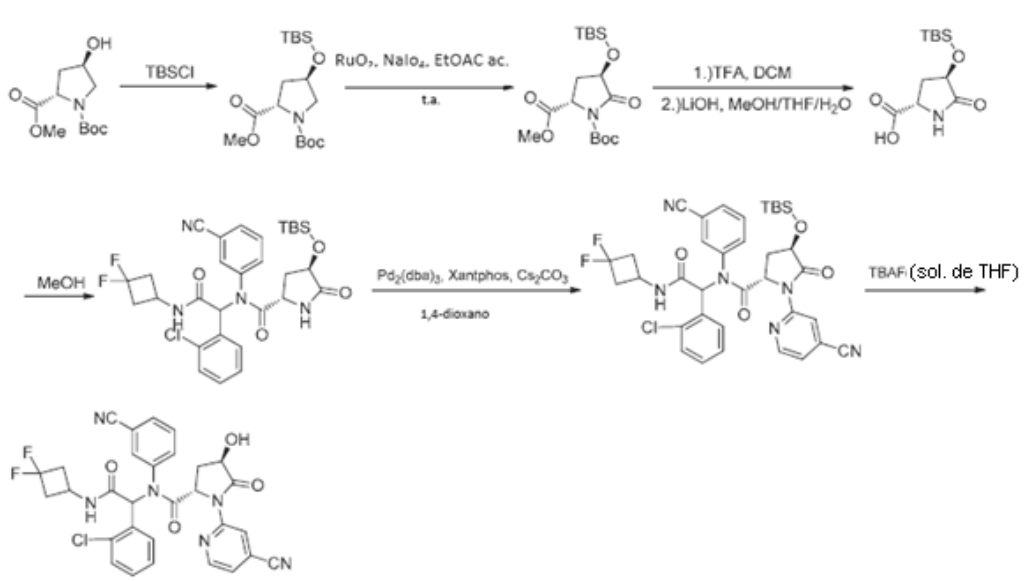
Paso C: 2-((S)-2-(((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-5-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-carboxamida. El producto se preparó mediante el procedimiento general para la reacción de Buchwald. *^1H NMR* (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,68 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,62 – 2,35 (m, 3H), 2,29-2,28 (m, 1H),

2,19 – 2,08 (m, 1H). MS: 608,1 $(M+1)^+$.

Paso D: (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(5-cianooxazol-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

Se disolvió 2-((*(S)*-2-((*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3,5-difluorofenil)carbamoil)-5-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-carboxamida (100 mg, 0,16 mmol) en DCM (3 mL) y piridina seca (0,8 mL). Se agregó TFAA (0,1 mL) y la solución de la reacción se agitó durante 25 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con H_2O, $NaHCO_3$ saturado ac. y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,25 (td, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 9,7, 7,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,62 – 2,29 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 1H). MS: 590,1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 18. Preparación de (2S,4R)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-fenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 170*



Paso A: (2S,4R)-1-terc-Butil 2-metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato. Se agregó imidazol (2,8 g, 40,8 mmol) a una solución de (2S,4R)-1-terc-Butil 2-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (5,0 g, 20,4 mmol) y TBSCl (4,6 g, 30,6 mmol) en DMF anhidro (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se dividió entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separó, se lavó con LiCl ac. (10%) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar

el producto deseado como un aceite incoloro. MS: 360,2 $(M+1)^+$.

Paso B: (2S,4R)-1-terc-Butil 2-metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato. A una solución de $NaIO_4$ (7,5 g, 35,0 mmol) en agua (80 mL) se agregó RuO_2 (370 mg, 2,8 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución amarilla verdosa resultante se agitó durante 5 min con posterior adición de (2S,4R)-1-terc-butil-2-metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (5,0 g, 14,0 mmol) en EtOAc (44 mL) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante luego se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa orgánica se separó y se lavó con $NaHSO_3$ saturado ac., lo que resultó en la precipitación de Ru negro. La capa orgánica luego se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente proporcionó el producto deseado como un aceite incoloro. MS: 374,2 $(M+1)^+$.

Paso C: Ácido (2S,4R)-4-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico. Se agregó TFA (6 mL) a una solución de (2S,4R)-1-terc-Butil 2-metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato

(2,5 g, 6,68 mmol) en DCM (18 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/THF (10mL/10mL) con posterior adición de una solución de LiOH (842 mg, 20,1 mmol) en agua (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se dividió entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa se separó y luego se ajustó hasta alcanzar pH=6 con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentraron para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). MS: 260,1 $(M+1)^+$.

Paso D: Igual al Procedimiento General para la reacción de UGI descrito en la presente.

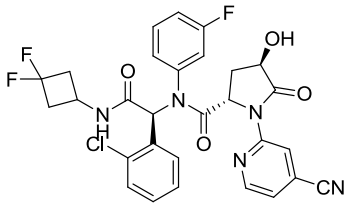
Paso E: Igual al Procedimiento General para la reacción de Buchwald descrito en la presente.

Paso F: (2S,4R)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-fenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

Se agregó TBAF en THF (1N, 0,3 mL) a una solución de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-N-(3-cianofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (0,15 mmol) en THF a 0°C y la solución de la reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,82 – 8,43 (m, 2H), 8,40 – 8,17 (m, 1H), 7,63 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 6,66 (m, 4H), 6,68 – 6,34 (m, 2H), 6,65 – 6,31 (m, 2H), 4,87 – 4,56 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,01 – 3,76 (m, 1H), 3,15 – 1,96 (m, 6H). MS: 605,1 $(M+1)^+$.

Los siguientes análogos se sintetizaron mediante el procedimiento descrito en la presente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo (heteroaromático) heterocíclico o anillo aromático sustituido por halo apropiados utilizando los reactivos y disolventes descritos en la presente y se purificaron mediante varios métodos convencionales.

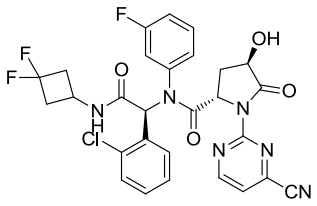
(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida



(enantiómero simple) – *Compuesto 113*

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,09 – 6,85 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,11 – 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,14 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H). MS: 598,1 $(M+1)^+$.

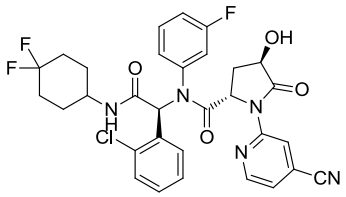
(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida – *Compuesto 120*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,20 – 6,86 (m, 4H), 6,50 (s,

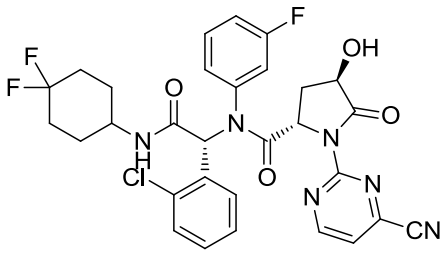
1H), 5,75 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,92 – 4,63 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,21 (m, 4H). MS: 599,1 $(M+1)^+$.

(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 121*



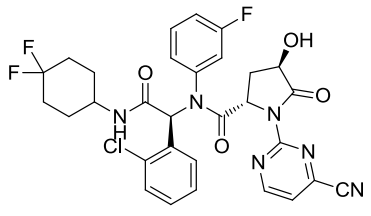
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 6,83 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,83 (m,, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25 – 1,74 (m, 7H), 1,56 – 1,33 (m, 2H). MS: 626,2 $(M+1)^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 122*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,00 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,42 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 6,67 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,93 – 4,66 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,88 – 1,64 (m, 4H). MS: 627,2 $(M+1)^+$.

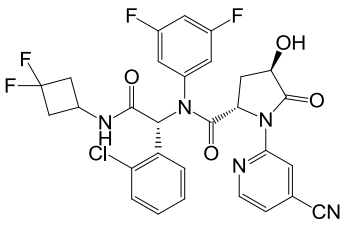
(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida – *Compuesto 123*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,99 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,29 (m, 3H), 7,08 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H),

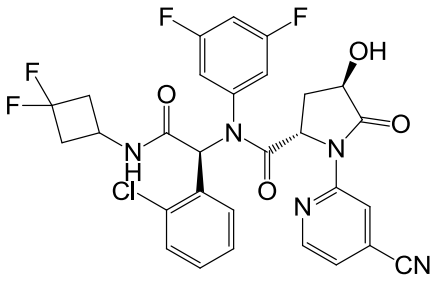
3,38 (s, 1H), 2,89 – 2,65 (m, 1H), 2,23 – 1,81 (m, 8H), 1,58 – 1,48 (m, 1H). MS: 627,2 $(M+1)^+$.

(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 114*



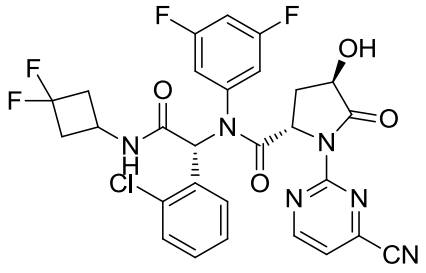
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,64 – 8,50 (m, 1H), 7,94 – 7,56 (m, 1H), 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,16 – 6,95 (m, 2H), 6,88 – 6,65 (m, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,40 – 4,08 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,09 – 2,58 (m, 3H), 2,54 – 2,12 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 1H). MS: 616 $(M+1)^+$.

(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 115*



1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,65 – 8,50 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 6,84 – 6,75 (m, 2H), 6,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,93 – 2,72 (m, 2H), 2,57 – 2,26 (m, 3H), 1,85 (m, 1H). MS: 616,1 $(M+1)^+$.

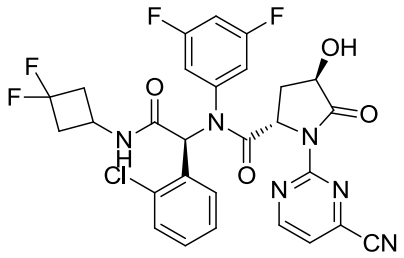
(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 116*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s,

1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 7,19 – 7,06 (m, 2H), 6,83 – 6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,35 – 2,02 (m, 3H). MS: 617,1 $(M+1)^+$.

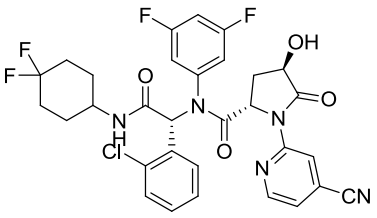
(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida – *Compuesto 117*



^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,88 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,16 (td, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,59 – 4,42 (m, 2H), 4,27 – 4,09 (m, 1H), 2,98 – 2,74 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,02 – 1,76 (m, 1H). MS: 617,1 $(M+1)^+$.

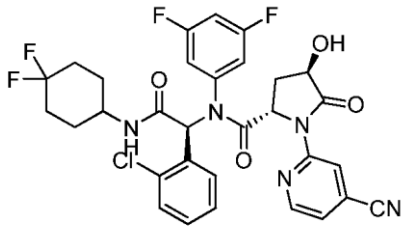
(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-

carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 124*



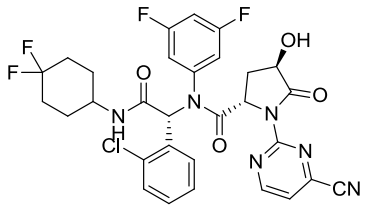
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,79-6,68 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,82 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,90 – 3,71 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,15 – 1,72 (m, 8H), 1,57-1,43 (m, 1H). MS: 644,2 $(M+1)^+$.

(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 125*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 – 8,47 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,96 – 4,70 (m, 2H), 4,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,14 – 1,74 (m, 8H), 155-1,41(m, 1H). MS: 644,2 $(M+1)^+$.

