COMPUESTOS QUE AUMENTAN LA ACTIVIDAD DEL PROTEOSOMA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad para la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos núm. de serie 62/690,563, presentada el 27 de junio de 2018, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia como si se expusiera en su totalidad. Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos núm. de serie 62/690,565, presentada el 27 de junio de 2018, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia como si se expusiera en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Normalmente, las células mantienen un equilibrio entre la síntesis, el plegamiento, el tráfico, la agregación y la degradación de proteínas, referido como homeostasis proteica, con la utilización de sensores y redes de vías [Sitia et al., *Nature* **426:** 891-894, 2003; Ron et al., *Nat Rev Mol Cell Biol* **8:** 519-529, 2007]. El mantenimiento celular de la homeostasis proteica o proteostasis, se refiere a controlar la conformación, las interacciones de unión, la ubicación y la concentración de proteínas individuales que componen el proteoma. El plegamiento de las proteínas *in vivo* se logra a través de interacciones entre el plegamiento de la cadena polipeptídica y los componentes celulares macromoleculares, que incluyen múltiples clases de chaperonas y enzimas de plegamiento, que minimizan la agregación [Wiseman y otros, *Cell* **131:** 809-821, 2007]. El plegamiento de una proteína dada en un tipo celular determinado depende de la distribución, concentración y localización subcelular de chaperonas, enzimas de plegamiento, metabolitos y similares [Wiseman y otros]. Las enfermedades humanas con pérdida de funciones frecuentemente son el resultado de una interrupción de la homeostasis normal de las proteínas, típicamente provocada por una mutación en una proteína dada que compromete su plegamiento celular, lo que conduce a una degradación eficiente [Cohen et al., *Nature* **426:** 905-909, 2003]. De manera similar, las enfermedades humanas con ganancia de funciones frecuentemente son el resultado de una interrupción en la homeostasis proteica, tal como la acumulación de proteínas mal plegadas, lo que conduce a la agregación de proteínas [Balch y otros (2008), *Science* 319: 916-919].

El proteosoma es un gran complejo proteico de múltiples subunidades que actúa como una proteasa para degradar las proteínas mal plegadas. La mayoría de los sustratos del proteosoma se dirigen a la degradación mediante la unión covalente de porciones de

ubiquitina que el proteosoma reconoce [Lee y otros (2010), Nature 467(7312): 179-184]. Las proteínas con cadenas de ubiquitina más largas tienden a tener una asociación más fuerte con el proteosoma que aquellas con cadenas más pequeñas [Lee y otros (2010); Proctor y otros (2007), BMC Systems Biology 1: 17]. En parte, las enzimas desubiquitinantes asociadas al proteosoma modulan la longitud de las cadenas de ubiquitina. Una enzima desubiquitinante de mamífero es Usp14 que se ha demostrado que actúa como un inhibidor del proteosoma [Lee y otros (2010)].

Tanto la disfunción del proteosoma como la disfunción en la proteostasis se han implicado en una amplia variedad de enfermedades que incluyen, por ejemplo, enfermedad neurodegenerativa, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias y cáncer. En muchas de estas enfermedades y afecciones, el proteosoma tiene una disminución de la capacidad de degradar proteínas mal plegadas o anormales, lo que conduce a la presencia de agregados proteicos tóxicos. Además, el aumento de la actividad del proteosoma puede ser terapéutico para cualquier enfermedad caracterizada por una actividad deficiente del proteosoma o una actividad deficiente de otros componentes de la vía ubiquitina-proteosoma que incluye, pero sin limitarse a, enfermedad de von Hippel-Lindau, ataxia espinocerebelosa 1, síndrome de Angelman, neuropatía axonal gigante, miopatía de cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget del hueso y demencia frontotemporal (IBMPFD) y otras [Lehman, N. L., (2009), Acta Neuropathologica, *118(3)*, 329-347; Weihl y otros, (2007), Neuromuscular Disorders, *17*, 87-87]. Además, el aumento de la actividad del proteosoma es terapéutico para enfermedades en las que los sustratos del proteosoma están implicados y contribuyen a la patología, pero que no satisfacen a definición estricta de proteinopatías. Por ejemplo, numerosas oncoproteínas son sustratos del proteosoma y su capacidad para promover un cáncer posiblemente puede atenuarse con el aumento de la actividad del proteosoma.

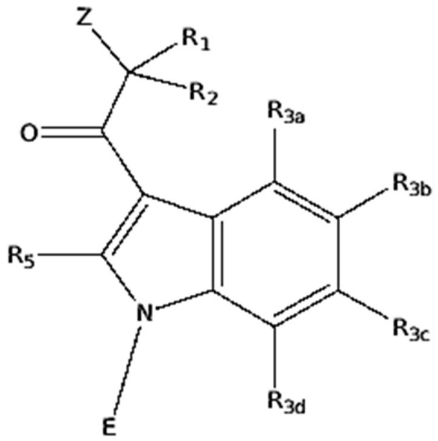
Por lo tanto, existe una necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas para tratar afecciones asociadas con la disfunción de la proteostasis y/o que proporcionen tratamientos basados en el aumento de la actividad del proteosoma.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que los compuestos de la invención inhiben Usp14. La presente invención se dirige a compuestos abarcados por cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) y sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos, composiciones de estos, métodos para el tratamiento

de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis, métodos para aumentar la actividad del proteosoma y métodos para el tratamiento de un cáncer o tumor.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (Ia):



(Ia);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

E se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}

opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

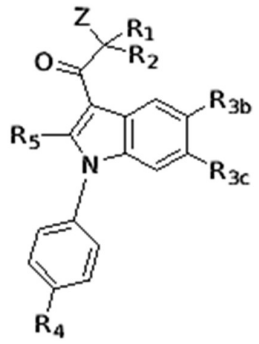
en donde los sustituyentes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

Aun en una modalidad adicional, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (Ib):



(Ib);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{3b} y R_{3c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d,

$C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

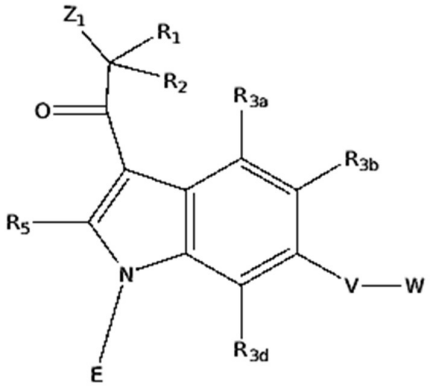
en donde los sustituyentes de Z, R_1, R_2, R_{3b}, R_{3c}, R_4 y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

Aun en otra modalidad, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (II):



(II);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

E se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

Z_1 es un N-heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{3a}, R_{3b} y R_{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

V se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido;

W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de E, Z, V, W, R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$,

$NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

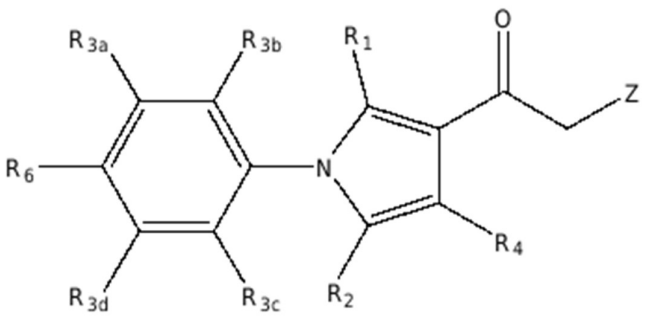
cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

p es 0, 1 o 2.

En determinados aspectos, la presente invención se dirige a compuestos abarcados por la Fórmula (III):



(III);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido y halo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, halo y CN;

R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, halo y CN;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, CN y halo; y

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_4 y R_6 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, $Si(R_c)_3$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

En otras modalidades, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables y un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la invención se dirige a un método para inhibir la actividad de desubiquitinación de una proteína Usp14 que comprende poner en contacto la proteína Usp14 con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de desubiquitinación de la proteína Usp14.

Aun en otra modalidad, la invención se dirige a un método para aumentar la degradación de proteínas por un proteosoma en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para aumentar la degradación de proteínas por el proteosoma.

En otras modalidades, la invención abarca un método para tratar un paciente que padece de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se dirige a un método para aumentar la función de proteosoma en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la invención se dirige a un método para el tratamiento de una afección caracterizada por una actividad deficiente del proteosoma o deficiencia de otros componentes de la vía ubiquitina-proteosoma en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

Aun en otra modalidad, la invención abarca un método para tratar un cáncer o un tumor en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe), una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica que comprende:

un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables;

un agente seleccionado del grupo que consiste en un regulador de la proteostasis y una chaperona farmacológica; y

un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

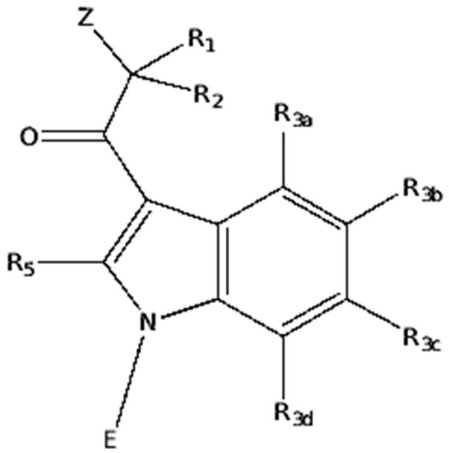
A continuación se proporciona una descripción de las modalidades preferidas de la invención.

Como se usa en la presente, las palabras “un” y “una” incluyen uno o más a menos que se especifique de cualquier otra manera. Por ejemplo, el término “una célula” abarca tanto una sola célula como una combinación de dos o más células.

Compuestos de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id)

En algunas modalidades, la presente invención abarca compuestos de (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o sales, solvatos, clatratos o profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas de estos, métodos de uso de estos en el tratamiento de afecciones asociadas con una disfunción en la proteostasis, métodos para aumentar la actividad del proteosoma y métodos para el tratamiento de un cáncer o un tumor.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (Ia):



(Ia);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

E se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

En determinados aspectos, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_5 es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R_5 es metilo o etilo. Aun en otras modalidades, R_5 es metilo.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno.

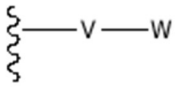
Aun en otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En modalidades adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, E es un fenilo opcionalmente sustituido. Aun en modalidades adicionales, E es un fenilo sustituido en para, en donde el fenilo, opcionalmente, está sustituido de manera adicional. En aspectos adicionales, E es fenilo no sustituido. En algunas modalidades, E es fenilo, sustituido con uno o más R_4, en donde cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos adicionales, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, N_3,

$C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. Aun en otras modalidades, R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. Aun en otras modalidades, E es fenilo, sustituido en la posición para con R_4, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos adicionales, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. Aun en otras modalidades, R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d.

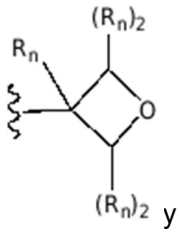
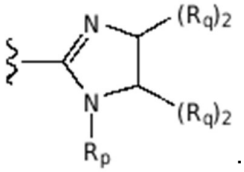
En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, NR_dR_d, NO_2, CN, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$ $NR_dC(O)R_c$, $OC(O)R_c$ y OR_c. En algunos aspectos, R_{3a} y R_{3d} son cada uno hidrógeno.

En aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (Ia), en donde R_{3c} es:

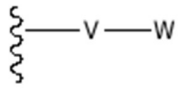


;

en donde V se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido; W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido; R_m se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y p es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, V es un alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido. Aun en otros aspectos, V es un alquileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido. En otros aspectos de la

invención, W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN,  y  ; en donde cada R_n, R_p y R_q se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es:

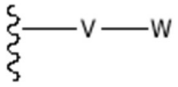


;

en donde W es $S(O)_pR_m$. En modalidades determinadas, W es $S(O)_2R_m$ o SR_m, en donde R_m es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Aun en aspectos adicionales, W es CN. En modalidades determinadas, W es CN y V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6. En otras modalidades, W es CN y V es alquileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6. Aun en modalidades adicionales, W es CN y V es alquileno C_2-C_4.

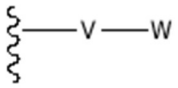
En modalidades adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es:



;

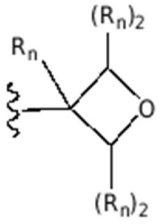
en donde W es heteroarilo opcionalmente sustituido. En modalidades determinadas, W es un heteroarilo opcionalmente sustituido y V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6. En otras modalidades, W es un heteroarilo opcionalmente sustituido y V es alquileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6. Aun en modalidades adicionales, W es un heteroarilo opcionalmente sustituido y V es alquileno C_2-C_4.

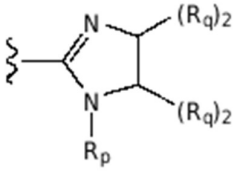
En aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es:



;

en donde W es heterocíclico opcionalmente sustituido.

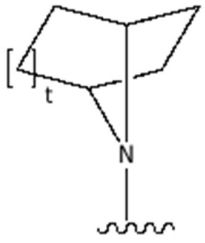
En otras modalidades, W se selecciona del grupo que consiste en: 

y 

; en donde cada R_n, R_p y R_q se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, cada R_n, R_p y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas

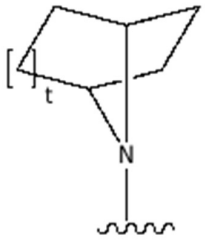
modalidades, R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En modalidades determinadas, V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6. En otras modalidades, V es alquileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6. Aun en modalidades adicionales, V es alquileno C_2-C_4.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido. Aun en modalidades adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido. Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido o un N-heterocíclico puenteado, de 8 miembros opcionalmente sustituido. En modalidades determinadas, Z es:



; en donde el heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente y en donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

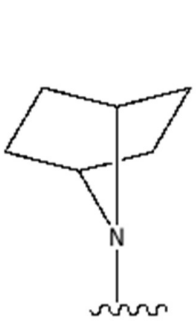
En algunas modalidades, Z es:

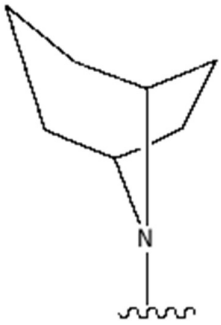


; en donde el heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente con uno o más R_6, en donde cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$,

$NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido y en donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas modalidades adicionales, t es 1, 2, 3 o 4. Aun en modalidades adicionales, t es 1, 2 o 3.

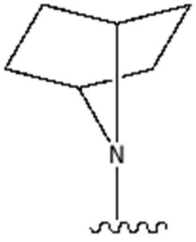
En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste en:

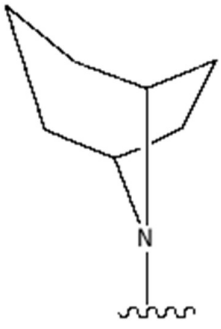


y


; cada uno opcionalmente sustituido.