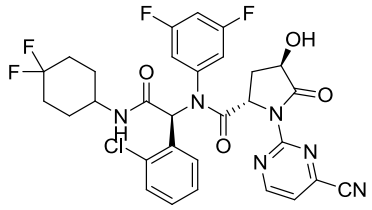
(2S,4R)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 126*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (dd, *J* = 4,7, 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 2H), 7,28 – 6,87 (m, 3H), 6,84 – 6,38 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,94 – 4,65 (m, 2H), 3,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,57-

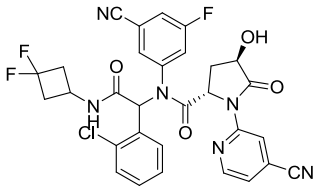
3,49 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,16 – 1,86 (m, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H). MS: 645,2 $(M+1)^+$.

(2S,4R)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 127*



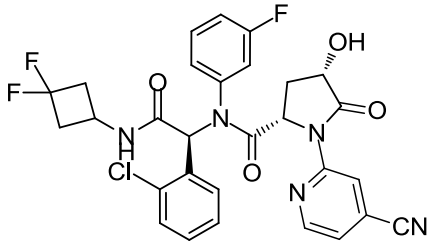
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 7,22 (td, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (tt, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,94 – 4,69 (m, 2H), 4,11 – 3,91 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,19 – 1,85 (m, 7H), 1,61 – 1,40 (m, 2H). MS: 645,2 $(M+1)^+$.

(2S,4R)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 169*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,87-8,72 (m, 1H), 8,67 – 8,48 (m, 1H), 8,26 – 8,01 (m, 1H), 7,56 – 7,30 (m, 4H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,52 – 6,28 (m, 1H), 6,21 – 5,95 (m, 1H), 4,88 – 4,64 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,21 – 2,81 (m, 3H), 2,74 – 2,19 (m, 3H), 2,13 – 1,91 (m, 1H). MS: 623,1 $(M+1)^+$.

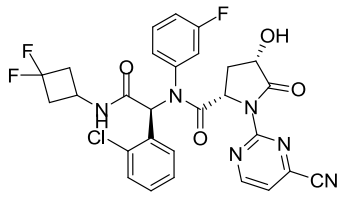
(2S,4S)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 118*



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,81 – 7,62 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,26 – 6,96 (m, 5H), 6,46 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,37 – 4,28 (m,

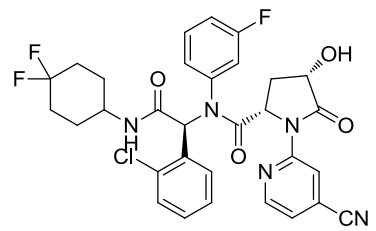
1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60 – 2,37 (m, 3H), 2,00 – 1,87 (m, 1H). MS: 598,1 $(M+1)^+$.

(2S,4S)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-ciano-pirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 119*



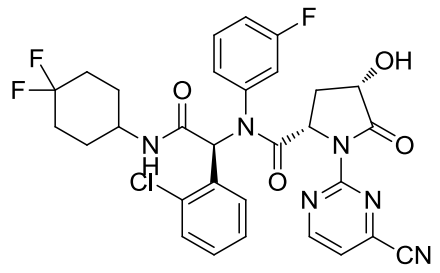
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,81 – 7,62 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,26 – 6,96 (m, 5H), 6,46 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,60 – 2,37 (m, 3H), 2,00 – 1,87 (m, 1H). MS: 599,1 $(M+1)^+$.

(2S,4S)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 172*



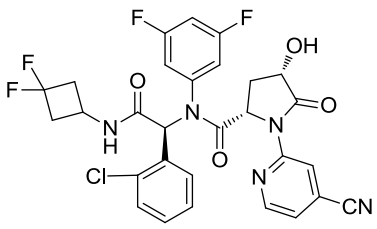
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,87 – 8,57 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 7,12 (m, 2H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,22-1,76 (m, 8H), 1,50-1,32 (m,2H). MS: 626,2 $(M+1)^+$.

(2S,4S)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 189*



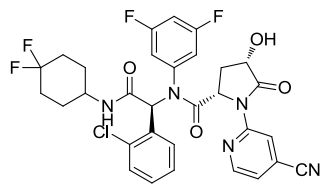
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,00 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 2H), 7,24 – 6,88 (m, 6H), 6,47 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,72 (d, *J* = 34,8 Hz, 1H), 2,58 – 2,18 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 2H). MS: 627,2 $(M+1)^+$.

(2S,4S)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 171*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,17 (m, 4H), 7,15 – 6,91 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,54 – 6,36 (m, 2H), 4,87 – 4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,99 – 3,77 (m, 1H), 3,15 – 2,78 (m, 2H), 2,62 – 2,26 (m, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 1H). MS: 616,1 $(M+1)^+$.

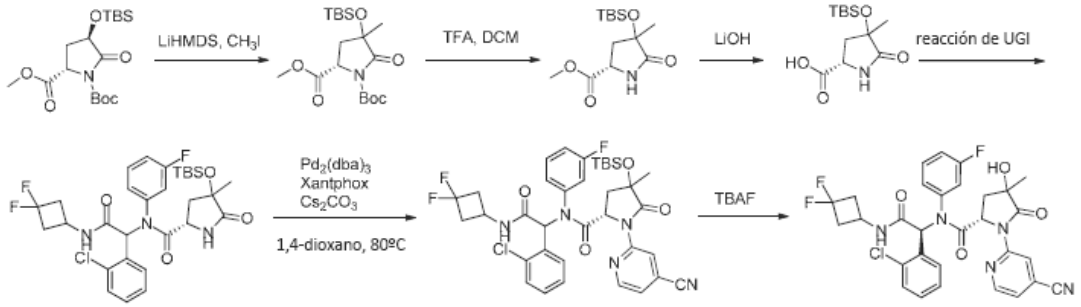
(2S,4S)-N-(*(S)*-1-(2-Clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 174*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,5 Hz,

1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 – 7,18 (m, 3H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,62 – 2,29 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,48 (m, 2H). MS: 644,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 19. Preparación de (2S)-N-((R)-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 183*



Paso A. (2S)-1-terc-Butil 2-metil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato. Se agregó LiHMDS (1 M en THF, 22,6 mL, 22,6 mmol) a una mezcla de (2S,4R)-1-terc-Butil 2-metil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (6,5 g, 17,4 mmol) en THF (60 mL) a -78°C bajo N_2. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hr. Una solución de yodometano (2,7 g, 19,1 mmol) en THF (10 mL) se agregó por goteo a la mezcla anterior durante 30 min. Luego la solución se agitó a -78°C

durante otros 25 min. La mezcla resultante se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se aplacó con NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. MS: 388 $(M+1)^+$.

Paso B. (2S,4S)-Metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato. Una solución de (2S)-1-terc-Butil 2-metil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (960 mg, 25 mmol) en TFA/DCM (V: V = 1: 3) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se concentró para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en el siguiente paso. MS: 288 $(M+1)^+$.

Paso C. ácido (2S)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico. A una solución de (2S)-metil 4-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato (400 mg, 1,4 mmol) en MeOH/THF/H_2O (V: V: V = 2: 2: 1) se agregó LiOH (50 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y luego se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase

acuosa se separó y se ajustó hasta alcanzar pH=3-4 con solución de HCl 1N. La capa acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (2x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado. MS: 274 $(M+1)^+$.

Paso D. (2S)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobut-ilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. Una solución de 3-fluoroanilina (83 mg, 0,75 mmol) y 2-clorobenzaldehído (105 mg, 0,75mmol) en MeOH (5 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente con posterior adición de ácido (2S)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (205 mg, 0,75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min y con posterior adición de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (105 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró y luego el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. MS: 624 $(M+1)^+$.

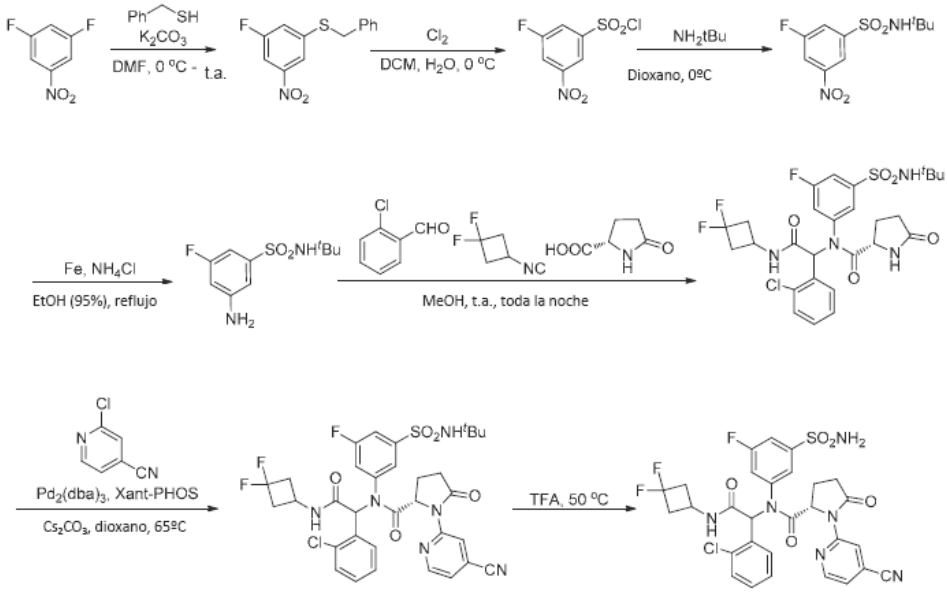
Paso E. (2S)-4-(terc-Butildimetilsililoxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-5-

oxopirrolidina-2-carboxamida. Una mezcla que consiste en (2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (200 mg, 0,32 mmol), 2-bromoisonicotinonitrilo (88 mg, 0,48 mmol), Cs_2CO_3 (146 mg, 0,45 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (29 mg, 0,032 mmol), Xant-Phos (19 mg, 0,032 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) se agitó bajo N_2 a 80 °C durante toda la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. MS: 726 $(M+1)^+$.

Paso F. (2S)-N-((R)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. A una solución de (2S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (50 mg, 0,07 mmol) en THF (2 mL) se agregó TBAF (36 mg, 0,14 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante un método

convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,17 (m, 5H), 6,98 – 6,84 (m, 3H), 6,67 (dd, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,08 – 6,01 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,22 – 2,35 (m, 6H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,27 (s, 3H). MS: 612,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 20. Preparación de (2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxo-etil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-sulfamoilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 158*



Paso A. Bencil (3-fluoro-5-nitrofenil)sulfano. A una solución de 1,3-difluoro-5-nitrobenceno (15,9 g, 100 mmol) en DMF (160 mL) se agregó K_2CO_3 (15,8 g, 110 mmol) y fenilmetanotiol (12,4

g, 100 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y luego se aplacó con H_2O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto como un aceite amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B. Cloruro de 3-fluoro-5-nitrobenceno-1-sulfonilo. A una solución de bencil (3-fluoro-5-nitrofenil)sulfano (3,0 g) en DCM (30 mL) se agregó agua desionizada (30 mL). Luego se burbujeó lentamente cloro en la mezcla hasta que se observó que se consumió completamente el material de partida (monitoreado mediante TLC). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$ sat. ac., se secó y se concentró para proporcionar el producto bruto que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso C. N-terc-butil-3-fluoro-5-nitrobencenosulfonamida. A una solución de cloruro 3-fluoro-5-nitrobenceno-1-sulfonilo en dioxano seco (30 mL) se agregó lentamente terc-butilamina (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 hr. La mezcla luego se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía

en columna para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (s, 1H), 8,40 – 8,32 (m, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 1,12 (s, 9H).

Paso D. 3-Amino-N-terc-butil-5-fluorobencenosulfonamida. Se mezclaron *N*-terc-butil-3-fluoro-5-nitro-benceno-sulfonamida (1,0 g, 3,6 mmol), polvo de hierro (1,0 g, 18 mmol) y NH_4Cl (1,0 g, 18 mmol) en EtOH (95%, 10 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 hr y luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,45 (s, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 6,66 – 6,62 (m, 1H), 6,48 – 6,42 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 1,11 (s, 9H).

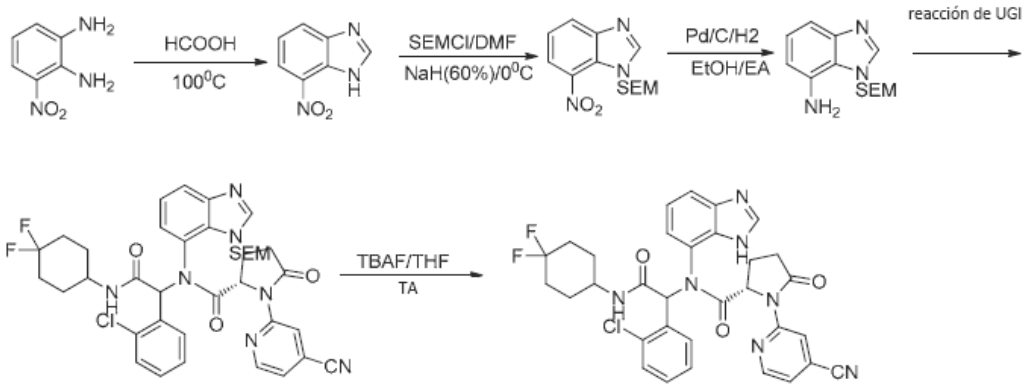
Paso E. Igual a los procedimientos generales para la reacción de UGI descritos en la presente.

Paso F. Igual a los procedimientos generales para la reacción de Buchwald descritos en la presente.

Paso G. (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluoro-5-sulfamoilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida.

A una solución de (2S)-N-(3-(N-terc-butilsulfamoil)-5-fluorofenil)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclo-butilamino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (80 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado ac. La mezcla luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el compuesto objetivo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,90 – 8,84 (m, 1H), 8,67 – 8,62 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,33 – 6,26 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 3H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 1,97 (s, 2H). MS: 661 $(M+1)^+$.

Ejemplo 21. Preparación de (2S)-N-(1H-benzo[d]imidazol-7-il)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (racémica) – *Compuesto 141*



Paso A: 7-Nitro-1H-benzo[d]imidazol. Una solución de 3-nitrobenceno-1,2-diamina (900 mg, 5,88 mmol) en AcOH (12 mL) se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. hasta alcanzar pH= 8 a 0°C y el precipitado se recogió mediante filtración. El precipitado se secó al vacío para proporcionar el producto deseado.

Paso B: 7-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol. Se agregó NaH (331 mg, 8,28 mmol) a una solución de 7-nitro-1H-benzo[d]imidazol (900 mg, 5,52 mmol) en DMF (7 mL) a 0°C bajo N_2. Después de agitar a 0°C durante 1 hr, se agregó SEMCl (1,38 g, 8,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se aplacó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para

proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo.

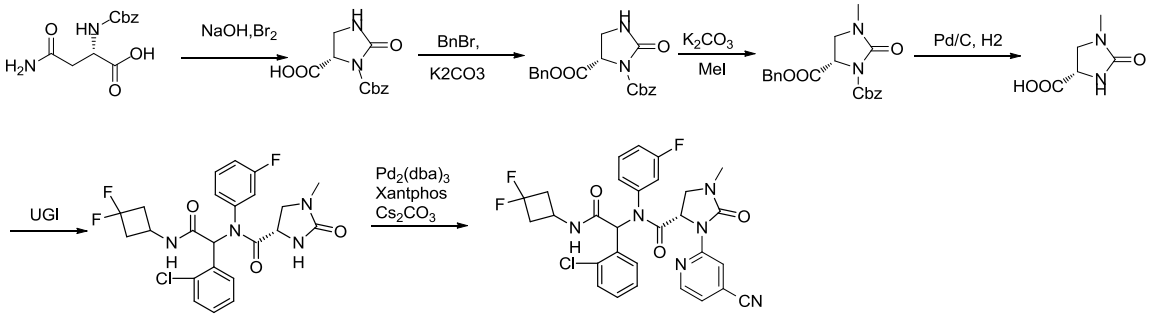
Paso C: 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-amina. A una solución de 7-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (600 mg, 2,05 mmol) en EtOH/EtOAc (10 mL/2 mL) se agregó Pd/C (60 mg). Después de agitar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado.

Paso D: Igual al Procedimiento General para la reacción de UGI descrito en la presente.

Paso E: (2S)-N-(1H-Benzo[d]imidazol-7-il)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. Se agregó TBAF (1 M en THF, 3 mL) a una solución de (2S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-5-oxo-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)pirrolidina-2-carboxamida en THF (0,5 mL) a 0°C bajo N_2. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 hr, la reacción se aplacó con agua a 0°C.

La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,08 (s, 1H), 8,92 – 8,39 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,51 – 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,13 – 6,70 (m, 3H), 6,41 (m, 1H), 6,20 – 5,29 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,97 – 2,39 (m, 2H), 2,36 – 1,70 (m, 9H), 1,40 (m, 2H). MS: 632,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 22. Preparación de (4S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1-metil-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida (racémica) – *Compuesto 79*



Paso A: Ácido (S)-3-(benciloxicarbonil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico. A una solución de 6,6 g de hidróxido de sodio en 140 mL de agua a 0°C, se agregó 8,8 g de bromo por goteo, con

posterior adición de ácido *(S)*-4-amino-2-(benciloxicarbonilamino)-4-oxobutanoico (13,4 g, 50 mmol) en porciones durante 3 min. La solución amarilla resultante se calentó hasta alcanzar 50°C durante 1 hr y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. Después de agregar tiosulfato de sodio (2,0 g), la mezcla de reacción se lavó con éter (2 x 30 mL). La capa acuosa se acidificó hasta alcanzar pH 1-2 con HCl 6N. Después de que se formó el precipitado, la suspensión se filtró. El material pegajoso se recogió y se re-cristalizó en MeOH para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,29 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 4H), 5,27 – 5,04 (m, 2H), 4,66 (dd, *J* = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 3,63 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 9,7, 3,2 Hz, 1H).

Paso B: *(S)*-***Dibencil 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato.*** A un matraz de 500 mL se agregaron ácido *(S)*-3-(benciloxicarbonil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico (5,3 g, 20 mmol), BnBr (2,8 mL, 23 mmol), K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmol) y acetonitrilo (250 mL). La solución de la reacción se calentó hasta alcanzar reflujo durante 6 hr, se enfrió y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$): δ 7,41 – 7,25 (m, 10H), 6,36 (s, 1H), 5,30 – 5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, *J* = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 9,7, 3,7 Hz, 1H).

Paso C: (S)-Dibencil 3-metil-2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato. A un matraz seco de 100 mL se agregaron *(S)*-dibencil 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato (1,5 g, 4,24 mmol), K_2CO_3 (1,17 g, 8,47 mmol), MeI (5,2 mL, 84,7 mmol) y acetona (50 mL). La solución de la reacción se calentó hasta alcanzar reflujo y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 – 7,26 (m, 10H), 5,27 – 5,07 (m, 4H), 4,70 (dd, *J* = 10,2, 3,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 10,1, 9,7 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* = 9,6, 3,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H). MS: 369 $(M+1)^+$.

Paso D: Ácido (S)-1-Metil-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico. A un matraz seco de 50 mL se agregaron *(S)*-dibencil 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato (0,5 g, 1,36 mmol), Pd/C (10%, 100 mg) y MeOH (15 mL). La suspensión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtró. El

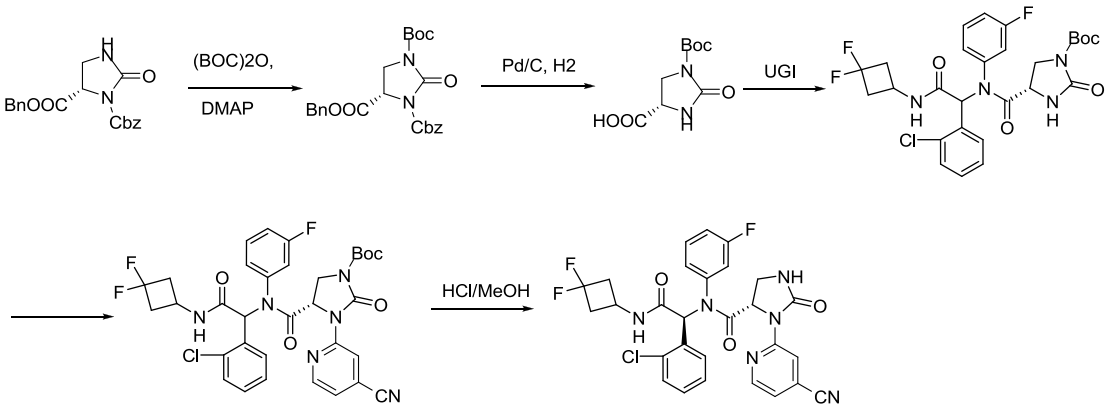
filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,21 (dd, *J* = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H). MS: 145 $(M+1)^+$.

Paso E: (4S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-N-(3-fluorofenil)-1-metil-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (165 mg, 1,18 mmol) y 3-fluorobencenamina (131 mg, 1,18 mmol) en MeOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó ácido *(S)*-1-metil-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico (170 mg, 1,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min, con posterior adición de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (138 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. MS: 495 $(M+1)^+$.

Paso F: Igual al procedimiento de reacción de Buchwald descrito en la presente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,64 – 8,34 (m, 2H), 7,94 – 7,59 (m, 1H), 7,50 – 6,61 (m, 8H), 6,34 – 6,07 (m, 1H), 4,94 – 4,67 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,46 – 3,22 (m, 1H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,87 (s,

3H), 2,5-2,2 (m, 2H). MS: 597 $(M+1)^+$.

Ejemplo 23. Preparación de *(S)*-N-(*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida (enantiómero simple) – *Compuesto 80*



Paso A: (S)-3,4-Dibencil 1-terc-Butil 2-oxoimidazolidina-1,3,4-tricarboxilato. A un matraz de 25 mL se agregaron *(S)*-dibencil 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato (40 mg, 0,11 mmol), $(BOC)_2O$ (26 mg,0,12 mmol), TEtOAc (0,06 mL,0,3 mmol), DMAP (cat.) y CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche. El disolvente luego se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 – 7,27 (m, 10H), 5,24(s, 2H), 5,16(s, 2H), 4,67 (dd, *J* = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,1, 10,3 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

Paso B: ácido (S)-1-(terc-Butoxicarbonil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico. A un matraz seco de 50 mL se agregaron *(S)*-3,4-dibencil 1-terc-Butil 2-oxoimidazolidina-1,3,4-tricarboxilato (1,24 g, 2,73 mmol), Pd/ C(10%, 200 mg) y MeOH (30 mL). La suspensión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,06 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,25 – 3,94 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Paso C: (4S)-terc-Butil 4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (122 mg, 0,87 mmol) y 3-fluorobencenamina (97 mg, 0,87 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó ácido *(S)*-1-(terc-Butoxicarbonil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico (200 mg, 0,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min con posterior adición de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (102 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se concentró al vacío. El

residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 – 6,59 (m, 8H), 6,45 (s, 1H), 4,41 – 4,04 (m, 2H), 4,01 – 3,78 (m, 1H), 3,64 – 3,30 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,71 – 2,27 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS: 581 $(M+1)^+$.