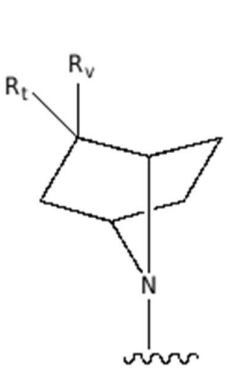
En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste en:

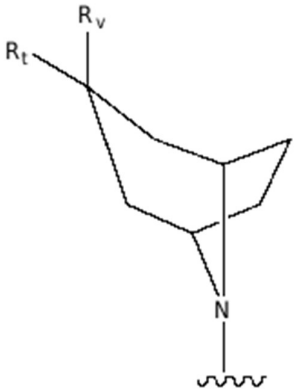


y


; en donde cada heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente con uno o más R_6, en donde cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otras modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste en:



y


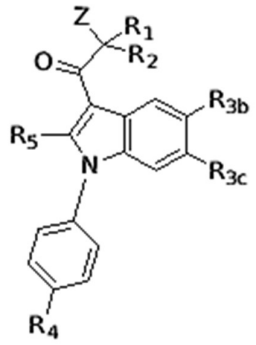
;

en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. Aun en aspectos adicionales, R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR_c y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. Aun en modalidades adicionales, R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OR_c o hidrógeno. En modalidades adicionales, R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OR_c; y R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OR_c o hidrógeno. En otras modalidades, R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OH y R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OH o hidrógeno.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde los sustituyentes de E, Z,

R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c},R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, heterociclilo y heteroarilo.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (Ib):



(Ib);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{3b} y R_{3c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$,

$S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de Z, R_1, R_2, R_{3b}, R_{3c}, R_4 y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde los sustituyentes de E, Z, R_1, R_2, R_{3c}, R_{3d}, R_4 y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo

C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno.

En aspectos adicionales, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. Aun en otras modalidades, R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. En algunas modalidades, R_4 es halo, tal como Cl.

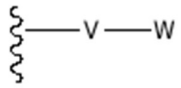
En modalidades determinadas, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_5 es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R_5 es metilo o etilo. Aun en otras modalidades, R_5 es metilo.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3b} es hidrógeno.

Aun en otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ib), en donde R_{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, NR_dR_d, NO_2, CN, alquilo C_1-C_{10}

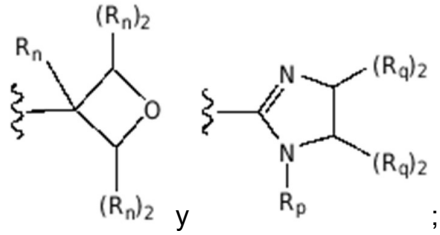
opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$ $NR_dC(O)R_c$, $OC(O)R_c$ y OR_c. Aun en otras modalidades, R_{3c} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido y alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido.

Aun en modalidades adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es:



;

en donde V se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido; W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido; R_m se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y p es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, V es un alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido. Aun en otros aspectos, V es un alquileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido.

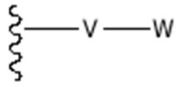
En otros aspectos de la invención, W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, 

y ;

en donde cada uno de R_n, R_p y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}

opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es:

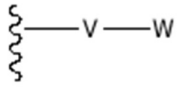


;

en donde W es $S(O)_pR_m$. En aspectos adicionales, W es $S(O)_2R_m$ o SR_m, en donde R_m es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Aun en aspectos adicionales, W es CN. En modalidades determinadas, W es CN y V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6. En otras modalidades, W es CN y V es alquileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6. Aun en modalidades adicionales, W es CN y V es alquileno C_2-C_4.

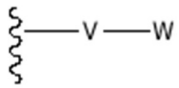
En modalidades adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es



;

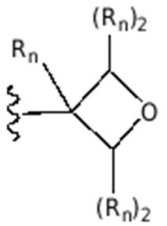
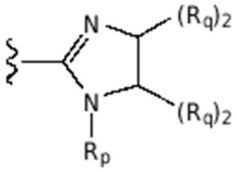
en donde W es heteroarilo opcionalmente sustituido. En modalidades determinadas, W es un heteroarilo opcionalmente sustituido y V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6. En otras modalidades, V es alquileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6. Aun en modalidades adicionales, V es alquileno C_2-C_4.

En aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es:



;

en donde W es heterocíclico opcionalmente sustituido.

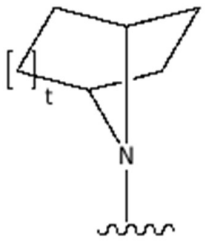
En otras modalidades, W se selecciona del grupo que consiste en:  y  ; en donde cada uno de R_n, R_p y R_q se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, cada R_n, R_p y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En modalidades determinadas, V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6. En otras modalidades, V es alquileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6. Aun en modalidades adicionales, V es alquileno C_2-C_4.

En modalidades adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. En aspectos adicionales, R_4 se selecciona del grupo que

consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. En aspectos adicionales, R_4 es cloro.

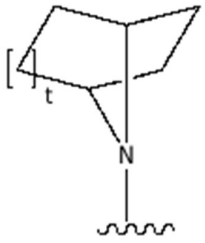
Aun en otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunos aspectos, Z es N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido. En otras modalidades, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En modalidades adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido o un N-heterocíclico puenteado, de 8 miembros opcionalmente sustituido.

En modalidades determinadas, Z es:



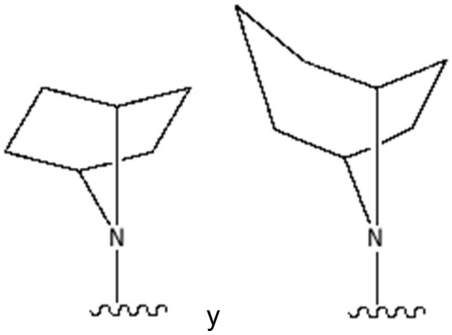
; en donde el heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente y en donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunas modalidades, Z es:



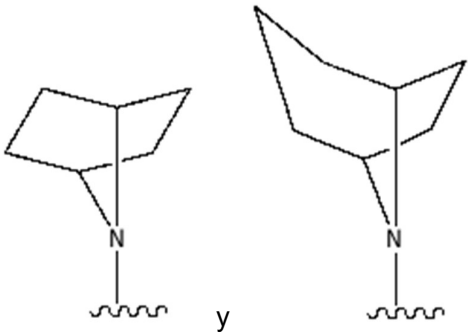
; en donde el heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente con uno o más R_6, en donde cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido y en donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas modalidades adicionales, t es 1, 2, 3 o 4. Aun en modalidades adicionales, t es 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste en:



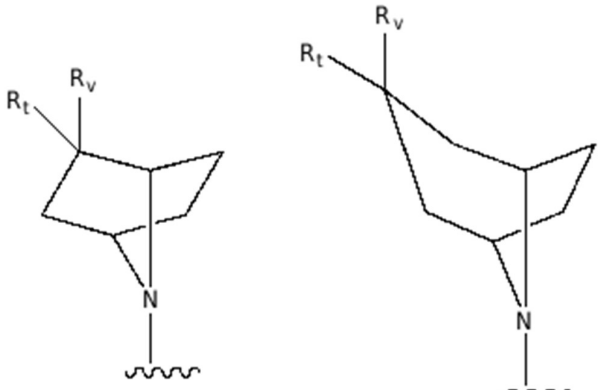
y ; cada uno opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste en:



y ; en donde cada heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente con uno o más R_6, en donde cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otras modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste en:

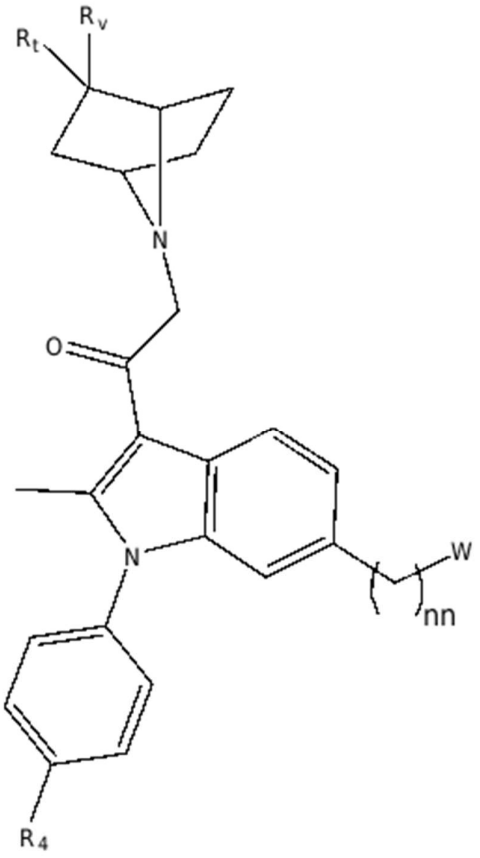


y ;

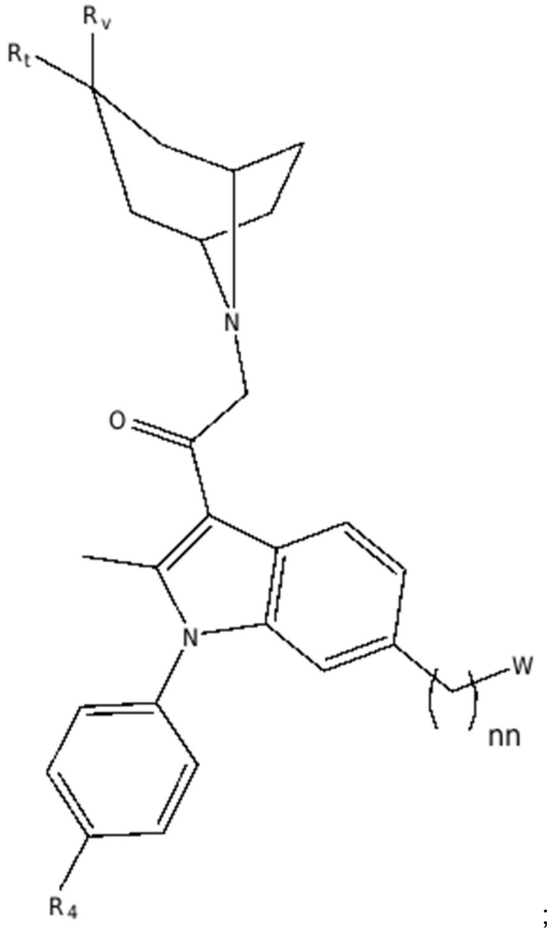
en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. Aun en aspectos adicionales, R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR_c y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. Aun en modalidades adicionales, R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OR_c o hidrógeno. En modalidades adicionales, R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OR_c; y R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OR_c o hidrógeno. En otras modalidades, R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OH y R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OH o hidrógeno.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (Ib) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde los sustituyentes de E, Z, R_1, R_2, R_{3c}, R_{3d}, R_4 y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, heterociclilo y heteroarilo.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (Ic) o Fórmula (Id):



y



;

(Ic) (Id)

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable;

en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d;

W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

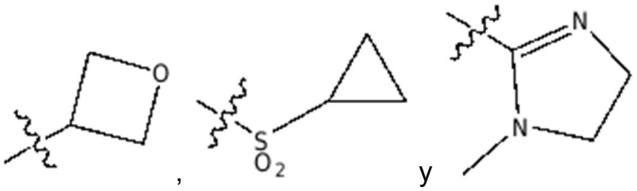
nn es 1, 2 o 3; y

p es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (Ic) o Fórmula (Id) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t y R_v se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-OCH_3$ y $-C(CH_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (Ic) o Fórmula (Id) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es cloro.

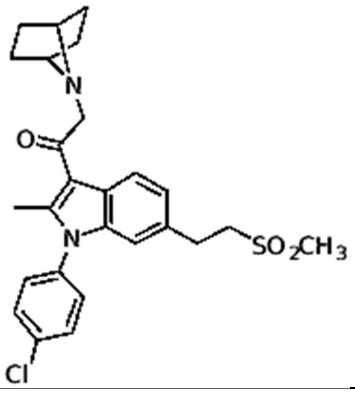
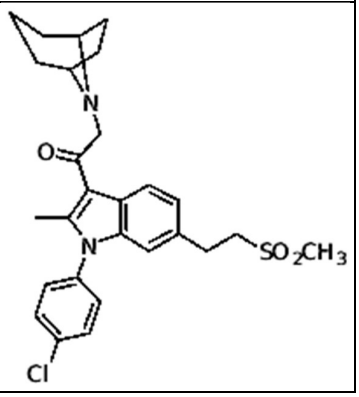
En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (Ic) o Fórmula (Id) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2CH_3$, -CN,

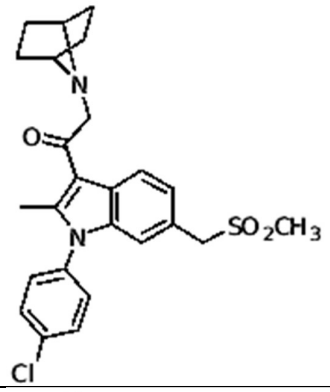
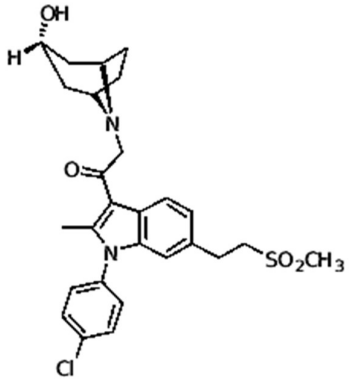
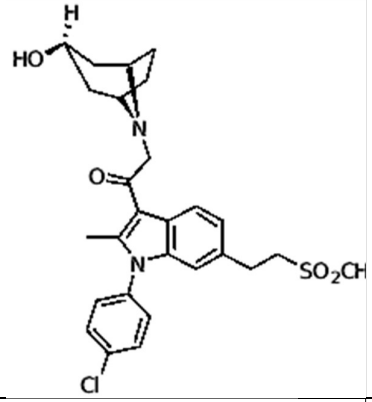
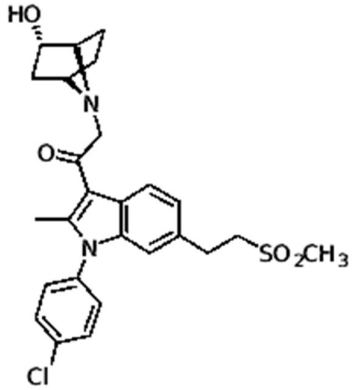
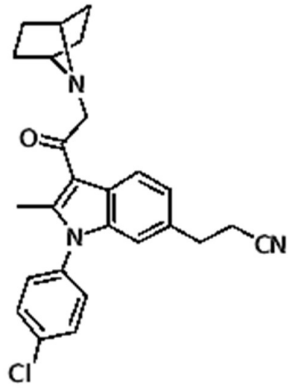
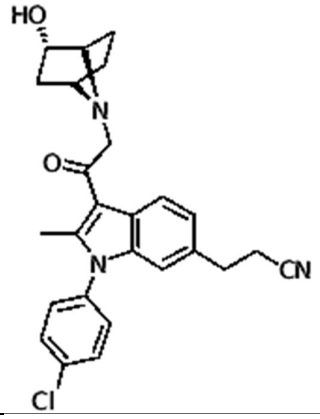
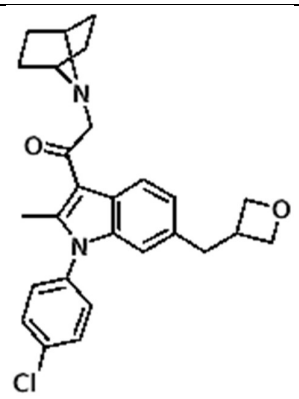
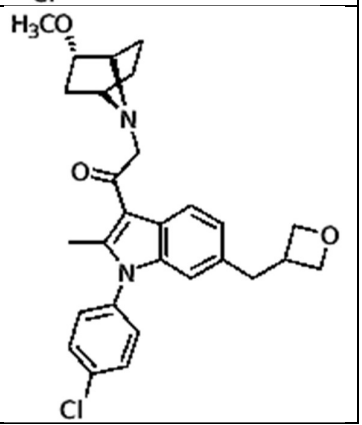