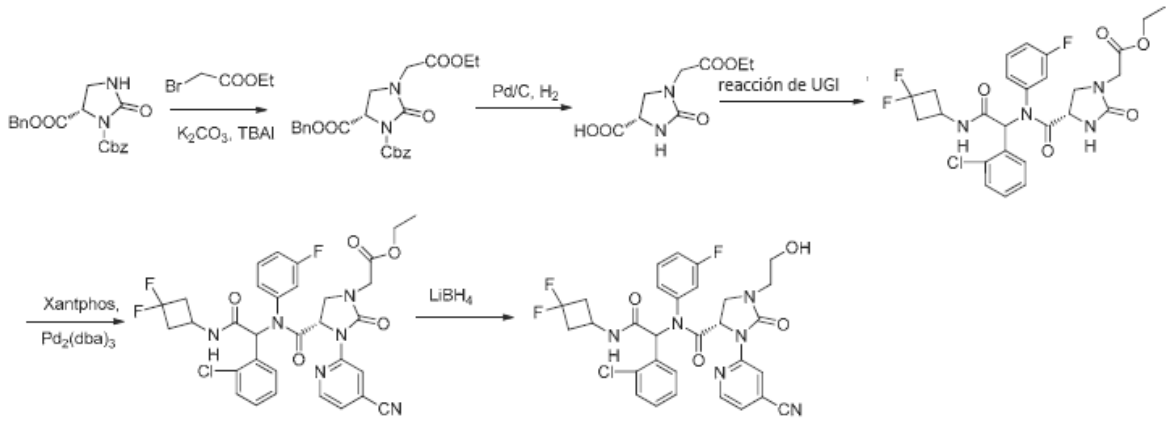
Paso D: (4S)-terc-Butil 4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato. A un matraz de 25 mL cargado con 1,4-dioxano (4,5 mL) se agregaron (4S)-terc-Butil 4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato (250 mg, 0,43 mmol), 2-bromoisonicotinonitrilo (122 mg, 0,65 mmol), Cs_2CO_3 (281 mg, 0,862 mmol), Xant-Phos (25 mg, 0,043 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0,043 mmol). La mezcla se desgasificó y se rellenó con nitrógeno y luego se calentó a 100°C durante 3 hr. La mezcla resultante se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar ambos epímeros. Los epímeros se separaron adicionalmente mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,16 (m, 4H), 7,15 – 6,76 (m, 4H), 6,56

– 6,31 (m, 2H), 4,95 – 4,75 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,86 (dd, *J* = 10,8, 5,1 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,61 – 2,27 (m, 2H), 1,56 (s, 9H). MS: 683 $(M+1)^+$.

Paso E: (S)-N-((S)-1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida. A una solución de HCl 2N/MeOH (2 mL) a 0°C se agregaron 50 mg de *(S)*-terc-butil-4-((*(S)*-1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil) carbamoil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato. La mezcla de reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 5 hr. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50 – 6,81 (m, 8H), 6,47 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,59 – 3,46 (m, 1H), 3,39 (dd, *J* = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,63 – 2,36 (m, 2H). MS: 583 $(M+1)^+$.

Ejemplo 24. Preparación de (4S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidina-4-

carboxamida (racémica)



Paso A: (S)-Dibencil 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxoimidazolidina-1,5- dicarboxilato. A un matraz seco de 50 mL cargado con DME (5 mL) se agregaron *(S)*-dibencil 2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato (200 mg, 0,56 mmol), K_2CO_3 (156 mg,1,13 mmol) y etil 2-bromoacetato (0,13 mL, 1,13 mmol). La mezcla se calentó hasta alcanzar reflujo durante 3 hr. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 – 7,25 (m, 10H), 5,41 – 5,05 (m, 4H), 4,80 (dd, *J* = 10,2, 3,5 Hz, 2H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 3,90 (dd, *J* = 12,2, 7,2 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 9,2, 3,5 Hz, 1H), 1,28 (td, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H).

Paso B: Ácido (S)-1-(2-Etoxi-2-oxoetil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico. A un matraz seco de 50 mL se agregaron *(S)*-dibencil 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxoimidazolidina-1,5-dicarboxilato (170 mg, 0,386 mmol), Pd/C(10%, 35 mg) y MeOH (4 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4,30 (dd, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,05 – 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,69 (dd, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso C: Etil 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato. Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (518 mg, 3,70 mmol) y 3-fluorobencenamina (411 mg, 3,7 mmol) en MeOH (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó ácido *(S)*-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxílico (800 mg, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min, con posterior adición de 1,1-difluoro-3-isocianociclobutano (600 mg, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se concentró al vacío. El

residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. MS: 567: $(M+1)^+$.

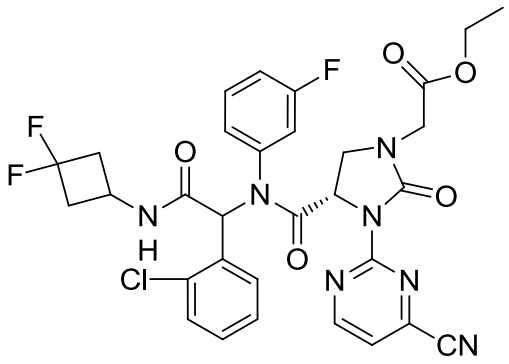
Paso D: Etil 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato – Compuesto 94. A un matraz de 25 mL se agregaron etil 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato (50 mg, 0,0882 mmol), 2-bromoisonicotinonitrilo (21 mg, 0,115 mmol), Cs_2CO_3 (58 mg,0,176 mmol), Xant-Phos (5,2 mg, 0,009mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,2 mg, 0,009 mmol) y 1,4-dioxano (1 mL). La mezcla se desgasificó y se rellenó con nitrógeno y luego se calentó a 100°C durante 3 hr. La mezcla resultante se enfrió y se filtró y luego el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar ambos epímeros. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63-8,57 (S, 1H), 8,55 – 8,38 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 – 6,84 (m, 8H), 6,45-6,37 (m, 1H), 6,22 – 5,94 (m,1H), 5,06 – 4,77 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 – 3,46 (m, 3H), 3,12 – 2,82 (m, 2H), 2,66 – 2,25 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS: 669 $(M+1)^+$.

Paso E: **(4S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-oxoetil)-3-(4-cianopiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida –** ***Compuesto 112.*** A una solución de etil 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)imidazolidin-1-il)acetato (100 mg, 0,155 mmol) en DME (2 mL) a 0°C se agregó $LiBH_4$ (22 mg) en dos porciones. La mezcla se agitó durante 0,5 hr, luego se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante otras 2 hr y se aplacó con H_2O (2 mL) a 0°C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante un método convencional para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,62-8,55 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 – 6,85 (m, 8H), 6,47 – 6,2 (m, 2H), 4,90 – 4,69 (m, 1H), 4,30 – 4,15 (m,1H), 3,87 – 3,72 (m, 2H), 3,71 – 3,19 (m, 5H), 3,08 – 2,85 (m, 2H), 2,63 – 2,35(m, 2H). MS: 603 $(M+1)^+$.

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el aldehído, amina, ácido carboxílico, isocianuro y anillo (heteroaromático)

heterocíclico o anillo aromático sustituido por halo apropiados utilizando los reactivos y disolventes descritos anteriormente y se purificó mediante métodos convencionales.

Etil 2-((4S)-4-((1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)(3-fluorofenil)carbamoil)-3-(4-cianopirimidin-2-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)acetato (racémico) – *Compuesto 111*



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,90-8,82 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,46 – 6,82 (m, 8H), 6,52-6,48(m, 1H), 6,15 – 5,85 (m, 2H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 3,86 – 3,46 (m, 3H), 3,05-2,85(m, 2H), 2,56-2,32 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS: 670 $(M+1)^+$.

Ejemplo A: Ensayos in vitro para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C)

Se prepara un compuesto de prueba como 10 mM de solución madre en DMSO y se diluye hasta una concentración final de

50X en DMSO para una mezcla de reacción de 50 µl. La actividad de la enzima IDH en la conversión de alfa-cetoglutarato en ácido 2-hidroxiglutárico se mide usando un ensayo de agotamiento de NADPH. En el ensayo, el cofactor restante se mide al final de la reacción con la adición de un exceso catalítico de diaforasa y resazurina para generar una señal fluorescente en proporción a la cantidad de NADPH restante. La enzima del homodímero IDH1-R132 se diluye hasta 0,125 µg/ml en 40 µl de amortiguador de ensayo (150 mM de NaCl, 20 mM de Tris-Cl pH 7,5, 10 mM de $MgCl_2$, 0,05% de BSA, 2 mM de b-mercaptoetanol); se agrega 1 µl de dilución de compuesto de prueba en DMSO y la mezcla se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia con la adición de 10 µl de mezcla de sustrato (20 µl de NADPH, 5 mM de alfa-cetoglutarato en amortiguador de ensayo) y la mezcla se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se termina con la adición de 25 µl de amortiguador de detección (36 µg/ml de diaforasa, 30 mM de resazurina, en 1X de amortiguador de ensayo) y se incuba durante 1 minuto antes de realizar la lectura en un lector de placas SpectraMax a Ex544/Em590.

Los compuestos se someten a ensayos para determinar su actividad contra IDH1 R132C siguiendo el mismo ensayo que se

indicó anteriormente con las siguientes modificaciones: El amortiguador de ensayo es (50 mM de fosfato de potasio, pH 6,5; 40 mM de carbonato de sodio, 5 mM de $MgCl_2$, 10% de glicerol, 2 mM de b-mercaptoetanol y 0,03% de BSA). La concentración de NADPH y alfa-cetoglutarato en el amortiguador de sustrato es de 20 µM y 1 mM, respectivamente.

Los compuestos representativos de fórmula I que aparecen en la Tabla 1 se evaluaron en este ensayo o un ensayo similar y los resultados se muestran más abajo en la Tabla 2. Tal como se utiliza en la Tabla 2, "A" se refiere a una actividad inhibitoria contra R132H de IDH1 o R132C de IDH1 con un valor de $CI_{50} \leq 0,1$ µM; "B" se refiere a una actividad inhibitoria contra R132H de IDH1 o R132C de IDH1 con un valor de CI_{50} entre 0,1 µM y 0,5 µM; "C" se refiere a una actividad inhibitoria contra R132H de IDH1 o R132C de IDH1 con un valor de CI_{50} entre 0,5 µM y 1 µM; "D" se refiere a una actividad inhibitoria contra R132H de IDH1 o R132C de IDH1 con un valor de CI_{50} entre 1 µM y 2 µM.