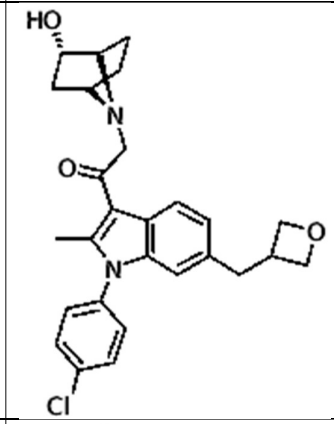
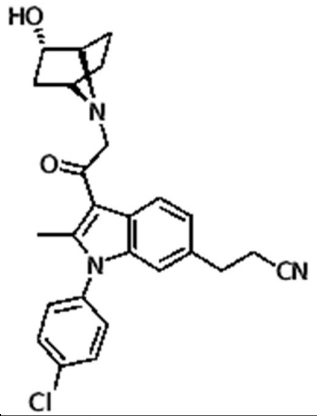
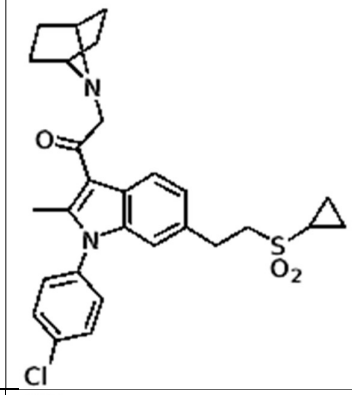
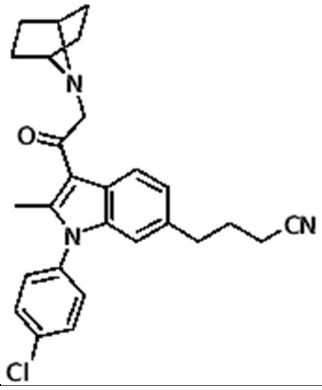
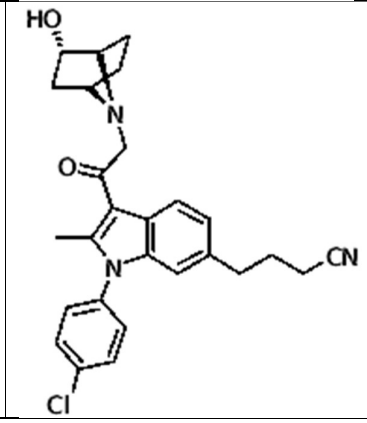
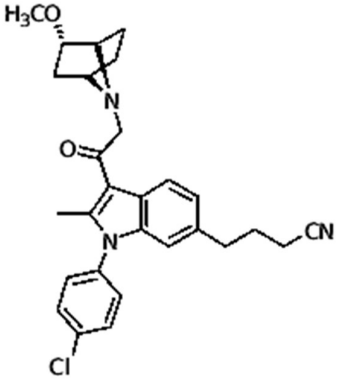
y .

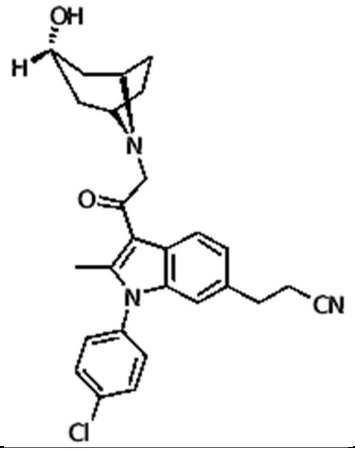
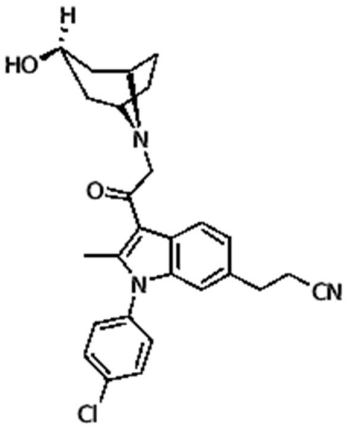
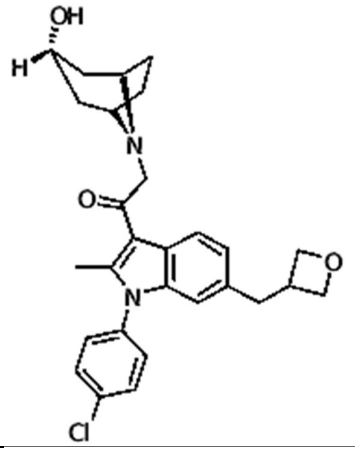
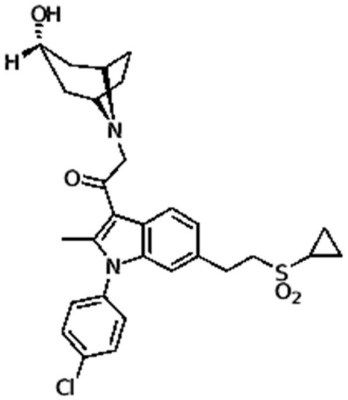
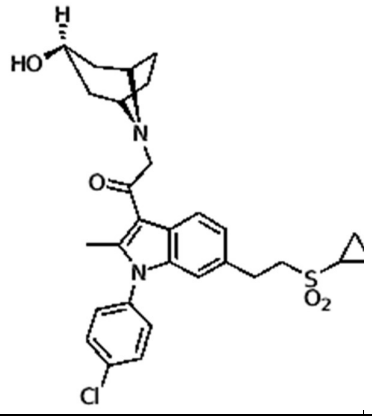
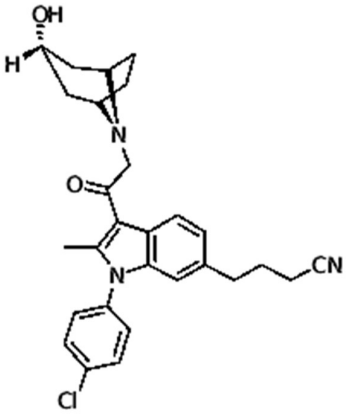
En algunas modalidades el compuesto o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, se selecciona del grupo que se muestra en la siguiente tabla 1:

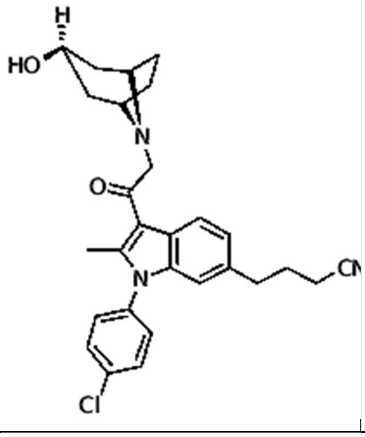
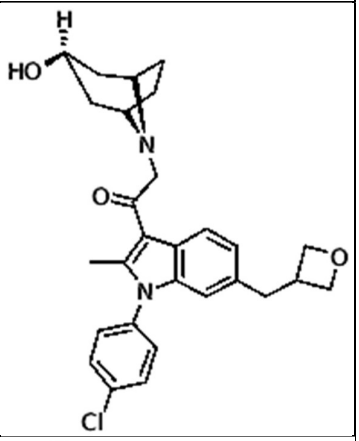
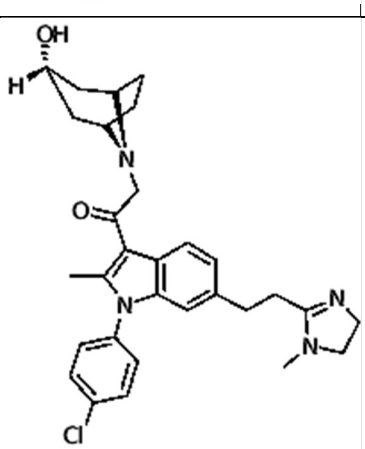
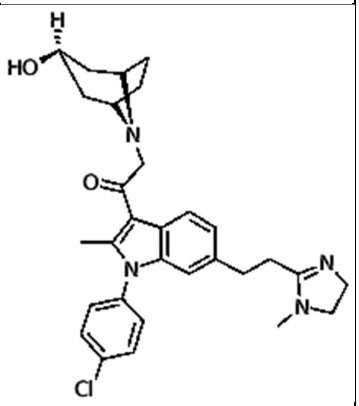
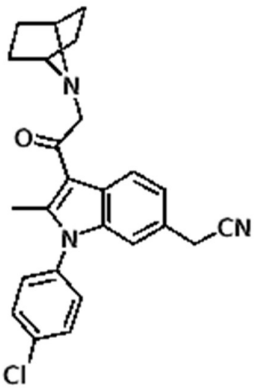
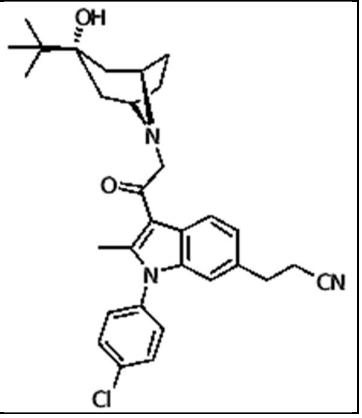
Tabla 1.

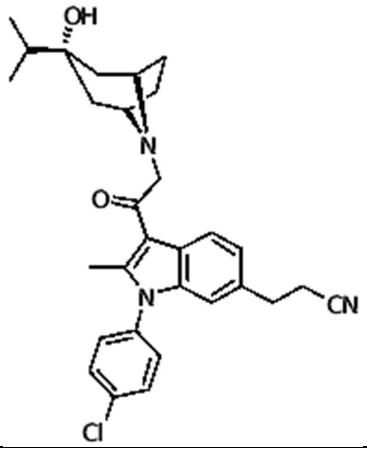
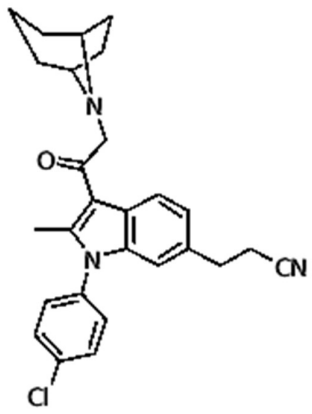
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
1A		**2A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
3A		**4A**	
5A		**6A**	
8A		**10A**	
11A		**12A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
13A		**15A**	
16A		**17A**	
18A		**19A**	

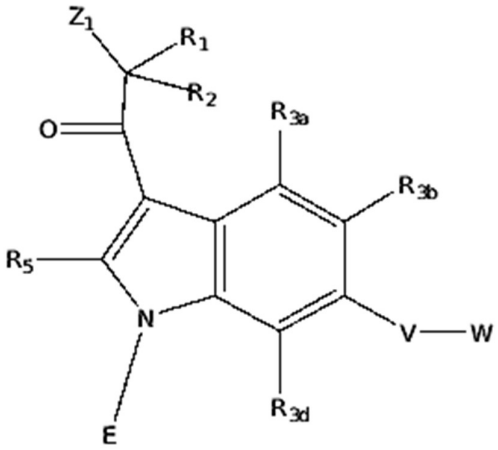
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
20A		**21A**	
22A		**23A**	
24A		**25A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
26A		**27A**	
28A		**29A**	
30A		**31A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
32A		**33A**	

Compuestos de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) y (IIc)

En modalidades adicionales de la invención, el compuesto tiene la Fórmula (II):



(II);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

E se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

Z_1 es un N-heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{3a}, R_{3b} y R_{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente

sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

V se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido;

W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de E, Z, V, W, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente

sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_m se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

p es 0, 1 o 2.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. Aun en otras modalidades, R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno.

En modalidades adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_5 es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R_5 es metilo o etilo. Aun en otras modalidades, R_5 es metilo.

En aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, E es un fenilo sustituido en para, en donde el fenilo, opcionalmente, está sustituido de manera adicional. En otras modalidades, E es un fenilo sustituido en para, en donde el fenilo no está sustituido adicionalmente. En aspectos adicionales, E es fenilo no sustituido.

En algunas modalidades, E es fenilo, sustituido con uno o más R_4, en donde cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En aspectos adicionales, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. Aun en otras

modalidades, R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d.

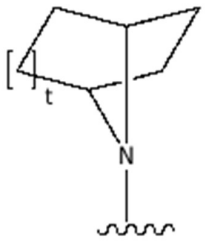
Aun en otras modalidades, E es fenilo, sustituido en la posición para con R_4, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En aspectos adicionales, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d. Aun en otras modalidades, R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (II), en donde Z_1 es un N-heterocíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido. Aun en otras modalidades, Z_1 es un N-heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En modalidades adicionales, Z_1 se selecciona del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido y 1-piperidinilo opcionalmente sustituido.

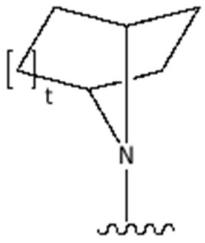
En modalidades adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z_1 es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido. Aun en modalidades adicionales, Z_1 es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En modalidades adicionales, Z_1 es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En modalidades determinadas, Z_1 es:



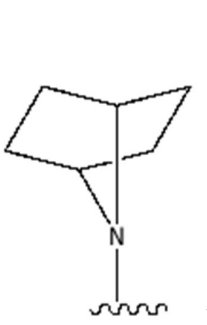
; en donde el heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente y en donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

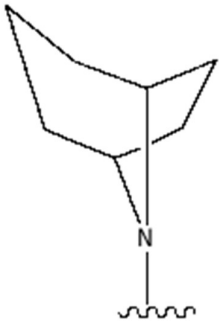
En algunas modalidades, Z_1 es:



; en donde el heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente con uno o más R_6, en donde cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido y en donde t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas modalidades adicionales, t es 1, 2, 3 o 4. Aun en modalidades adicionales, t es 1, 2 o 3.