Tabla 2. Actividades inhibitorias de compuestos representativos de fórmula I

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
1	A	A	A	B
2	D	B		
3	B	B	B	
4	A	A	A	A
5	A	A	A	B
6	A	B	B	
7	A	A	A	A

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
8	B	C		
9	A	A	A	A
10	B	B		
11	B	B		
12	A	B	B	
13	C	C		
14	A	A	A	B

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
15	A	A	B	B
16	B	B	B	C
17	B	B	C	D
18	A	A	A	A
19	B	C		
20	A	A	B	B
21	A	A	A	B
22	B	B		
23	A	B	B	B
24	C	D		
25	B	C		
26	A	B	B	
27	A	A		
28	A	B	A	
29	A	A		A
30	A	A		B
31	A	B	C	

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
32	B	D		
33	A	A	A	B
34	A	B	C	
35	A	B	B	
36	B	B		
37	A	A	A	A
38	C	D		
39	C	D		
40	A	A	B	B
41	A	B	C	
42	B	C		
43	A	A	A	A
44	B	B		
45	A	A	B	B
46	C	D		
47	A	A	A	B
48	A	A	B	B

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
49	A	A	B	B
50	C	D		
51	A	B	B	B
52	A	A		
53	A	A	A	A
54	B	B		
55	A	A	A	A
56	A	A		
57	B	C		
58	A	A	A	A
59	B	C		
60	B	B		
61	B	B		
62	A	B		
63	A	A	A	A
64	A	A	A	A
68	A	A	A	A

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	A	A
72	A	A	A	A
73	A	A	A	A
74	A	A	A	A
75	A	A	A	A
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A
79	A	A	A	A
80	A	A	A	A
81	A	A	A	A
82	A	A	A	A
83	A	A	A	A
84	A	A	A	B
85	A	A	A	A

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
86	A	A	A	A
87	A	A	A	A
88	A	A	A	A
89	A	A	A	A
90	A	A	A	A
91	A	A	A	A
92	A	A	A	A
93	A	A	A	A
94	A	A	A	A
95	A	A	A	A
96	A	A	A	A
97	A	A	A	A
98	A	A	A	A
99	A	A	A	A
100	A	A	A	A
101	A	A	A	A
102	A	A	A	B

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
103	A	A	A	B
104	A	A	A	A
105	A	A	A	A
106	A	A	A	A
107	A	A	A	A
108	A	A	A	A
109	A	A	A	B
110	A	A	A	A
111	A	A	A	A
112	A	A	A	A
113	A	A	A	A
114	A	A	A	A
115	A	A	A	A
116	A	A	A	B
117	A	A	A	A
118	A	A	A	A
119	A	A	A	B

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
120	A	A	A	B
121	A	A	A	A
122	A	A	A	B
123	A	A	A	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	B
127	A	A	A	A
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	A	A	A
141	A	A	A	A
142	A	A	A	A
143	A	A	A	A
144	A	A	A	A
145	A	A	A	A
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	A	A	A
150	A	A	A	A
151	A	A	A	A
152	A	A	A	A
153	A	A	A	A

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
154	A	A	A	A
155	A	A	A	A
156	A	A	A	A
157	A	A	A	A
158	A	A	A	A
159	A	A	A	A
160	A	A	A	A
161	A	A	A	A
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	A
165		A	A	A
166	A	A	A	A
167		A	A	A
168	A	A	A	A
169		A	A	A
170		A	A	A

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
171		A	A	A
172		A	A	A
173		A	A	A
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	A	A
177	A	A	A	A
178	A	A	B	A
179	A	A	A	A
180	A	A	A	A
181	A	A	A	A
182	A	A	A	A
183		A	A	A
184	A	A	A	A
185	A	A	A	A
186	A	A	A	A
187	A	A	A	A

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
188	A	A	A	A
189		A	A	A
190	A	A	A	A
191	A	A	A	A
192		A	A	A
193	A	A	A	A
194		A	A	A
195		A	A	A
196		A	A	A
197	A	A	A	A
198	A	A	A	A
199	A	A	A	A
200	A	A	A	A
201	A	A	A	A

Comp No	CI50 R132C de IDH (uM)	CI50 R132H de IDH (uM)	CI50 HT1080 (uM)	CI50 U87MG (uM)
202		A	A	A
203		A	A	A
204	A	A	A	A
205	A	A	A	A
206		A	A	A
207	A	A	A	A
208	A	A	A	A
209	A	A	A	A
210	A	A	A	A
211	A	A	A	A
212	A	A	A	A

Ejemplo B: Ensayos celulares para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C)

Se cultivan células (HT1080 o U87MG) en matraces T125 en DMEM que contiene 10% de FBS, 1x penicilina/estreptomicina y 500ug/mL de G418 (presente en las células U87MG solamente). Las mismas se cosechan con tripsina y se siembran en placas de fondo blanco de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en 100 ul/pocillo en DMEM con 10% de FBS. No se colocan células en las columnas 1 y 12. Las células se incuban durante toda la noche a 37°C, 5% CO_2. Al día siguiente se elaboran compuestos de prueba con una concentración final de hasta 2x y se agregan 100ul a cada pocillo con células. La concentración final de DMSO es 0,2% y los pocillos testigos con DMSO se colocan en placas en la fila G. Las placas luego se colocan en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas se retiran 100ul de medio de cada pocillo y se analizan mediante LC-MS para evaluar las concentraciones de 2-HG. La placa con células se vuelve a colocar en la incubadora por otras 24 horas. A las 72 horas de la adición de compuesto se descongelan y mezclan 10 mL/placa de reactivo Cell Titer Glo de Promega. La placa con células se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. Luego se agregan 100ul de reactivo Cell Titer Glo de Promega a cada pocillo de medio. La placa con

células luego se coloca en un agitador orbital durante 10 minutos y luego se deja asentar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se lee la luminiscencia de la placa con un tiempo de integración de 500ms.

El valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de 2-HG (concentración del compuesto de prueba para reducir 50% la producción de 2HG en comparación con el testigo) en estas dos líneas celulares para distintos compuestos de fórmula I se indica en la Tabla 2 precedente. Tal como se utiliza en la Tabla 2, "A" se refiere a un valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de 2-HG ≤ 0,1 µM; "B" se refiere a un valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de 2-HG entre 0,1 µM y 0,5 µM; "C" se refiere a un valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de 2-HG entre 0,5µM y 1 µM; "D" se refiere a un valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de 2-HG entre 1µM y 2µM.

Ejemplo C: Estabilidades metabólicas de los compuestos de fórmula I

Las estabilidades metabólicas de compuestos de fórmula I pueden evaluarse con el siguiente ensayo y puede calcularse la relación de extracción (Eh) de microsomas hepáticos(LM) específicos de la especie:

1. Solución amortiguadora A: 1,0 L de solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0,1 M que contiene EDTA 1,0 mM; Solución amortiguadora B: 1,0 L de solución amortiguadora de fosfato de potasio dibásico 0,1 M que contiene EDTA 1,0 mM; Solución amortiguadora C: solución amortiguadora de potasio 0,1 M, EDTA 1,0 mM, pH 7,4 mediante titulación de 700 mL de solución amortiguadora B con solución amortiguadora A, monitoreando con el medidor de pH.

2. Solución de adición de compuestos de referencia (Ketanserina) y compuestos de prueba:
solución de adición 500 µM: agregar 10 µL de solución concentrada de DMSO 10 mM a 190 µL de CAN;
solución de adición 1,5 µM en microsomas (0,75 mg/mL): agregar 1,5 µL de solución de adición 500 µM y 18,75 µL de 20 mg/mL de microsomas hepáticos a 479,75 µL de solución amortiguadora C.

3. La solución concentrada de NADPH (6 mM) se prepara disolviendo NADPH en solución amortiguadora C.

4. Dispensar 30 µL de solución 1,5X de compuesto/microsoma hepático en una placa de 96 pocillos y agregar inmediatamente

135 µL de ACN que contenga IS antes de agregar 15 uL de solución amortiguadora C para preparar muestras reales de 0 minuto.

5. Agregar 15 µL de solución concentrada de NADPH (6 mM) a los pocillos designados como Tiempo 30 y comenzar a tomar el tiempo.

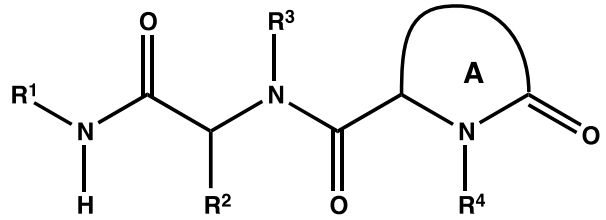
6. Al cabo de la incubación (0 min), agregar 135 µL de ACN que contiene el estándar interno Osalmid a todos los pocillos (30 min y 0 min). Luego agregar 15 µL de solución concentrada de NADPH (6 mM) a los pocillos designados como Tiempo 0.

7. Después de aplacar, centrifugar las mezclas de reacción a 3220 g durante 10 min.

8. Transferir 50 µL del sobrenadante de cada pocillo a una placa de muestras de 96 pocillos que contenga 50 µL de agua ultra pura (Millipore) para análisis por LC/MS.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, isotopólogo o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



fórmula I

R^1 es carbociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^4 es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5;

cada R^5 es independientemente halo; $-CF_3$, $-CN$, $-OR^6$,$-N(R^6)_2$, $-C(O)$alquilo C_1-C_4, haloalquilo

C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$, -Oalquilo-C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halo, $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2$(alquilo C_1-C_4), $-NR^6SO_2R^6$, carbociclilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^6, -O-(carbociclilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^6), heteroarilo de 5-6 miembros, -alquilo C_1-C_4 -C(O)O-alquilo C_1-C_4, o -C(O)O-alquilo C_1-C_4 o

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_1-C_3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R^1 es carbociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7;

cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo se sustituye independientemente opcionalmente por uno a tres grupos R^7;

R^4 es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo se sustituyen cada uno independientemente opcionalmente por uno a tres grupos R^7;

el anillo A es un anillo no aromático de 4-6 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales que se seleccionan de N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5;

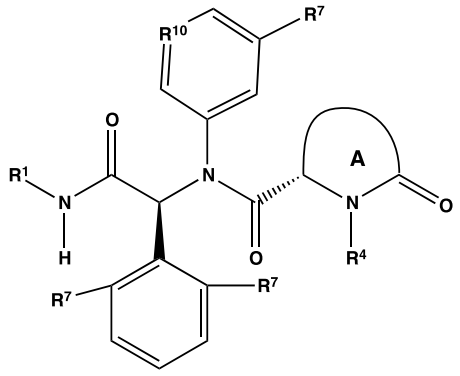
cada R^5 y R^7 es independientemente halo; $-CF_3$; -CN; $-OR^6$;-

$N(R^6)_2$; -C(O)alquilo C_1-C_4; haloalquilo C_1-C_4; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$; -O-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por halo, $-OR^6$ o $-N(R^6)_2$; $-SO_2N(R^6)_2$; -S(O)-alquilo C_1-$_4$; $-SO_2$(alquilo C_1-C_4); $-NR^6SO_2R^6$; carbociclilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^6; -O-(carbociclilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^6); heteroarilo de 5-6 miembros; -alquil C_1-C_4-C(O)O-alquilo C_1-C_4; o -C(O)O-alquilo C_1-C_4; o

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_1-C_4.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde cada R^2 y R^3 es independientemente arilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula II-a,

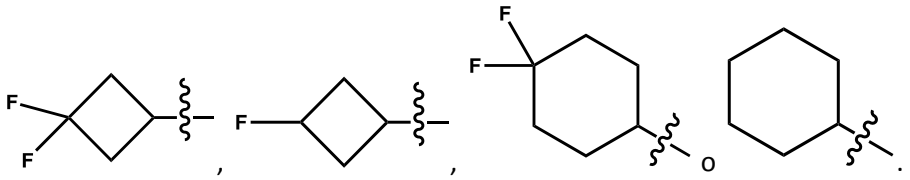


fórmula II-a

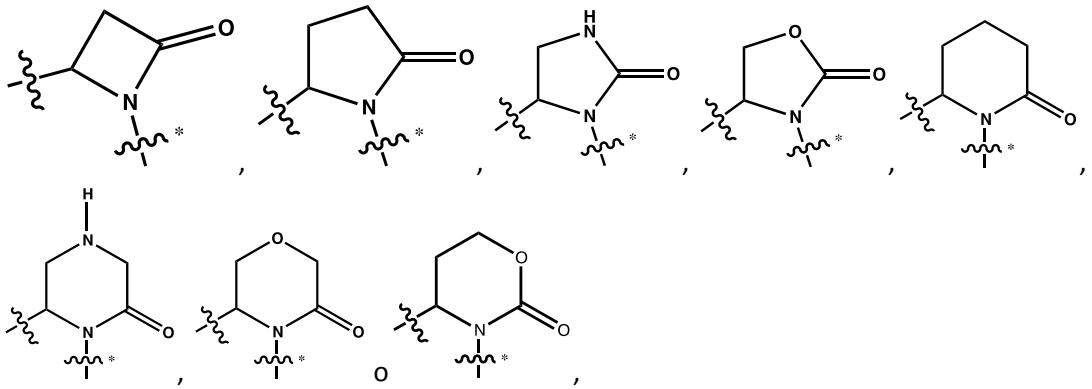
en donde R^{10} es CR^{11} o N; y R^{11} es -F, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, -CN, metoxi, $-OCH_2OH$, $-CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, t-butilo, ciclopropilo, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -O-ciclopropilo, -1-metil-ciclopropilo o pirazolilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^1 es cicloalquilo C_4 o C_6 opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^7 y R^7 asociado con R^1 es halo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^1 es

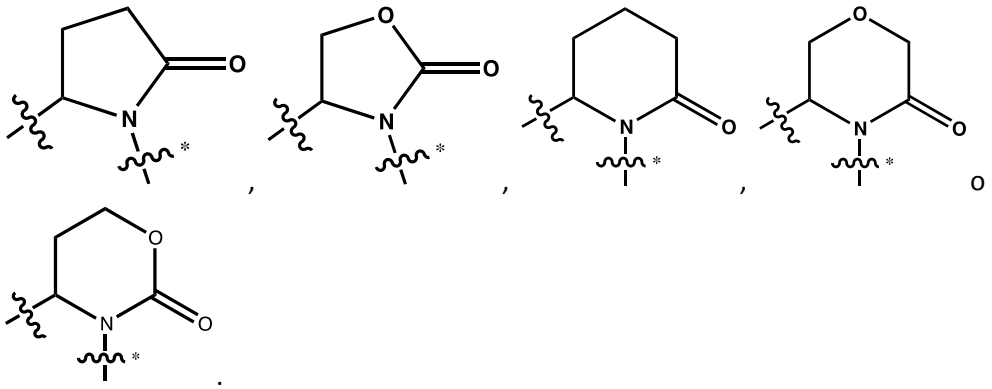


7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el anillo A es:



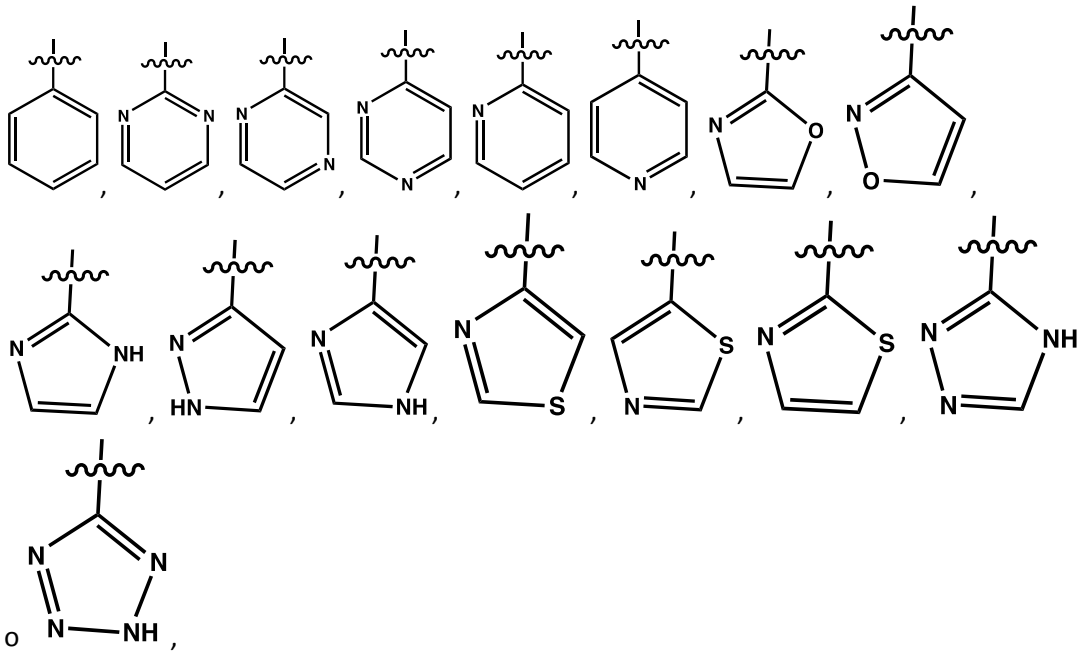
en donde  denota el enlace del anillo A al resto amida de fórmula y  denota el enlace del anillo A a R^4; y cada miembro del anillo A está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^5.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el anillo A es:



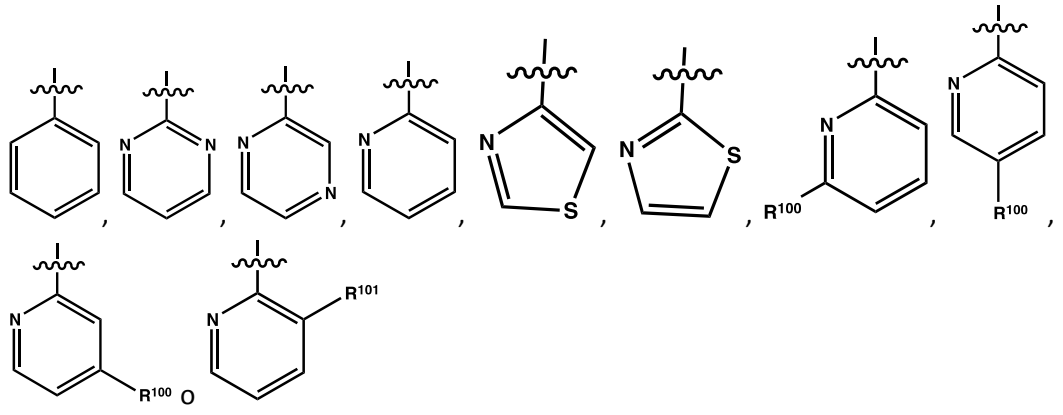
9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^4 es arilo o heteroarilo, cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^7.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^4 es:



en donde cada miembro de R^4 está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^7 y cada R^7 es independientemente F, Cl, metilo, CF_3, CN, OMe o $N(R^6)_2$.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^4 es:



en donde R^{100} es H, metilo, Cl, CF_3, CN, OCH_3 o $N(R^6)_2$ y R^{101} es H, F o metilo.

12. El compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos de la Tabla 1.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. La composición de la reivindicación 13 que además comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer.

15. Un método para tratar un cáncer que se caracteriza por la presencia de una mutación de IDH1, en donde la mutación de IDH1 resulta en una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NAPH de α-cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente que comprende el paso de administrar al paciente que lo necesita una composición de la reivindicación 13.

16. El método de la reivindicación 15, en donde la mutación de IDH1 es una mutación R132H o R132C de IDH1.

17. El método de la reivindicación 15, en donde el cáncer se selecciona de glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, melanoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN) y cáncer de colon en un paciente.

18. El método de la reivindicación 17 que además comprende administrar al paciente que lo necesita un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de cáncer.

RESUMEN

Se proporcionan métodos para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1/2 que comprenden administrar a un individuo que lo necesita un compuesto descrito en la presente.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 July 2013 (25.07.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/107291 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 237/22 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/CN2013/000068

(22) International Filing Date:
21 January 2013 (21.01.2013)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/CN2012/070601
19 January 2012 (19.01.2012) CN

(71) Applicant: **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 38 Sydney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(72) Inventors; and
(71) Applicants *(for US only)*: **LEMIEUX, Rene M.** [US/US]; 19 Georges Hill Road, Newtown, Connecticut 04670 (US). **POPOVICI-MULLER, Janeta** [US/US]; 5 Beaver Brook Road, Waltham, Massachusetts 02452 (US). **TRAVINS, Jeremy** [US/US]; 14 Overlook Drive, Southborough, Massachusetts 01772 (US). **CAI, Zhenwei** [US/US]; 36 Hills Drive, Belle Mead, New Jersey 08502 (US). **CUI, Dawei** [CN/CN]; Room 1001, Building No 9, 288# Yaxiang Road, Nanxiang Town, Jiading District, Shanghai 201802 (CN). **ZHOU, Ding** [CN/CN]; 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu RD., Shanghai 201612 (CN).

(74) Agent: **NTD PATENT AND TRADEMARK AGENCY LIMITED**; 10th Floor, Block A, Investment Plaza, 27 Jinrongdajie, Xicheng District, Beijing 100033 (CN).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2013/107291 A1

(54) Title: THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE

(57) Abstract: Provided are methods of treating a cancer characterized by the presence of a mutant allele of IDH1/2 comprising administering to a subject in need thereof a compound described here.

PATENT COOPERATION TREATY PCT/CN2013/000068

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

NTD PATENT AND TRADEMARK AGENCY LIMITED
10th Floor, Block A, Investment Plaza
27 Jinrongdajie, Xicheng District
Beijing 100033
CHINE

Date of mailing *(day/month/year)*
11 July 2014 (11.07.2014)

Applicant's or agent's file reference
P2013965C

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/CN2013/000068

International filing date *(day/month/year)*
21 January 2013 (21.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
POPOVICI-MULLER, Janeta
5 Beaver Brook Road
Waltham, Massachusetts 02452
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
POPOVICI-MULLER, Janeta
12 Clarke Farm Rd.
Windham, NH 03087
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 65

Authorized officer
Mo Jiao
e-mail pt02.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 02

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

Firma / Signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled at

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at

on this 16th day of January of 2012

Firma / Signature

5

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución

SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ


PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por
quien exhibió la c.c.
y Tarjeta Profesional No.
C.S.J.
Firma
Fecha
20 SEP 2013
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)
REPÚBLICA DE COLOMBIA
Nelson J. Sánchez García
Notario (E)
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, We, Rene M. Lemieux (Citizenship: Canada), 3 Essex Street, No. 14, Charlestown, Massachusetts 02129, United States of America; Janeta Popovici-Muller (Citizenship: United States of America), 5 Beaver Brook Road, Waltham, Massachusetts 02452, United States of America; Jeremy Travins (Citizenship: United States of America), 14 Overlook Drive, Southborough, Massachusetts 01772, United States of America hereby:

Sell, assign and transfer to Agios Pharmaceuticals, Inc., a Delaware corporation having a place of business at 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

January 21, 2013
under International Application Serial No. PCT/CN2013/000068

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions (including without limitation PCT/CN2012/070601, filed January 19, 2012, and entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE); and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

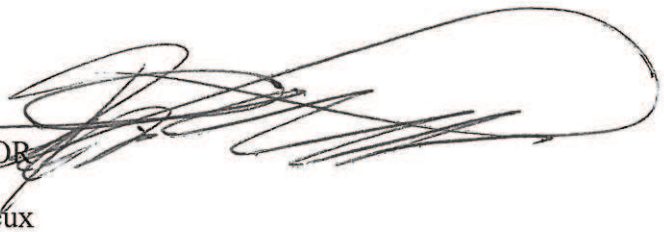
Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.