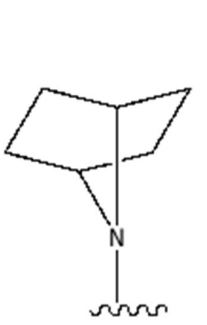
En algunas modalidades, Z1 se selecciona del grupo que consiste en:

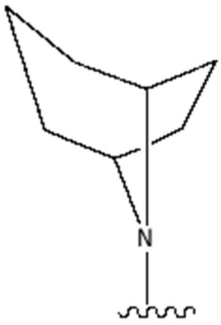


y


; cada uno opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste en:

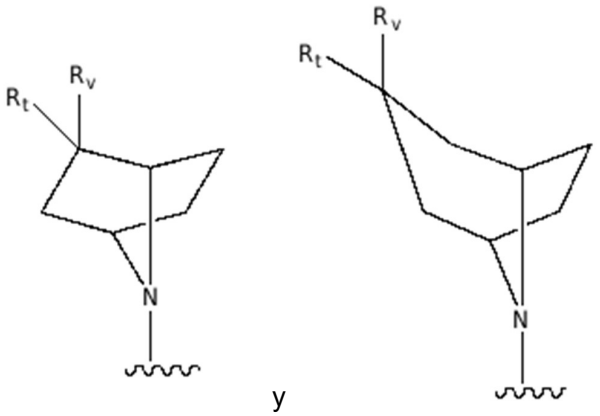


y


; en donde cada heterocíclico puenteado se sustituye opcionalmente con uno o más R_6, en donde cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente

sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

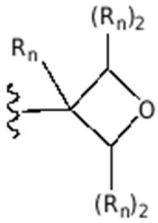
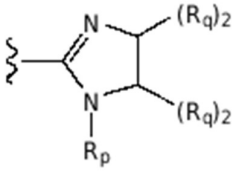
En otras modalidades, Z1 se selecciona del grupo que consiste en:



y ;

en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. Aun en aspectos adicionales, R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR_c y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. Aun en modalidades adicionales, R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OR_c o hidrógeno. En modalidades adicionales,

R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OR_c; y R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OR_c o hidrógeno. En otras modalidades, R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OH y R_v es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OH o hidrógeno.

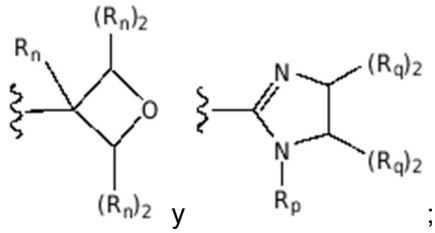
En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es un alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido. Aun en otros aspectos, V es un alquileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido. En otros aspectos de la invención, W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN,  y  ; en donde cada uno de R_n, R_p y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunos aspectos, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es $S(O)_pR_m$, por ejemplo, W es $S(O)_2R_m$ o SR_m, en donde R_m es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Aun en aspectos adicionales, W es CN. En modalidades determinadas, W es CN y V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6. En otras modalidades, W es CN y V es alquileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6. Aun en modalidades adicionales, W es CN y V es alquileno C_2-C_4.

En modalidades adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es heteroarilo opcionalmente sustituido. En modalidades determinadas, V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6.

En aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es un heterocíclico opcionalmente sustituido. En otras modalidades, W se selecciona del grupo que consiste

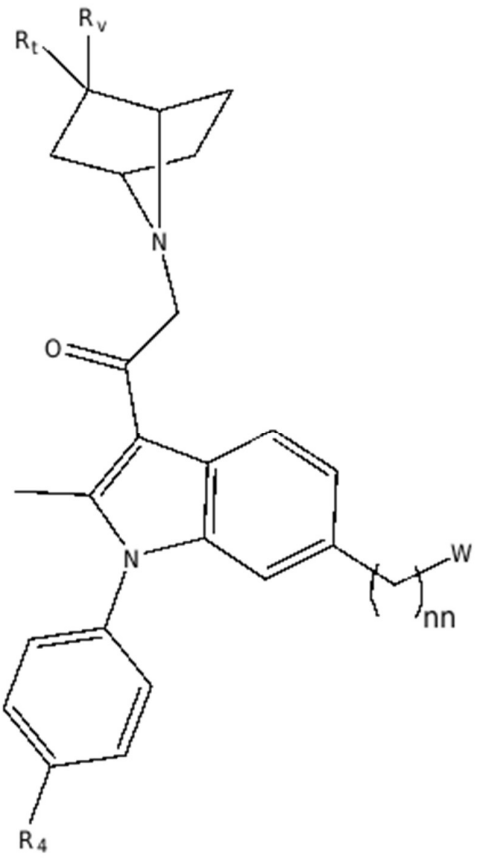


en: y ; en donde cada uno de R_n, R_p y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, cada R_n, R_p y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En modalidades determinadas, W es heterocíclico y V es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6. En otras modalidades, W es heterocíclico y V es alquileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6. Aun en modalidades adicionales, W es heterocíclico y V es alquileno C_2-C_4.

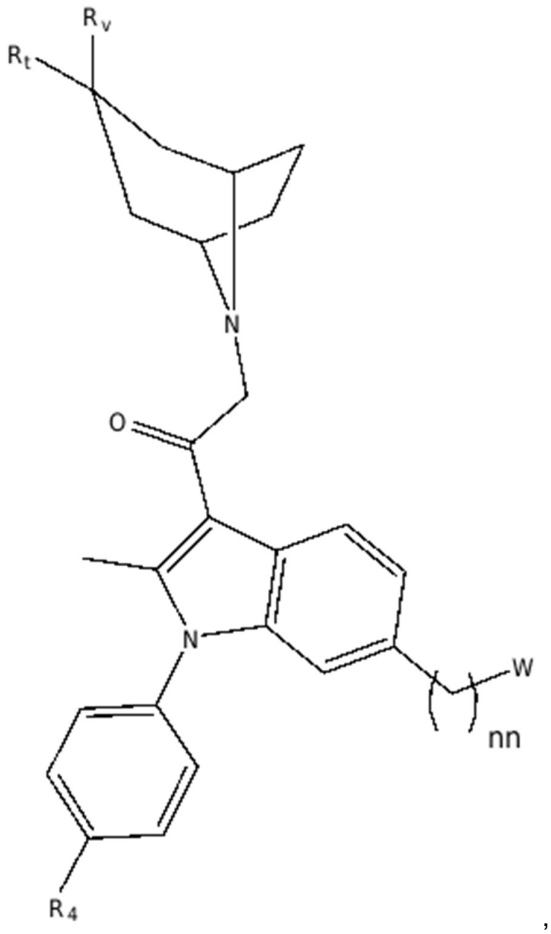
Debe entenderse que las modalidades específicas descritas en la presente pueden tomarse en combinación con otras modalidades específicas delineadas en la presente. Por ejemplo, para compuestos de la Fórmula (Ia), Z se describió como un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido en modalidades determinadas, E se describió como fenilo opcionalmente sustituido en algunas modalidades y R_5 se describió como metilo en algunas modalidades. Por lo tanto debe entenderse que la invención específicamente abarca compuestos de la Fórmula (Ia), en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido, E es fenilo opcionalmente sustituido y R_5 es metilo.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (II) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde los sustituyentes de E, Z, V, W, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, heterociclilo y heteroarilo.

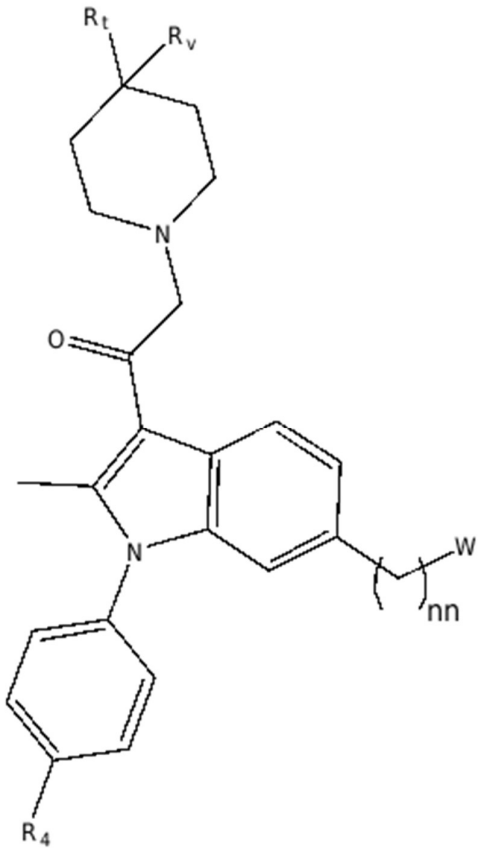
En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) o Fórmula (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d;

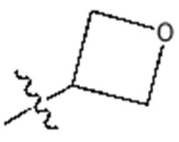
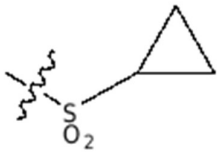
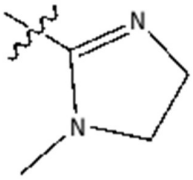
W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

nn es 1, 2 o 3; y

p es 0, 1 o 2.

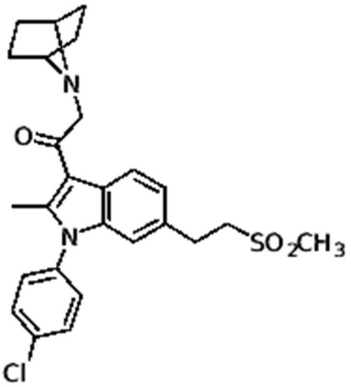
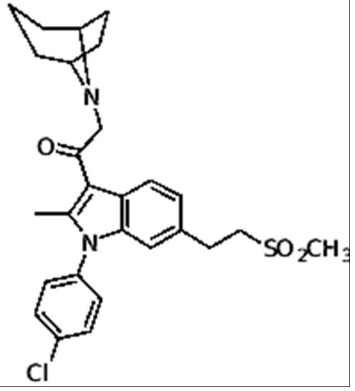
En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) o Fórmula (IIc) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t y R_v se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-OCH_3$ y $-C(CH_3)_3$.

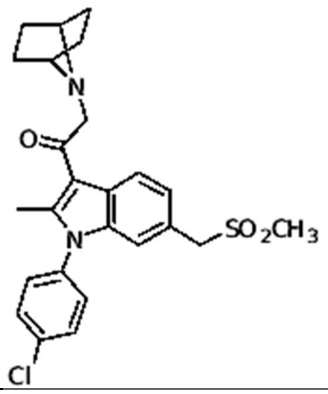
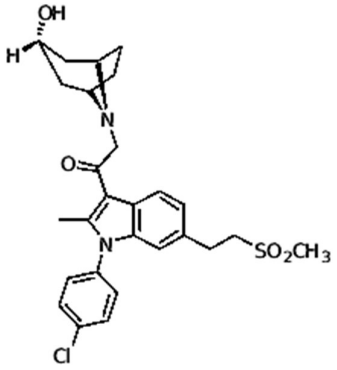
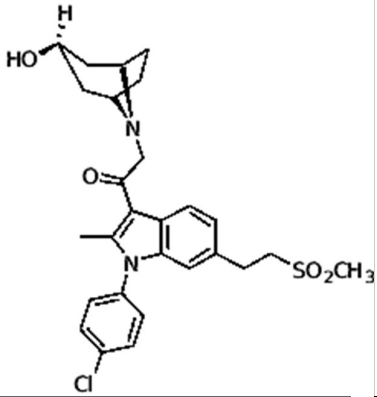
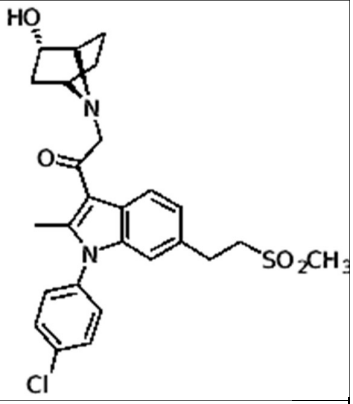
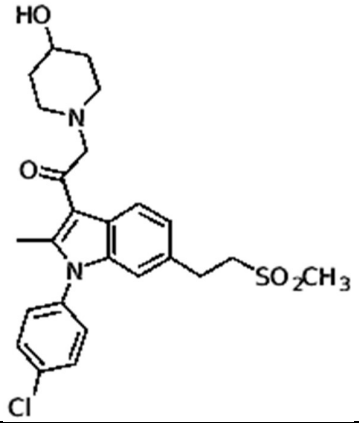
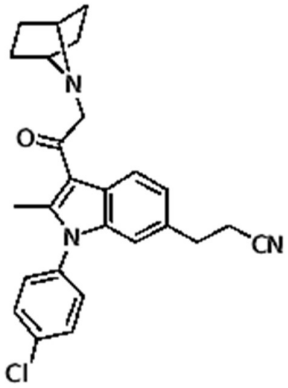
En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) o Fórmula (IIc) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es cloro.

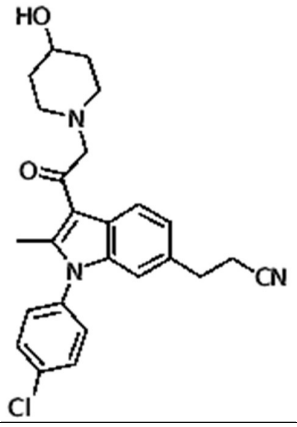
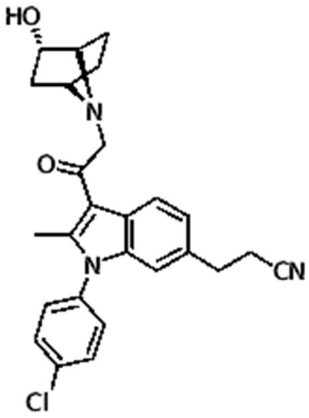
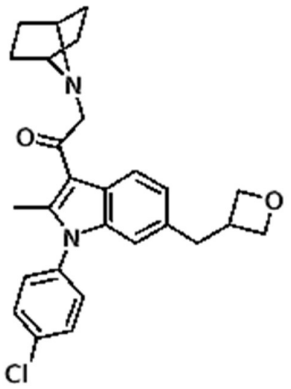
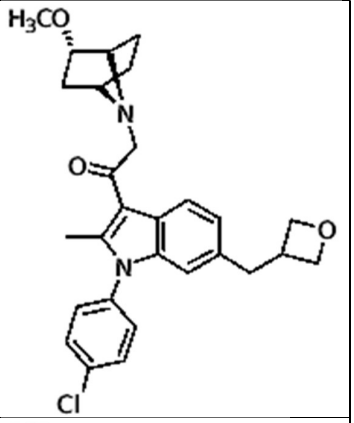
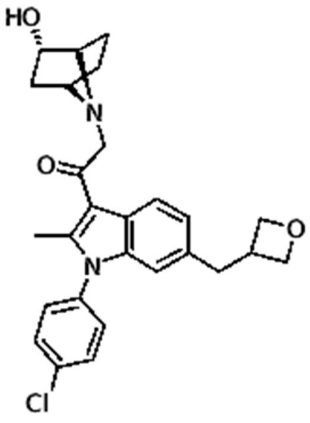
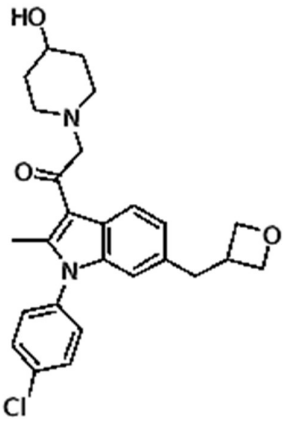
En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) o Fórmula (IIc) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en SO_2CH_3, -CN,  ,  y  .