THE ASSIGNOR

Rene M. Lemieux

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 29th day of July, 2013, by **Rene M. Lemieux**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Lisa Cormier

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgons
Title: COO

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 29th day of July of 2013, personally appeared before me J. Duncan Higgons, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Lisa Cormier
Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNOR

Janeta Popovici-Muller

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 29th day of July, 2013, by **Janeta Popovici-Muller**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgous
Title: COO

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 29th day of July of 2013, personally appeared before me J. Duncan Higgous, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNOR

Jeremy Travins Jeremy M. Travins

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 29th day of July, 2013, by **Jeremy Travins**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Lisa Cormier
Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgins
Title: COO

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 29th day of July of 2013, personally appeared before me J. Duncan Higgins, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

Attorney Docket No.: C2081-7051WO2

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, We, Zhenwei Cai (Citizenship: United States of America), 36 Hills Drive, Belle Mead, New Jersey 08502, United States of America; Dawei Cui (Citizenship: China), Room 1001, Building No. 9, 288# Yaxiang Road, Nanxiang Town, Jiading District, Shanghai 201802, China; Ding Zhou (Citizenship: China), 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu Road, Shanghai, China 201612 hereby:

Sell, assign and transfer to PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.,2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

January 21, 2013
under International Application Serial No. PCT/CN2013/000068

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions(including without limitation PCT/CN2012/070601, filed January 19, 2012, and entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE); and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

THE ASSIGNOR

IN TESTIMONY WHEREOF, I Zhenwei Cai have executed this document on the date indicated below.

Signature of Inventor

2013.07.19
Date

Belle Mead, NJ, USA
Inventor's City, State of residence

Witnessed by:

(1) Zhang Mingxia
Signature of Witness

2013.7.19
Date

Zhang Mingxia
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

(2) Wang Haihui
Signature of Witness

2013.7.19
Date

王海惠 Wang Haihui
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

THE ASSIGNEE PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2013-7-19
Date

Name:
Authorized Representative of
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Witnessed by:

(1) Zhang mingxia
Signature of Witness

2013. 7. 19
Date

Zhang mingxia
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

(2) Wang Hai hui
Signature of Witness

2013.7.19
Date

Wang Hai hui
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

THE ASSIGNOR

IN TESTIMONY WHEREOF, I Dawei Cui have executed this document on the date indicated below.

Dawei Cui
Signature of Inventor

2013-07-19
Date

Shanghai, China
Inventor's City, State of residence

Witnessed by:

(1) Zhangmingxia
Signature of Witness

2013. 7. 19
Date

Zhang Mingxia
Print Witness Name

Shanghai, P. R. China
Witness' City, State of residence

(2) Wanghaihui
Signature of Witness

2013.7.19
Date

Wanghaihui
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

THE ASSIGNEE PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2013-7-19
Date

Name:
Authorized Representative of
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Witnessed by:

(1) Zhangmingxia
Signature of Witness

Zhang Mingxia
Print Witness Name

2013. 7. 19.
Date

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

(2) Wang Haihui
Signature of Witness

Wang Haihui
Print Witness Name

2013. 7. 19
Date

Shanghai, P.R. ~~China~~ China
Witness' City, State of residence

THE ASSIGNOR

IN TESTIMONY WHEREOF, I Ding Zhou have executed this document on the date indicated below.

Signature of Inventor — Date: 2013-07-19

Shanghai, P.R. China
Inventor's City, State of residence

Witnessed by:

(1) Zhang Mingxia
Signature of Witness — Date: 2013.7.19.

Zhang Mingxia
Print Witness Name — Witness' City, State of residence: Shanghai, P.R. China

(2) Wang Haihui
Signature of Witness — Date: 2013.7.19

Wang Haihui
Print Witness Name — Witness' City, State of residence: Shanghai, P.R. China

THE ASSIGNEE PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2013-7-19
Date

Name:
Authorized Representative of
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Witnessed by:

(1) Zhang Mingxia
Signature of Witness

2013. 7. 19.
Date

Zhang Mingxia
Print Witness Name

Shanghai, P. R. China
Witness' City, State of residence

(2) Wang Hai hui
Signature of Witness

2013. 7. 19
Date

Wang Hai hui
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, We, Rene M. Lemieux (Citizenship: Canada), 3 Essex Street, No. 14, Charlestown, Massachusetts 02129, United States of America; Janeta Popovici-Muller (Citizenship: United States of America), 5 Beaver Brook Road, Waltham, Massachusetts 02452, United States of America; Jeremy Travins (Citizenship: United States of America), 14 Overlook Drive, Southborough, Massachusetts 01772, United States of America hereby:

Sell, assign and transfer to Agios Pharmaceuticals, Inc., a Delaware corporation having a place of business at 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

January 21, 2013
under International Application Serial No. PCT/CN2013/000068

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions (including without limitation PCT/CN2012/070601, filed January 19, 2012, and entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE); and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

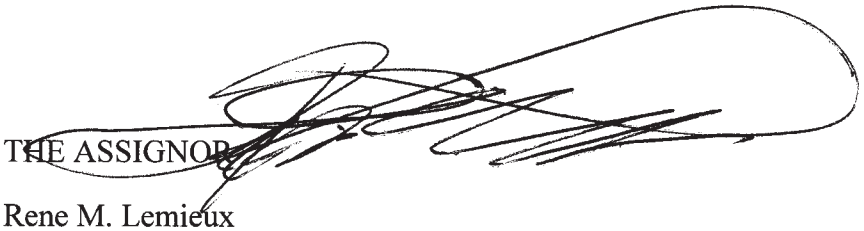
Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.



THE ASSIGNOR

Rene M. Lemieux

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

State of Massachusetts

County of Middlesex

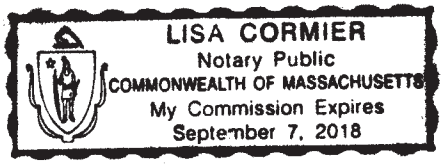
NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 29th day of July, 2013, by **Rene M. Lemieux**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.



Notary Public

{Notary Seal}



THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgins
Title: COO

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 29th day of July of 2013, personally appeared before me J. Duncan Higgins, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Lisa Cormier
Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNOR

Janeta Popovici-Muller

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 29th day of July, 2013, by **Janeta Popovici-Muller**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgons
Title: COO

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 29th day of July of 2013, personally appeared before me J. Duncan Higgons, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNOR

Jeremy Travins Jeremy M. Travins

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

State of Massachusetts

County of Middlesex

NOTARIAL CERTIFICATE

The foregoing instrument was acknowledged before me this 29th day of July, 2013, by **Jeremy Travins**. ✓ Personally known or ___ Produced _____ as identification.

Lisa Cormier
Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgins
Title: COO

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 29th day of July of 2013, personally appeared before me J. Duncan Higgins, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the COO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

Attorney Docket No.: C2081-7051WO2

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd., 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China hereby:

Sell, assign and transfer to Agios Pharmaceuticals, Inc., a Delaware corporation having a place of business at 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

January 21, 2013
under International Application Serial No. PCT/CN2013/000068

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions(including without limitation PCT/CN2012/070601, filed January 19, 2012, and entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE); and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

THE ASSIGNOR PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2013-7-19
Date

Name:
Authorized Representative of
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Witnessed by:

(1) Zhang mingxia
Signature of Witness

2013. 7. 19
Date

Zhang mingxia
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

(2) Wang Hai hui
Signature of Witness

2013. 7. 9
Date

Wang hai hui
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgins
Title: COO

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 29th day of July of 2013, personally appeared before me J. Duncan Higgins, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the CCO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Lisa Cormier
Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the sufficiency and receipt of which is hereby acknowledged, PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd., 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China hereby:

Sell, assign and transfer to Agios Pharmaceuticals, Inc., a Delaware corporation having a place of business at 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as said Assignee, the entire right, title and interest for the United States and all foreign countries, in and to any and all inventions which are disclosed in the International Application for Patent filed with the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China as Receiving Office of the World Intellectual Property Organization in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT) on

January 21, 2013
under International Application Serial No. PCT/CN2013/000068

and

entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE,

and in and to said application and all continuing, divisional, continuation-in-part, substitute, renewal, reissue and all other applications for Letters Patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on said any and all inventions(including without limitation PCT/CN2012/070601, filed January 19, 2012, and entitled THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR METHODS OF USE); and in and to all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on said any and all inventions including the right to apply for patent rights in each foreign country and all rights to priority; and further including any right to sue for past infringement;

Appoint, authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting in the spaces provided above the filing date and serial number of said application when known;

Agree that said Assignee may apply for and receive Letters Patent for said any and all inventions in its own name; and when requested, without charge to but at the expense of said Assignee, I agree to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, by executing all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on said any and all inventions, by executing all rightful oaths, assignments, powers of attorney and other papers, by communicating to said Assignee all facts known to me relating to said any and all inventions and the history thereof, and generally by doing everything reasonably possible which said Assignee shall consider desirable for aiding in securing and maintaining proper patent protection for said any and all inventions and for vesting title to said any and all inventions and all applications for patents and all patents on said inventions, in said Assignee;

Request the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to said Assignee; and

Covenant with said Assignee that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been made to others by me and that full right to convey the same as herein expressed is possessed by me.

Said Assignee does hereby acknowledge and accept the above sale, assignment and transfer of all the rights, title and interest enumerated above, including but not limited to the right to priority and the right to sue for past infringement.

In the event that the execution date, filing date and/or Application No. are not entered or are incorrect at the time Assignor(s) executed this document, Assignor(s) hereby authorize and request an attorney of Assignee to insert the information or make the correction.

THE ASSIGNOR PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

2013-7-19
Date

Name:
Authorized Representative of
PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Witnessed by:

(1) Zhang mingxia
Signature of Witness

2013. 7. 19
Date

Zhang mingxia
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

(2) Wang Hai hui
Signature of Witness

2013. 7. 9
Date

Wang hai hui
Print Witness Name

Shanghai, P.R. China
Witness' City, State of residence

THE ASSIGNEE

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Authorized Representative
By: J. Duncan Higgins
Title: CCO

Given and signed in Cambridge this 29th day of July 2013.

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 29th day of July of 2013, personally appeared before me J. Duncan Higgins, whose signature is authentic and was duly identified. Duly sworn he declared that he is the CCO of Agios Pharmaceuticals, Inc.. I further certify that the person appearing before me is authorized to sign this document on behalf of this corporation, which according to the Charter and By Laws is a legally existing and duly organized corporation, as its duration term has not yet expired.

Lisa Cormier
Notary Public

{Notary Seal}

LISA CORMIER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
September 7, 2018

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

CESION

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, Nosotros, Rene M. Lemieux (Ciudadano de Canadá), 3 Essex Street, No. 14, Carlestown, Massachussets 02129, Estados Unidos de América; Janeta Popovici-Muller (Ciudadana de los Estados Unidos de América), 5 Beaver Brook Road, Waltham, Massachussets, 02452, Estados Unidos de América; Jeremy Travins (Ciudadano de los Estados Unidos de América), 14 Overlook Drive, Southborough, Massachussets 01772, Estados Unidos de América por medio del presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a Agios Pharmaceuticals, Inc., una empresa de Delaware con lugar de negocios en 38 Sidney Street, Cambridge, Massachussets 02139, Estados Unidos de América, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

21 de enero de 2013
Bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional PCT/CN2013/000068
Y

Titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones (incluyendo sin limitación PCT/CN2012/070601, presentada el 19 de enero de 2012, y titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO); y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En el caso que la fecha de celebración, fecha de presentación y/o No. de Solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente celebró este documento, el Cedente, por medio del presente, autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

EL CEDENTE [Rúbrica]

Rene M. Lemieux

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí hoy 29 de Julio de 2013, por **Rene M. Lemieux.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgous
Puesto: COO

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hoy 29 de Julio de 2013, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgous, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

EL CEDENTE [Rúbrica]

Janeta Popovici-Muller

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí hoy 29 de Julio de 2013, por **Janeta Popovici-Muller.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgous
Puesto: COO

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hoy 29 de Julio de 2013, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgous, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CEDENTE [Rúbrica]

Jeremy Travins

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí hoy 29 de Julio de 2013, por **Jeremy Travins.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgous
Puesto: COO

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hoy 29 de Julio de 2013, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgous, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

CESION

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, Nosotros, Zhenwei Cai (Ciudadano de los Estados Unidos), 36 Hills Drive, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América; Dawei Cui (Ciudadana de China), Room 1001, Building No. 9, 288# Yaxiang Road, Nanxiang Town, Jiading District, Shanghai 201802, China; Ding Zhou (Ciudadano de China), 52 Yishashi Garden, 188 Chunjiu Road, Shanghai, China 201612 por medio del presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd., 2nd Floor, Building 1B, NO. 528 Rui Ping Road, Pu Dong, Shanghai 20201, China, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

21 de enero de 2013
Bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional PCT/CN2013/000068
Y

Titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones (incluyendo sin limitación PCT/CN2012/070601, presentada el 19 de enero de 2012, y titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO); y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En el caso que la fecha de celebración, fecha de presentación y/o No. de Solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente celebró este documento, el Cedente, por medio del presente, autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

EL CEDENTE

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo Zhenwei Cai ha ejecutado este documento en la fecha indicada a continuación.