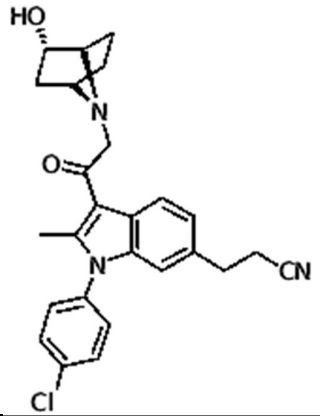
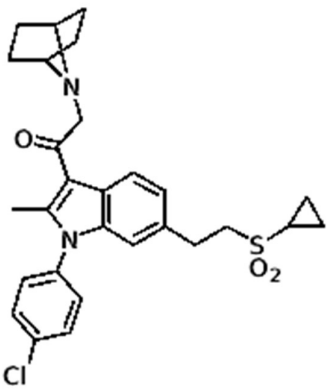
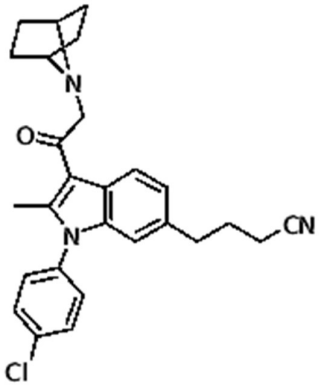
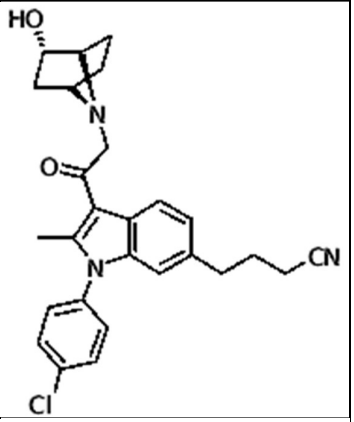
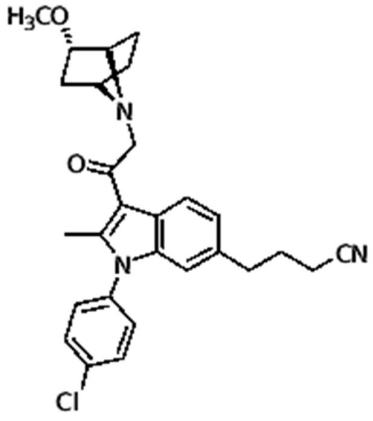
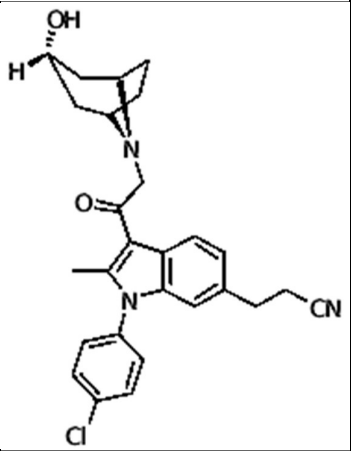
La presente invención abarca adicionalmente los compuestos mostrados más adelante en la tabla 2:

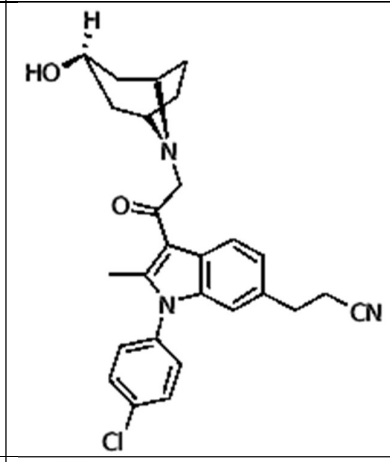
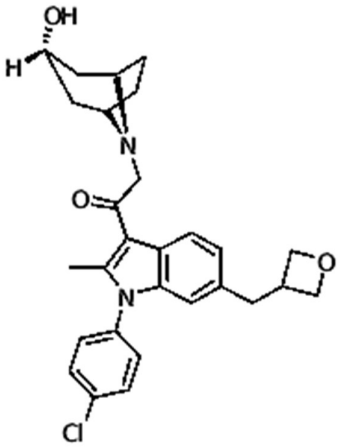
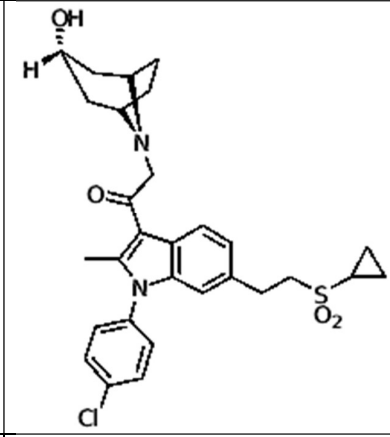
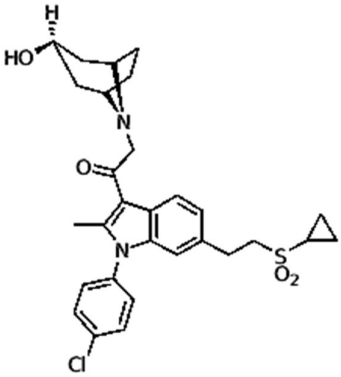
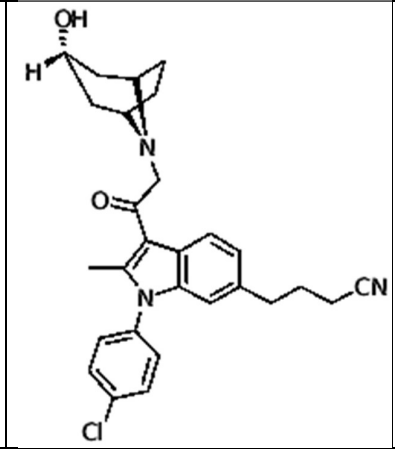
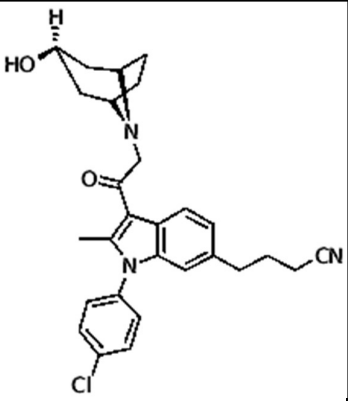
Tabla 2.

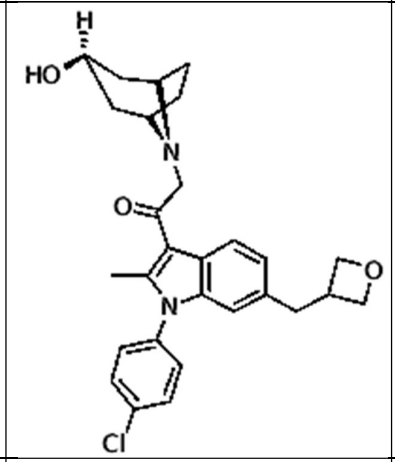
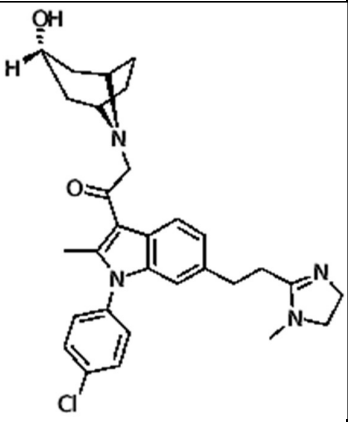
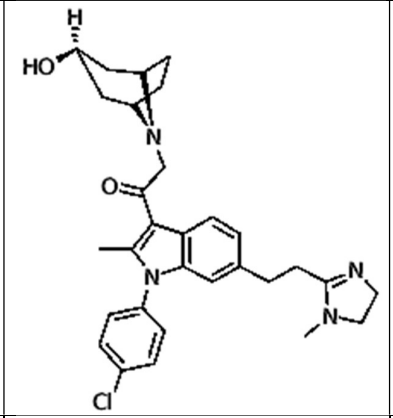
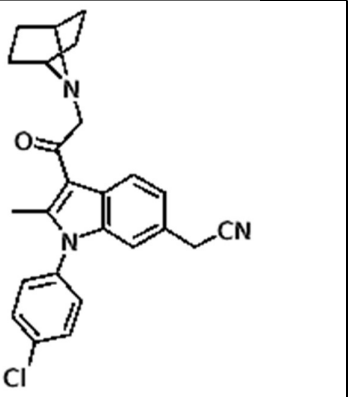
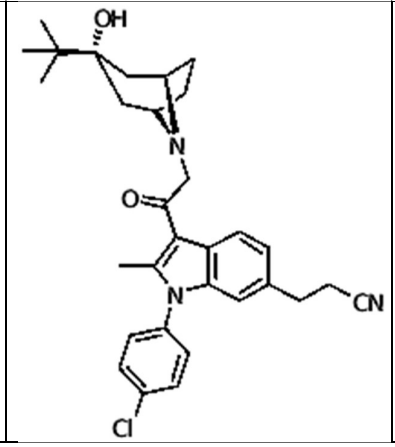
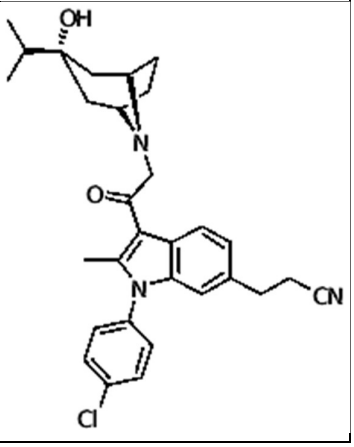
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
1A		**2A**	

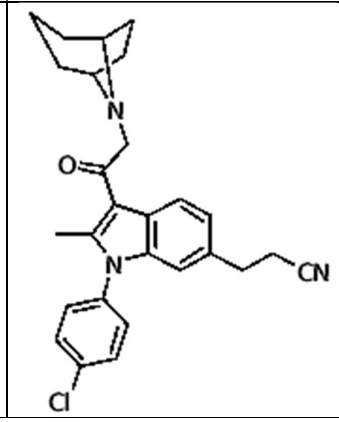
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
3A		**4A**	
5A		**6A**	
7A		**8A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
9A		**10A**	
11A		**12A**	
13A		**14A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
15A		**16A**	
17A		**18A**	
19A		**20A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
21A		**22A**	
23A		**24A**	
25A		**26A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
27A		**28A**	
29A		**30A**	
31A		**32A**	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
33A			

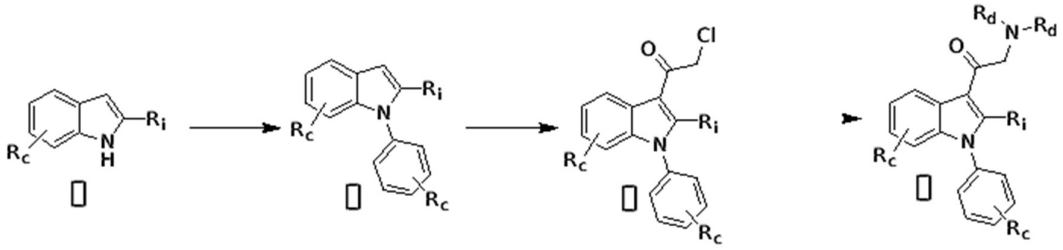
Método de preparación

En algunas modalidades, los métodos que pueden usarse para la síntesis de los compuestos de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o los compuestos de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc) descritas en la presente se han informado en la literatura, por ejemplo en: 1) Zhu, L. y otros "Simple Copper Salt-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides" *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8535; 2) Zhang, H. y otros "Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C-N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles" *J. Org. Chem.* **2005,** *70*, 5164; 3) Murakami, Y. y otros "Chemical confirmation of the structure of a mutagenic aminophenylnorharman, 9-(4'-aminophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole: an authentic synthesis of 9-(4'-nitrophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole as its relay compound" *Heterocycles*, **2010**, *80*, 455; 4) Wang, L. y otros "Gold-Catalyzed Deacylative Cycloisomerization Reactions of 3-Acylindole/ynes: A New Approach for Carbazole Synthesis" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3786; 5) Golubeva, G. A. y otros "Electrophilic substitution in alkylated 2-aminoindoles" *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1985**, *7*, 946; 6) Sawada, Y. y otros "Eight-Membered Oxygen Hetercycles by Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2277; 7) Aubé, J. y otros "Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-)-Alloyohimbane" *J. Am. Chem. Soc.* **1990**,*112*, 4879; 8) Antila, J. C. y otros "The Copper-Catalyzed N-Arylation of Indoles" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684; 9) Larock, R. C. y otros "Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652; 10) Harcken, C. y otros "A general and efficient synthesis of azaindoles and diazaindoles" *Synlett.* **2005**, *20*, 3121; 10) Wei, Y. y otros "Palladium-

Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of N-Aryl Imines: Indole Synthesis from Anilines and Ketones" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9098; 11) Kaila, N. y otros "Diazine Indole Acetic Acids as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Antagonists of Chemoattractant Receptor Homologous Molecule Expressed on Th2 Cells (CRTH2) for the Treatment of Allergic Inflammatory Diseases" *J. Med. Chem*. **2012**, *55*, 5088; 12) Carpita, A. y otros "Microwave-assisted synthesis of indole- and azaindole-derivatives in water via cycloisomerization of 2-alkynylanilines and alkynylpyridinamines promoted by amines or catalytic amounts of neutral or basic salts" *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 7169.

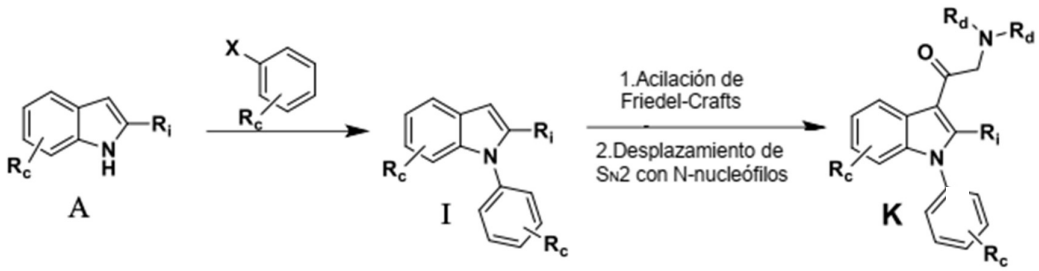
Las vías sintéticas ilustrativas para la preparación de compuestos de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) o los compuestos de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc) de la invención se muestran en los Esquemas I a III más adelante. Como entenderá el experto, los diastereómeros pueden separarse de la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna.

Esquema I



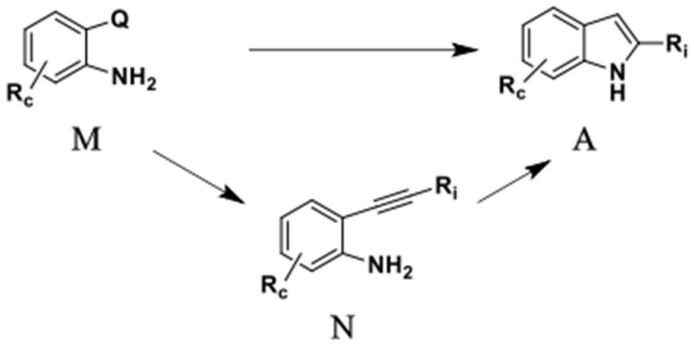
Una arilación, catalizada con cobre, de un indol sustituido de tipo **A** con halobencenos sustituidos produce el producto intermedio **B** (Esquema I).[1,2] Adicionalmente, la sustitución nucleofílica-aromática de bencenos pobres en electrones con indol **A** produce el producto **B**.[3] Una acilación de Friedel-Crafts con un cloruro de acilo o cloruro de cloro acetilo, junto con un ácido de Lewis basado en aluminio y/o piridina proporciona compuestos **Δ**.[4,5] En el producto intermedio **Δ** el cloruro se desplaza fácilmente con una variedad de O[6] y nucleófilos basados en N[7], seguido en algunos casos por otras modificaciones, para proporcionar los compuestos deseados de tipo **E**.

Esquema II



Cuando los indoles (**A**, Esquema II) se tratan con compuestos arilo y heteroarilo sustituidos en presencia de reactivos de cobre (I), producen productos intermedios **I**.[8] Los productos intermedios como **I** pueden modificarse adicionalmente mediante procesos análogos a los descritos anteriormente (Esquema 1) para producir compuestos de tipo **K**.

Esquema III

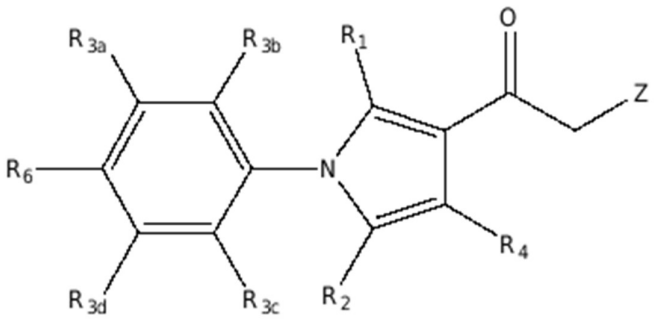


Los indoles sustituidos de tipo **A** (Esquema III) se preparan mediante una síntesis de indoles de Larock a partir de alquinos sustituidos y anilinas halogenadas de tipo **M**.[9,10] Los compuestos de tipo **A** también se preparan directamente a partir de compuestos de tipo **M** mediante un tratamiento con cetonas, sales de cobre (II) y sales de paladio (II).[10] Alternativamente, los compuestos de tipo **A** también se preparan por etapas a partir de compuestos de tipo **M** a través de acoplamientos de Sonogoshira con alquinos terminales para producir compuestos de tipo **N**,[11,12] que después forman ciclos mediante un tratamiento con una base para producir los compuestos de tipo **A**.[12]

Compuestos de la Fórmula (III)

En algunas modalidades, la presente invención abarca compuestos de (III) o sales, solvatos, clatratos o profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas de estos, sus métodos de uso en el tratamiento de afecciones asociadas con una disfunción en la proteostasis, métodos para aumentar la actividad del proteosoma y métodos para el tratamiento de un cáncer o un tumor.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (III):



(III);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido y halo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, halo y CN;

R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo;

R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, halo y CN; y

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_4 y R_6 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, $Si(R_c)_3$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido y halo. En aspectos adicionales, R_1 es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido. Aun en otras modalidades, R_1 es metilo o etilo. Aun en otros aspectos, R_1 es metilo.

En modalidades determinadas, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde al menos dos de $R_{3a,}$ R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son hidrógeno. Aun en aspectos adicionales, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno. Aun en otros aspectos, R_{3a} y R_{3d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo y R_{3b} y R_{3c} son cada uno hidrógeno.

Aun en aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido y halo, al menos dos de $R_{3a,}$ R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son hidrógeno.

La invención abarca, además, compuestos que tienen la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en CN y halo. En determinados aspectos, R_6 es CN. En determinados aspectos adicionales, R_6 es halo. Aun en aspectos adicionales, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno y R_6 es CN. Aun en aspectos adicionales, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno y R_6 es halo. Aun en otros aspectos, R_{3a} y R_{3d} se

seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo; R_{3b} y R_{3c} son cada uno hidrógeno; y R_6 es CN. En aspectos adicionales, R_{3a} y R_{3d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo; R_{3b} y R_{3c} son cada uno hidrógeno; y R_6 es halo.

En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido y cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido.

Aun en aspectos adicionales, R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido y alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido.

En otros aspectos, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo, opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_{c1}, $NR_{d1}R_{d1}$, $C(O)OR_{e1}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e1}$, $C(O)C(O)R_{e1}$, $C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$, $N(R_{d1})(COOR_{e1})$, $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$, $S(O)_nR_{e1}$, $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $OC(O)OR_{e1}$, $(C=NR_{d1})R_{e1}$, $OC(O)R_{e1}$, tri(alquil C_1-C_4)sililo, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

en donde cada R_{c1} y R_{e1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

en donde cada R_{d1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido,

arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_{d1} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2; o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

En otros aspectos, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_{c1}, $NR_{d1}R_{d1}$, $C(O)OR_{e1}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e1}$, $C(O)C(O)R_{e1}$, $C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$, $N(R_{d1})(COOR_{e1})$, $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$, $S(O)_nR_{e1}$, $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $OC(O)OR_{e1}$, $(C=NR_{d1})R_{e1}$, $OC(O)R_{e1}$, tri(alquil C_1-C_4)sililo, heterocíclico de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 4 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo C_3-C_{12}, el cicloalquenilo C_3-C_{12}, el arilo, el heterocíclico de 4 a 12 miembros y el heteroarilo de 4 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R';

cada R_{c1} y R_{e1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, heterocíclico de 4 a 12 miembros, arilo y heteroarilo de 4 a 12 miembros; en donde el alquilo C_1-C_{10}, el alquenilo C_2-C_{10} y el alquinilo C_2-C_{10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R" y el cicloalquilo C_3-C_{12}, el cicloalquenilo C_3-C_{12}, el heterocíclico de 4 a 12 miembros, el arilo y el heteroarilo de 4 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R'; y

cada R_{d1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, heterocíclico de 4 a 12 miembros, arilo y heteroarilo de 4 a 12 miembros; o dos grupos geminales R_{d1} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros o un heteroarilo de 4 a 12 miembros; en donde el alquilo C_1-C_{10}, el alquenilo C_2-C_{10}, el alquinilo C_2-C_{10} y el alcoxi C_1-C_{10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R"; y el cicloalquilo C_3-C_{12}, el cicloalquenilo C_3-C_{12}, el heterocíclico de 4 a 12 miembros, el arilo y el heteroarilo de 4 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R'; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

en donde cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, CN, halo y oxo; y
en donde cada R" se selecciona del grupo que consiste CN y halo.
Aun en aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, halo, OR_{c1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo,
en donde R_{e1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; en determinados aspectos, R_{e1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, heterocíclico de 4 a 12 miembros, arilo y heteroarilo de 4 a 12 miembros; en donde el alquilo C_1-C_{10}, el alquenilo C_2-C_{10} y el alquinilo C_2-C_{10} están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R" y el cicloalquilo C_3-C_{12}, el cicloalquenilo C_3-C_{12}, el heterocíclico de 4 a 12 miembros, el arilo y el heteroarilo de 4 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R'; y en donde R' y R" son cada uno como se definió anteriormente.
Aun en un aspecto adicional, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, halo, OR_{c1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo de 4 a 12 miembros, arilo, heterocíclico de 4 a 12 miembros, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo, en donde el cicloalquilo C_3-C_{12}, el cicloalquienilo C_3-C_{12}, el heteroarilo de 4 a 12 miembros, el arilo y el de 4 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R'; y en donde R_{c1} y R_{e1} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R"; y en donde R' y R" son cada uno como se definió anteriormente.

En otro aspecto, R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en los siguientes:

Halo;

SH;

S-alquilo C_1-C_4;

$S(O)_2H$;

$S(O)_2$-alquilo C_1-C_4;

cicloalquilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más R';

heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R' (por ejemplo, heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de oxígeno en un anillo, opcionalmente sustituido con uno o más R'; ejemplos más específicos incluyen tetrahidropiranilo, opcionalmente sustituido con uno o más R'; oxetanilo, opcionalmente sustituido con uno o más R'; y furanilo, opcionalmente sustituido con uno o más R';

CN;

OH;

O-alquilo C_1-C_4, en donde el alquilo C_1-C_4 se sustituye opcionalmente con uno o más R";

NH_2;

heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R' (por ejemplo, heteroarilo de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en un anillo, opcionalmente sustituido por uno o más R'; ejemplos más específicos incluyen imidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R'; pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R'; y tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R'); y

tri(alquil C_1-C_4)sililo;

en donde R' y R" son cada uno como se definió anteriormente.

Aun en un aspecto adicional, R_2 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo;

en donde R_{e1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido,

alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y n es como se definió anteriormente.

En otro aspecto, R_2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo de 4 a 12 miembros, heterocíclico de 4 a 12 miembros, arilo, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo; en donde el alquilo C_1-C_{10}, el alquenilo C_2-C_{10} y el alquinilo C_2-C_{10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R" y en donde el heteroarilo de 4 a 12 miembros, el arilo y el heterocíclico de 4 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R'; y en donde R_{e1} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R"; y en donde R' y R" son cada uno como se definió anteriormente.

En modalidades adicionales, R_2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12}, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más R".

Aun en aspectos adicionales, R_2 es un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Aun en otros aspectos, R_2 es un cicloalquilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo;

en donde R_{e1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y n es como se definió anteriormente.

En otro aspecto, R_2 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo de 4 a 12 miembros, heterocíclico de 4 a 12 miembros, arilo, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo; en donde el alquilo C_1-C_{10}, el alquenilo C_2-C_{10} y el alquinilo C_2-C_{10} están cada uno opcionalmente

sustituidos con uno o más R" y en donde el heteroarilo de 4 a 12 miembros, el arilo y el heterocíclico de 4 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R'; y en donde R_{e1} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R"; y en donde R' y R" son cada uno como se definió anteriormente.

En modalidades adicionales, R_2 es cicloalquilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más R".

En aspectos adicionales, R^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En aspectos adicionales, R^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y tiazolilo opcionalmente sustituido. Aun en aspectos adicionales, R^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y tiazolilo sustituidos, en donde el fenilo y tiazolilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R'.

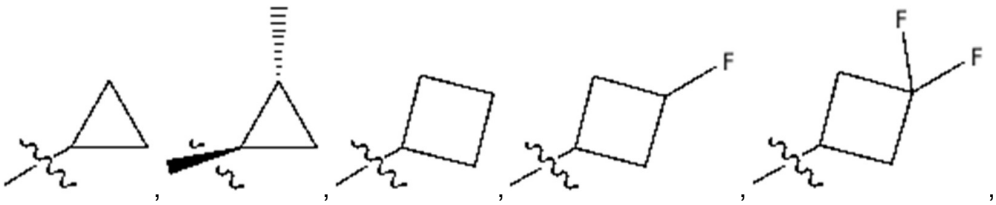
Aun en otras modalidades, R_2 es haloalquilo C_1-C_6, halo o CN.

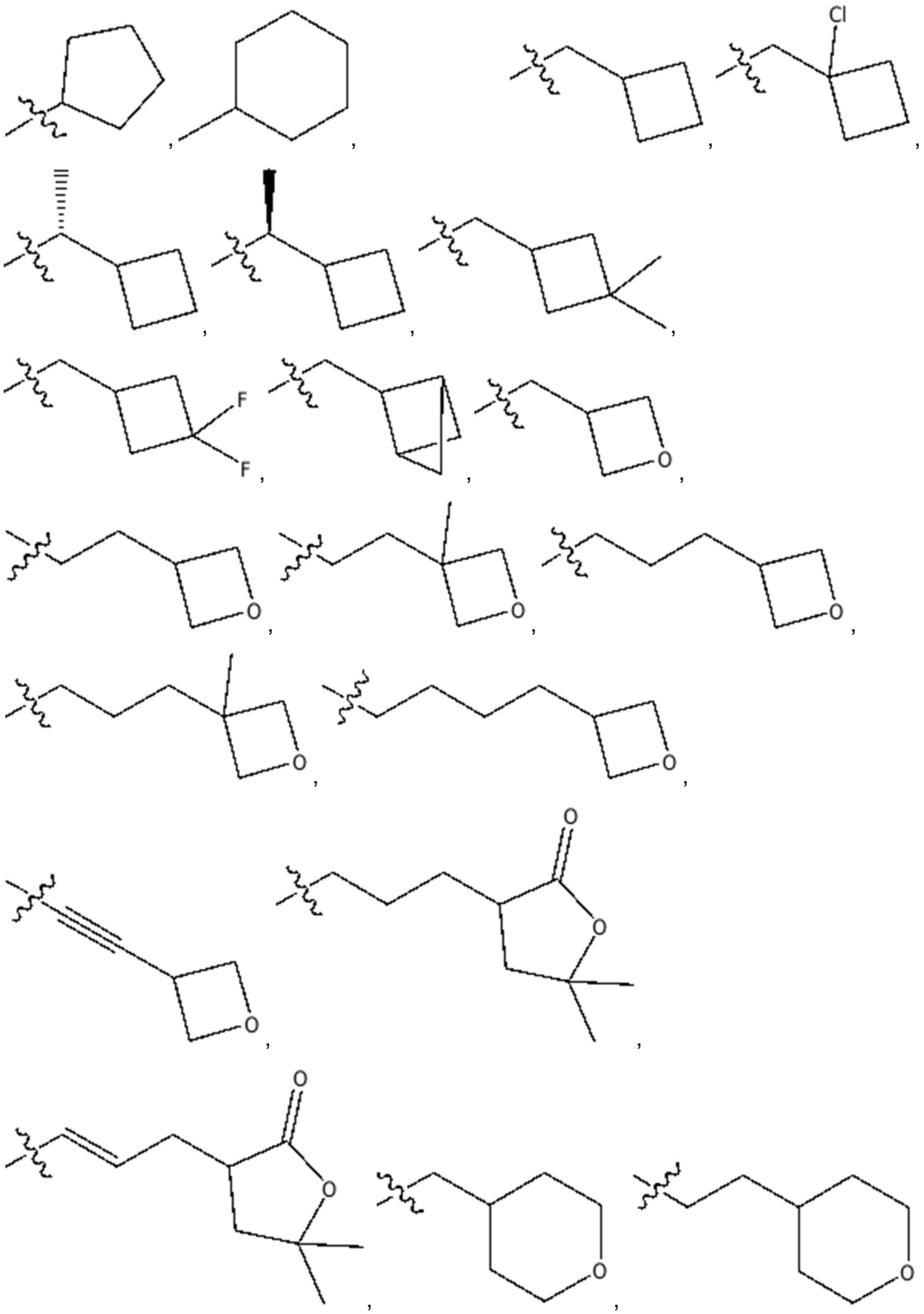
En otros aspectos, R_1 es metilo y R_2 es alquilo C_1-C_6. En determinados aspectos, R_1 es metilo y R_2 es metilo.