[Rúbrica] 19.07.2013
Firma del Inventor Fecha

Belle Mead, NJ, EUA
Ciudad del Inventor, Estado de Residencia

Atestiguado por:

(1) [Rúbrica] 19.07.2013
Firma del testigo Fecha

(1) Zhang Mingxia Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo Ciudad del testigo, estado de residencia

(2) [Rúbrica] 19.07.2013
Firma del testigo Fecha

(1) Wang Haihui Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo Ciudad del testigo, estado de residencia

EL CESIONARIO PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

19.07.2013	[Ilegible]
Fecha	Nombre: Representante autorizado de PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Atestiguado por:

(1) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Zhang Mingxia	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia
(2) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Wang Haihui	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia

EL CEDENTE

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo Dawei Cui ha ejecutado este documento en la fecha indicada a continuación.

[Rúbrica] 19.07.2013
Firma del Inventor Fecha

Shanghai, China
Ciudad del Inventor, Estado de Residencia

Atestiguado por:

(1) [Rúbrica] 19.07.2013
Firma del testigo Fecha

(1) Zhang Mingxia Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo Ciudad del testigo, estado de residencia

(2) [Rúbrica] 19.07.2013
Firma del testigo Fecha

(1) Wang Haihui Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo Ciudad del testigo, estado de residencia

EL CESIONARIO PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

19.07.2013	[Ilegible]
Fecha	Nombre: Representante autorizado de PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Atestiguado por:

(1) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Zhang Mingxia	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia
(2) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Wang Haihui	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia

EL CEDENTE

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo Ding Zhou ha ejecutado este documento en la fecha indicada a continuación.

[Rúbrica] 19.07.2013
Firma del Inventor Fecha

Shanghai, República Popular de China
Ciudad del Inventor, Estado de Residencia

Atestiguado por:

(1) [Rúbrica] 19.07.2013
Firma del testigo Fecha

(1) Zhang Mingxia Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo Ciudad del testigo, estado de residencia

(2) [Rúbrica] 19.07.2013
Firma del testigo Fecha

(1) Wang Haihui Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo Ciudad del testigo, estado de residencia

EL CESIONARIO PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

19.07.2013	[Ilegible]
Fecha	Nombre: Representante autorizado de PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Atestiguado por:

(1) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Zhang Mingxia	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia
(2) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Wang Haihui	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

CESION

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, Nosotros, Rene M. Lemieux (Ciudadano de Canadá), 3 Essex Street, No. 14, Carlestown, Massachussets 02129, Estados Unidos de América; Janeta Popovici-Muller (Ciudadana de los Estados Unidos de América), 5 Beaver Brook Road, Waltham, Massachussets, 02452, Estados Unidos de América; Jeremy Travins (Ciudadano de los Estados Unidos de América), 14 Overlook Drive, Southborough, Massachussets 01772, Estados Unidos de América por medio del presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a Agios Pharmaceuticals, Inc., una empresa de Delaware con lugar de negocios en 38 Sidney Street, Cambridge, Massachussets 02139, Estados Unidos de América, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

21 de enero de 2013
Bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional PCT/CN2013/000068
Y

Titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones (incluyendo sin limitación PCT/CN2012/070601, presentada el 19 de enero de 2012, y titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO); y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario;

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En el caso que la fecha de celebración, fecha de presentación y/o No. de Solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente celebró este documento, el Cedente, por medio del presente, autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

EL CEDENTE [Rúbrica]

Rene M. Lemieux

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí hoy 29 de Julio de 2013, por **Rene M. Lemieux.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgous
Puesto: COO

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hoy 29 de Julio de 2013, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgous, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

EL CEDENTE [Rúbrica]

Janeta Popovici-Muller

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí hoy 29 de Julio de 2013, por **Janeta Popovici-Muller.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgous
Puesto: COO

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hoy 29 de Julio de 2013, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgous, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CEDENTE [Rúbrica]

Jeremy Travins

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

CERTIFICADO NOTARIAL

El instrumento anterior fue reconocido por mí hoy 29 de Julio de 2013, por **Jeremy Travins.** X Personalmente Conocido o ___ Producido _____como identificación.

[Rúbrica]_____
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgous
Puesto: COO

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hoy 29 de Julio de 2013, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgous, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

CESION

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd., 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China por medio del presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a Agios Pharmaceuticals, Inc., una empresa de Delaware con lugar de negocios en 38 Sidney Street, Cambridge, Massachussets 02139, Estados Unidos de América, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

21 de enero de 2013
Bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional PCT/CN2013/000068
Y

Titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones (incluyendo sin limitación PCT/CN2012/070601, presentada el 19 de enero de 2012, y titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO); y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario; y

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En el caso que la fecha de celebración, fecha de presentación y/o No. de Solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente celebró este documento, el Cedente, por medio del presente, autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

EL CEDENTE PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

19.07.2013	[Ilegible]
Fecha	Nombre: Representante autorizado de PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Atestiguado por:

(1) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Zhang Mingxia	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia
(2) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Wang Haihui	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgous
Puesto: COO

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hoy 29 de Julio de 2013, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgous, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

Expediente de abogado No. C2081-7051WO2

CESION

Por una consideración buena y valiosa, cuya suficiencia y recepción se reconocen por medio del presente, PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd., 2nd Floor, Building 1B, No. 528 Rui Qing Road, Pu Dong, Shanghai 201201, China por medio del presente:

Vendemos, cedemos y transferimos a Agios Pharmaceuticals, Inc., una empresa de Delaware con lugar de negocios en 38 Sidney Street, Cambridge, Massachussets 02139, Estados Unidos de América, sus sucesores, personas nombradas y representantes legales, en lo sucesivo referidos todos como dicho Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y para cualquiera y todas las invenciones que se divulgan en la Solicitud de Patente Internacional presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular de China en la Oficina de Recepción de la Organización de Propiedad Intelectual Mundial de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) el

21 de enero de 2013
Bajo el Número de Serie de Solicitud Internacional PCT/CN2013/000068
Y

Titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO

y en y para dicha solicitud y todas las solicitudes de continuación, divisional, continuación-en-parte, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de Título de Patente que hayan sido o fuesen presentadas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros sobre dicha cualquiera y todas las invenciones (incluyendo sin limitación PCT/CN2012/070601, presentada el 19 de enero de 2012, y titulada COMPUETOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS METODOS DE USO); y en y para todas las patentes originales y reexpedidas que hayan sido o fuesen emitidas en los Estados Unidos y todos los países extranjeros en dicha cualquiera y todas las invenciones incluyendo el derecho a solicitar derechos de patente en cada país extranjero y todos los derechos de prioridad; y además incluyendo cualquier derecho a entablar demanda por incumplimiento pasado;

Nombramos, autorizamos y solicitamos a los abogados nombrados en dicha solicitud a que en lo sucesivo completen esta cesión insertando en los espacios arriba proporcionados la fecha de presentación y número de serie de dicha solicitud cuando se conozcan;

Acordamos que dicho Cesionario puede solicitar y recibir el Título de Patente para dicha cualquiera y todas las invenciones en su propio nombre; y cuando así se solicite, sin cargo pero a expensas de dicho Cesionario, convenimos llevar a cabo, de buena fe, el intento y propósito de esta cesión, ejecutando todas las solicitudes divisionales, de continuación, sustitución, renovación, reexpedición y todas las otras solicitudes de patente en dicha cualquiera y todas las invenciones, ejecutando todos los juramentos legítimos, cesiones, poderes legales y otros documentos, comunicando a dicho Cesionario todos los hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha cualquiera y todas las invenciones y el historial de las mismas, y en general hacer todo lo razonablemente posible que dicho Cesionario considere deseable para ayudar a asegurar y mantener la protección de patente apropiada para dicha cualquiera y todas las invenciones y para versar el título de dicha cualquiera y todas las invenciones y todas las solicitudes de patente y todas las patentes de dichas invenciones, a dicho Cesionario;

Solicitamos al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas expedir dicho Título de Patente a dicho Cesionario; y

Pactamos con dicho Cesionario que ninguna cesión, otorgamiento, hipoteca, licencia u otro acuerdo que afecte los derechos y la propiedad aquí transferida han sido celebrados con otras personas por nosotros y que el pleno derecho a transferir el mismo, tal como aquí se expresa, está en nuestra posesión.

Dicho Cesionario, por medio del presente, reconoce y acepta la venta, cesión y transferencia anterior de todos los derechos, título e interés enumerados arriba, incluyendo pero no limitado al derecho a la prioridad y el derecho a demandar por incumplimientos pasados.

En el caso que la fecha de celebración, fecha de presentación y/o No. de Solicitud no sean ingresados o sean incorrectos al momento en que el Cedente celebró este documento, el Cedente, por medio del presente, autoriza y solicita a un abogado del Cesionario insertar la información o realizar la corrección.

EL CEDENTE PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

19.07.2013	[Ilegible]
Fecha	Nombre: Representante autorizado de PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd.

Atestiguado por:

(1) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Zhang Mingxia	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia
(2) [Rúbrica]	19.07.2013
Firma del testigo	Fecha
(1) Wang Haihui	Shanghai, República Popular de China
Nombre impreso del testigo	Ciudad del testigo, estado de residencia

EL CESIONARIO

[Rúbrica]
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.
Representante Autorizado
Por: J. Duncan Higgous
Puesto: COO

Proporcionado y firmado en Cambridge hoy 29 de Julio de 2013.

CERTIFICADO NOTARIAL

Hoy 29 de Julio de 2013, personalmente compareció ante mí J. Duncan Higgous, cuya firma es auténtica y fue debidamente identificada. Con el juramente debido, declaró que él es el COO de Agios Pharmaceuticals, Inc. Además, yo certifico que la persona que compareció ante mí está autorizada para firmar este documento en nombre de esta corporación, la cual de acuerdo con el Estatuto y los Reglamentos es una corporación legalmente existente y debidamente organizada, ya que su término de duración no ha vencido todavía.

[Rúbrica]
Notario Público

[Sello Notarial]

LISA CORMIER
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi comisión expira
7 de septiembre de 2018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0070743

Bogotá D.C., Julio 04 de 2014 - 11:19:26

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20233205	04/07/2014	18.750.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0070484

Bogotá D.C., Julio 03 de 2014 - 17:11:00

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	46991	05/05/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58492	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58493	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58494	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58495	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58496	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58497	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58498	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58499	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58500	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58501	04/06/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	248.000.00
				$248.000.00

==========

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
_***_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____