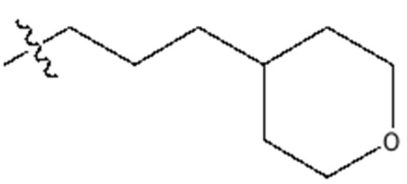
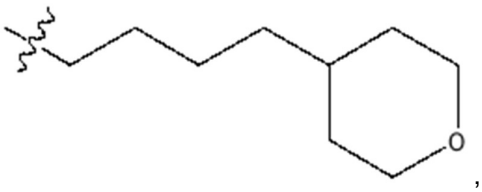
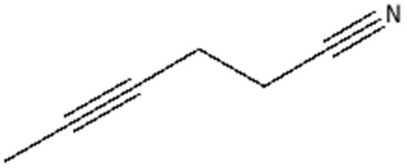
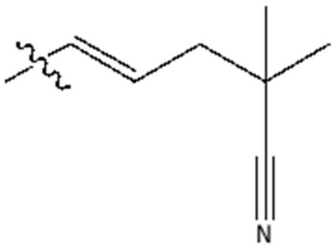
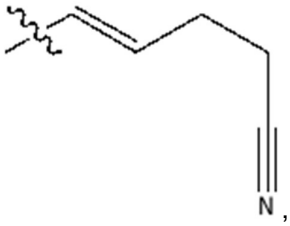
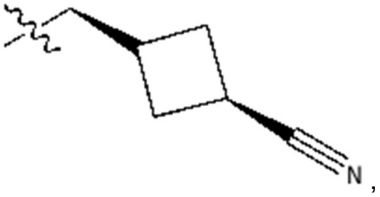
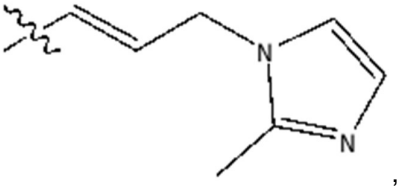
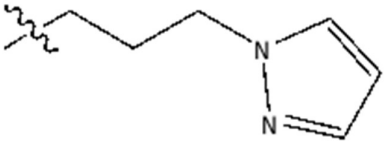
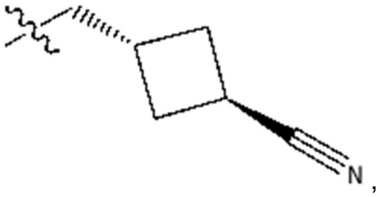
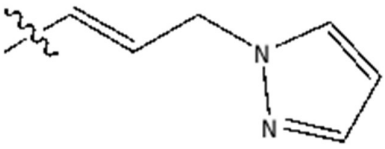
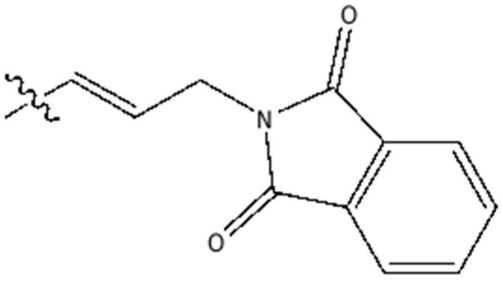
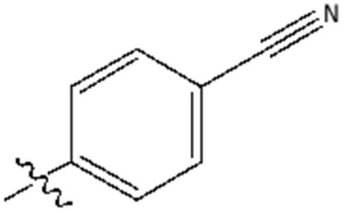
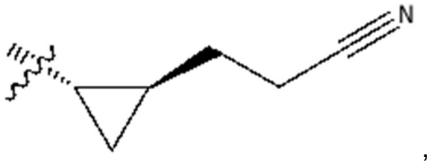
Aun en aspectos adicionales, R_1 es metilo y R_2 es un haloalquilo C_1-C_6, halo o CN.

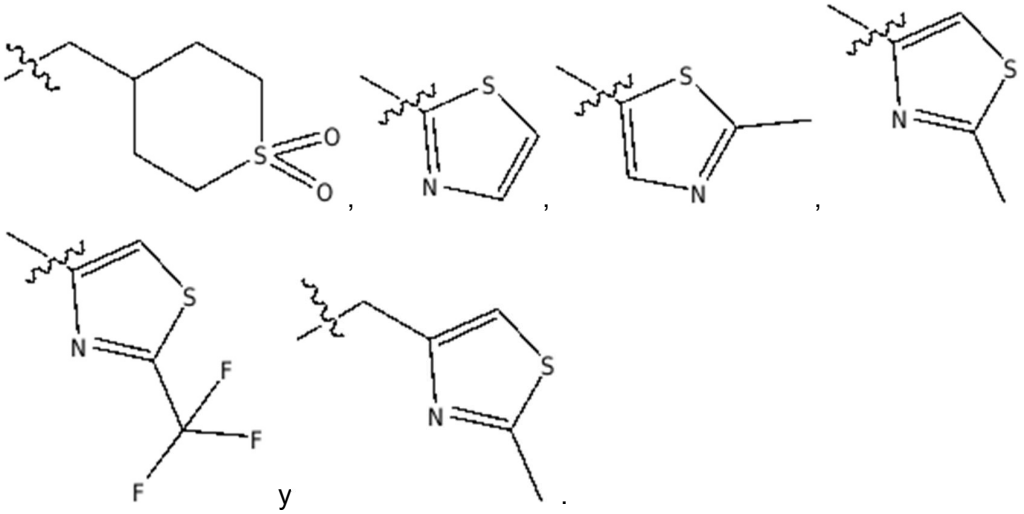
En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde los sustituyentes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c},R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, halo, OR_c, CN, $S(O)_nR_c$, $Si(R_c)_3$, heterociclilo y heteroarilo.

En modalidades determinadas, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, -CN, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH=CHCH_2NH_2$, $–CH=CHCH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OCH_2CH_2CN$,




Cl
F
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O



En modalidades determinadas, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, halo y CN. Aun en aspectos adicionales, R_4 es hidrógeno. En otros aspectos, R_4 es halo. Aun en aspectos adicionales, R_1 es metilo y R_4 es hidrógeno. Aun en aspectos adicionales, R_1 es metilo y R_4 es halo. En algunas modalidades, R_4 es metilo o etilo. En otros aspectos, R_4 es haloalquilo C_1-C_4. En modalidades adicionales, R4 es CN. En otras modalidades, R_4 es –Cl, -F, -Br, -CN, metilo, etilo, $-CF_3$ o $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$. En otras modalidades, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro y CN.

En determinados aspectos, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido. Aun en un aspecto adicional, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_{c2}, $NR_{d2}R_{d2}$, $C(O)OR_{e2}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e2}$, $C(O)C(O)R_{e2}$, $C(O)NR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}C(O)R_{e2}$, $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$, $N(R_{d2})(COOR_{e2})$, $NR_dC(O)C(O)R_{e2}$, $NR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$, $S(O)_nR_{e2}$, $S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$, $OC(O)OR_{e2}$, $(C=NR_{d2})R_{e2}$, $OC(O)R_e$, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada R_{c2} y R_{e2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido,

alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y

cada R_{d2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

y cada n es independientemente 0, 1 o 2.

Aun en otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$. Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH o OCH_3. En aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OH y haloalquilo. Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido. Aun en aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (III), en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$. Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3,

$C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, CF_3 y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH o OCH_3. En aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OH y haloalquilo. Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros no sustituido.

En otras modalidades, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

Aun en aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$. Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, CF_3 y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH o OCH_3. En aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OH y haloalquilo.

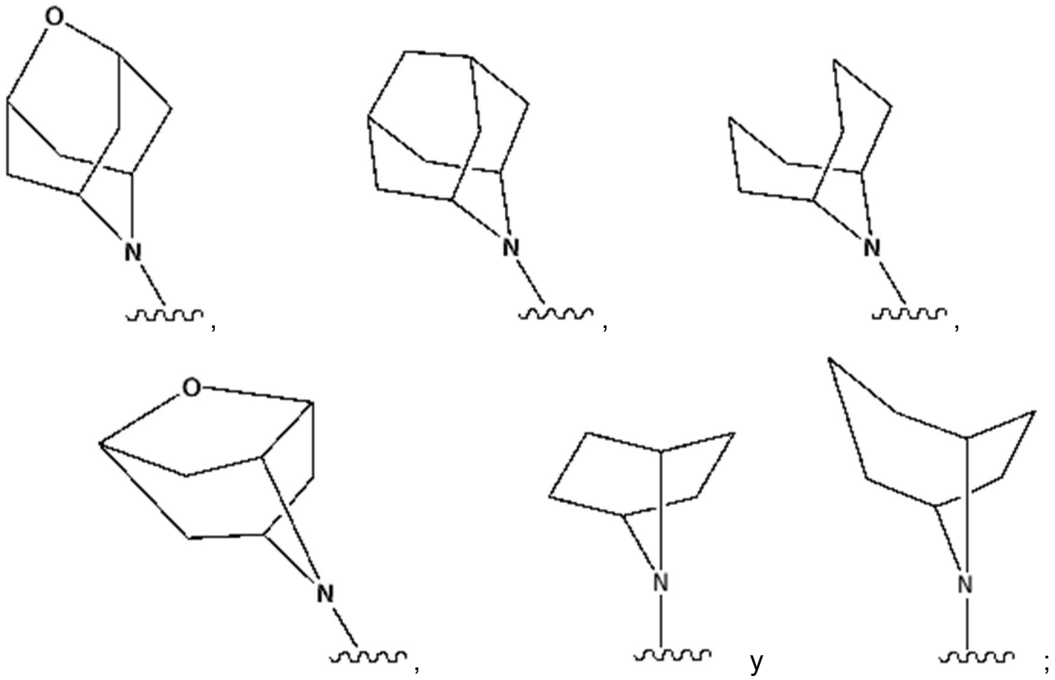
Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros no sustituido.

En otros aspectos, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto Z es un N-heterocíclico puenteado, de 8 miembros opcionalmente sustituido.

En otras modalidades determinadas, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 9 miembros. En otras Z es un heterocíclico puenteado, de 9 miembros, en donde el N-heterocíclico puenteado incluye un átomo de oxígeno en un anillo.

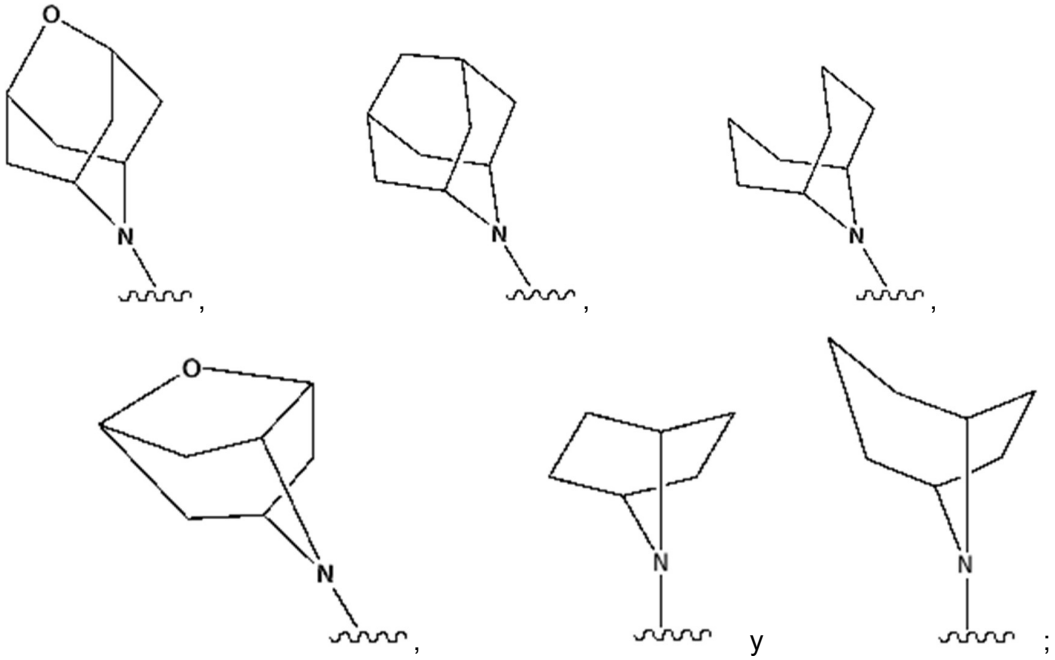
Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 10 miembros. En otros aspectos, Z es un heterocíclico puenteado, de 10 miembros, en donde el N-heterocíclico puenteado incluye un átomo de oxígeno en un anillo.

En determinadas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste en:



cada uno opcionalmente sustituido.

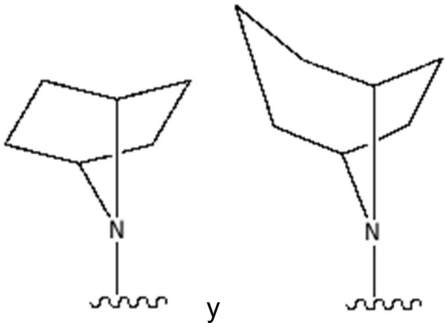
En otros aspectos, Z se selecciona del grupo que consiste en:



opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$. Aun en aspectos adicionales, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3,

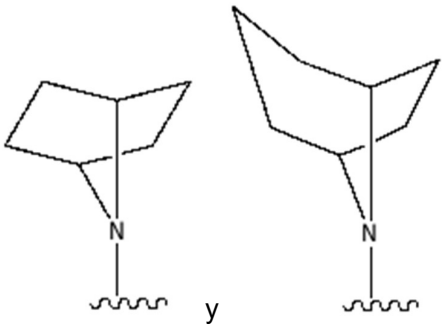
C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3,y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH o OCH. En aspectos adicionales, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente de C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido, OH y haloalquilo.

En determinados aspectos, Z se selecciona del grupo que consiste en:



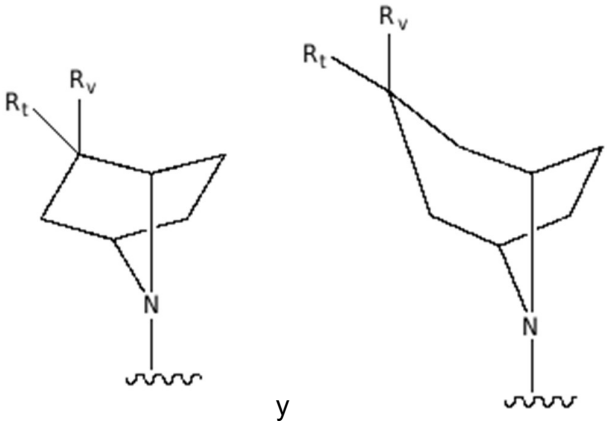
y ; cada uno opcionalmente sustituido.

Aun en aspectos adicionales, Z se selecciona del grupo que consiste en:



y ; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$; en donde R_{c2} y R_{e2} son cada uno como se definió anteriormente. Aun en aspectos adicionales, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3,y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH o OCH. En aspectos adicionales, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente de C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido, OH y haloalquilo.

Aun en modalidades adicionales, Z se selecciona del grupo que consiste en:



;

en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$; en determinados aspectos, R_t es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido; y

cada R_{c2} y R_{e2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido de 4 a 12 miembros.

En algunas modalidades, R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OR_{c2}. En aspectos adicionales, R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH u OCH_3. En aspectos adicionales, R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH u OCH_3; y R_v es hidrógeno. Aun en aspectos adicionales, R_t es OH. Aun en otros aspectos, R_t es OH y R_v es hidrógeno.

En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (III) en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es halo; y R_6 es CN. Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_6 es CN; y R_4 es flúor. En aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es

metilo; R_2 es metilo; R_4 es halo; R_6 es CN y R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno. Aun en aspectos adicionales, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es flúor; R_6 es CN y R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno. En otros aspectos, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros o de 8 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es halo; R_6 es CN y R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno. En otros aspectos, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros o de 8 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es flúor; R_6 es CN y R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno. En determinados aspectos, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es halo; R_6 es CN y R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno. En determinados aspectos, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es flúor; R_6 es CN y R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno.

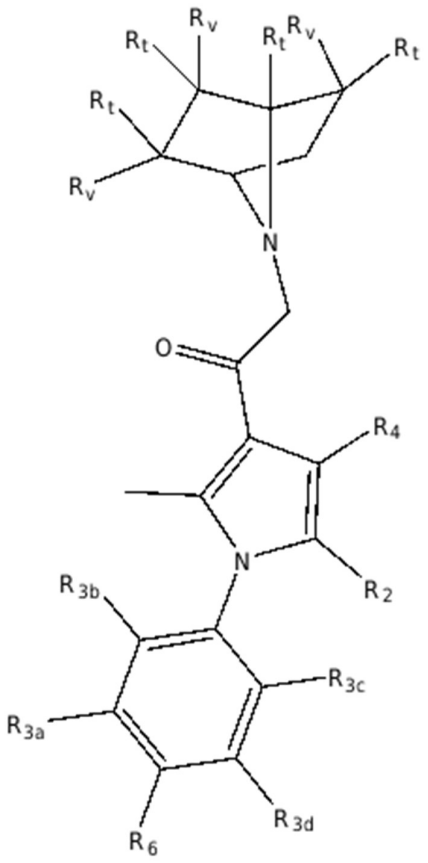
Aun en aspectos adicionales, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es hidrógeno; y R_6 es CN.

En otros aspectos, el compuesto tiene la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_4 es hidrógeno; R_6 es CN; y R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, halo, OR_c, $S(O)_nR_e$, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo. En otros aspectos, Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_4 es hidrógeno; R_6 es CN; y R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, halo, OR_{c1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo de 4 a 12 miembros, arilo heterocíclico de 4 a 12 miembros, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo, en donde el cicloalquilo C_3-C_{12}, el cicloalquenilo C_3-C_{12}, el heteroarilo de 4 a 12 miembros, el arilo y el de 4 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R'; y en donde R_{c1} y R_{e1} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno

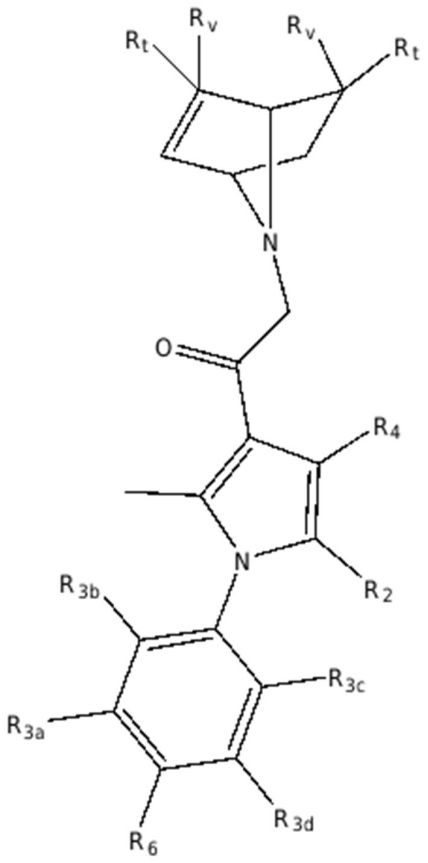
y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R"; y en donde R' y R" son cada uno como se definió anteriormente.

Debe entenderse que las modalidades específicas descritas en la presente pueden tomarse en combinación con otras modalidades específicas delineadas en la presente. Por ejemplo, Z se describe como un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido en modalidades determinadas, R_4 se describe como halo en algunas modalidades y R_1 se describe como metilo en algunas modalidades. Por lo tanto, debe entenderse que la invención abarca específicamente compuestos de la Fórmula (III) o una sal, solvato, clatrato o profármaco de estos farmacéuticamente aceptables, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido, R4 es halo y R_1 es metilo.

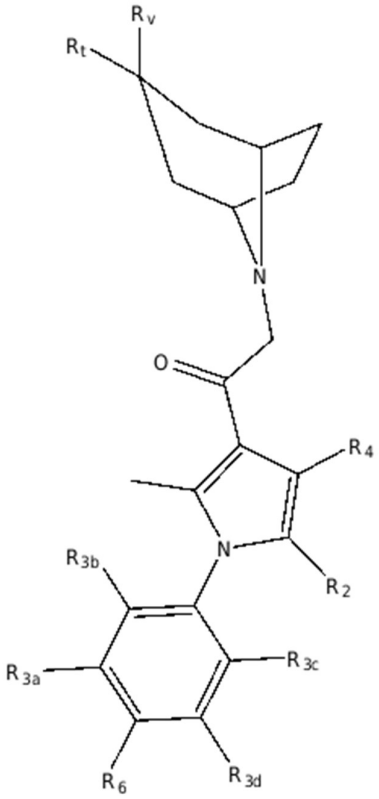
En algunas modalidades, la invención se dirige a un compuesto que tiene la Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId) o Fórmula (IIIe):



(IIIa)

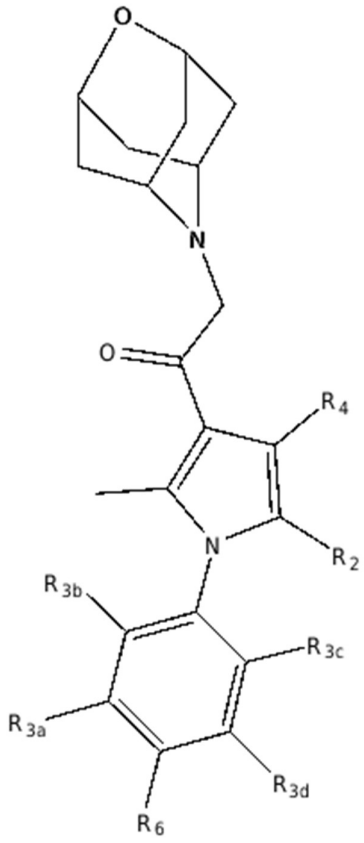


(IIIb)

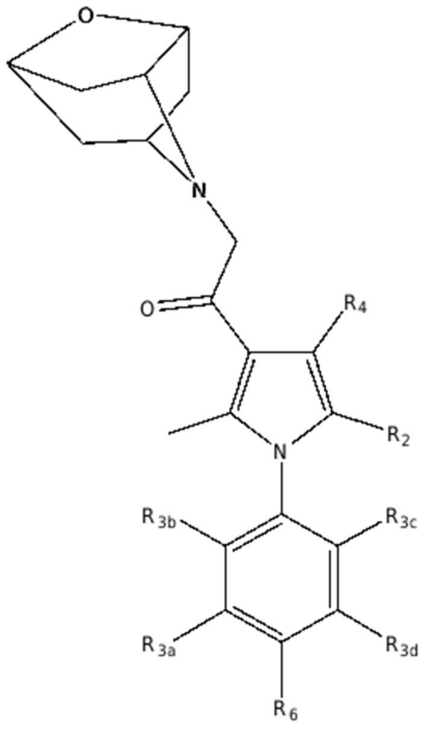


(IIIc)

,



(IIId)



(IIIe);

en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$ o cualquiera de dos R_t juntos forman un heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido; y

cada R_{c2} y R_{e2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, halo y CN;

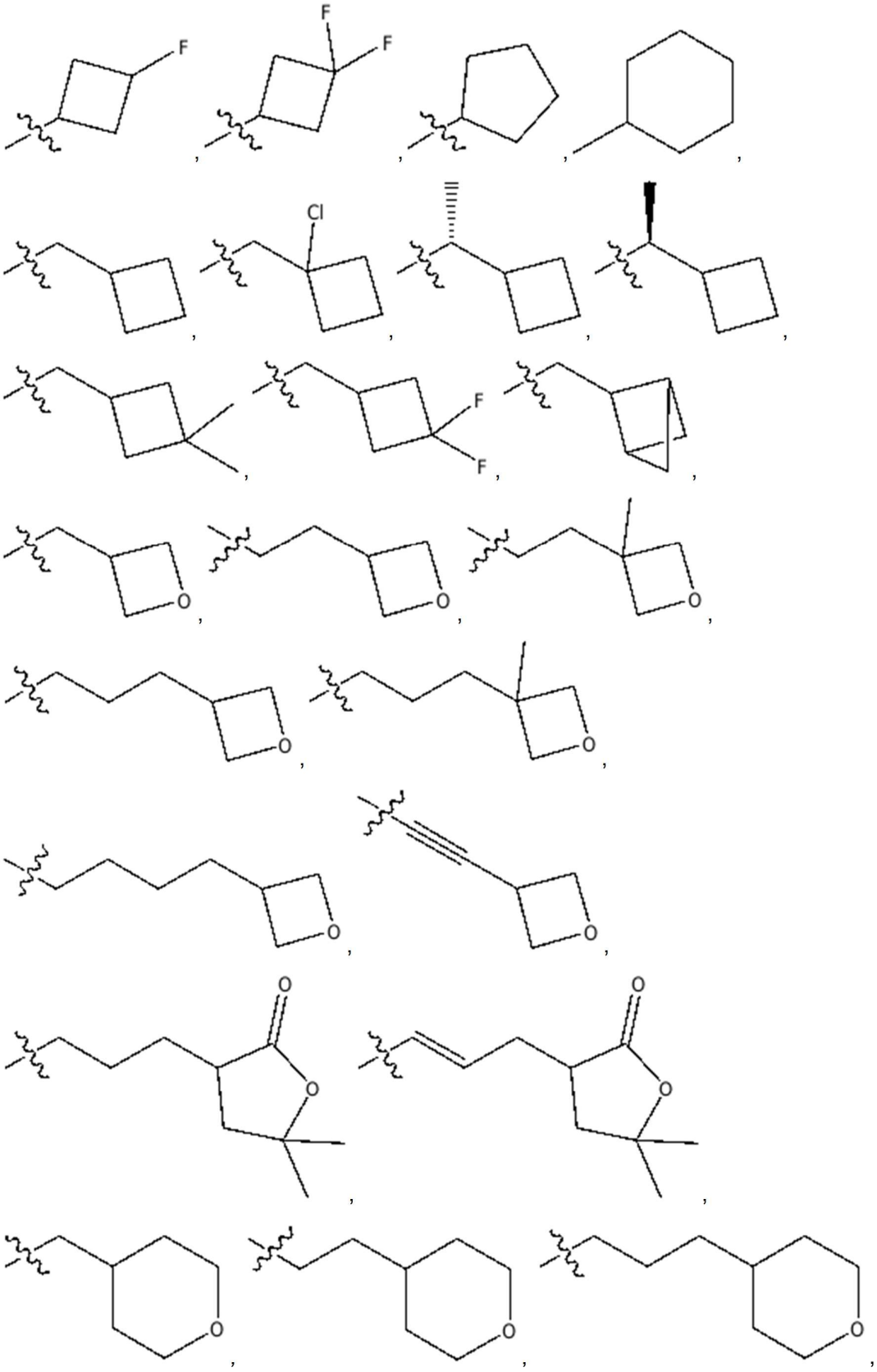
R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno independientemente hidrógeno o flúor;

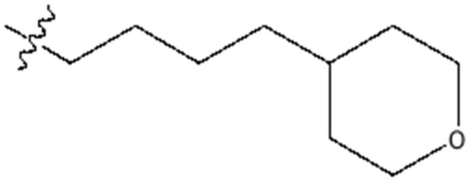
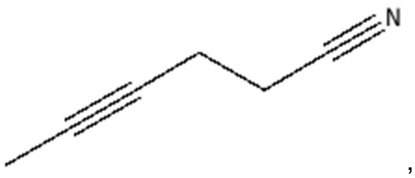
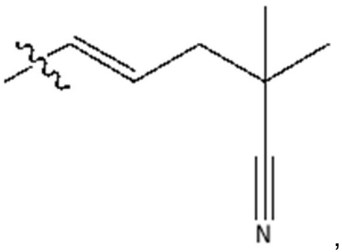
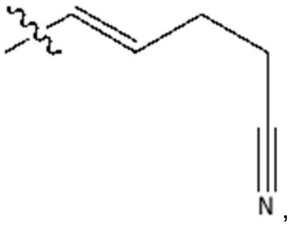
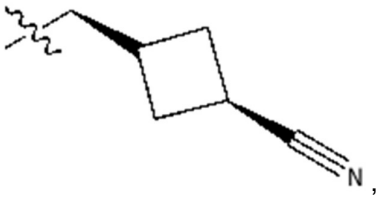
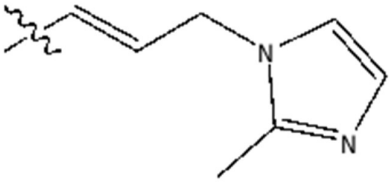
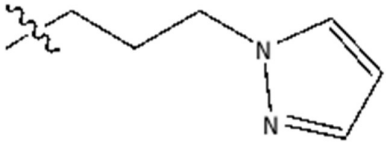
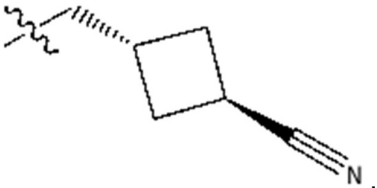
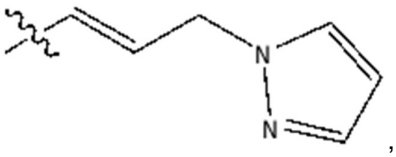
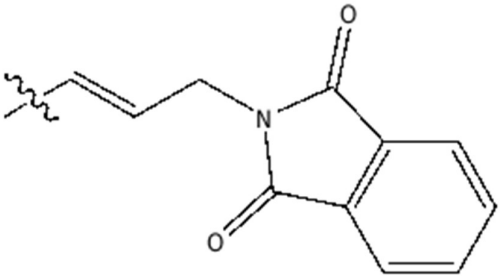
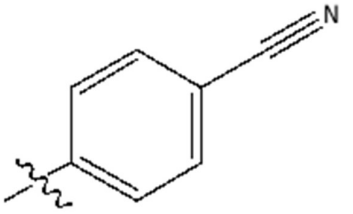
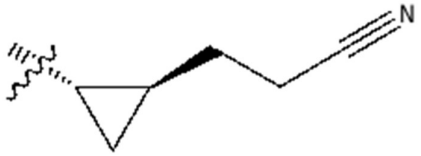
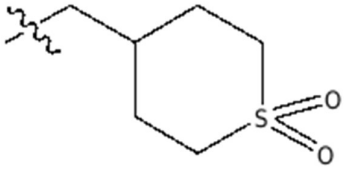
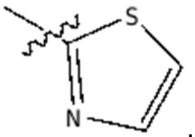
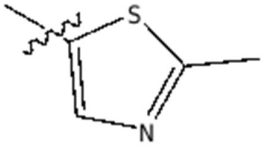
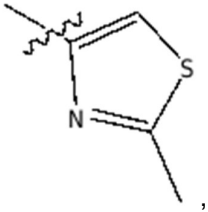
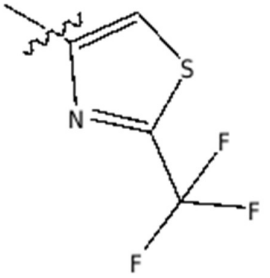
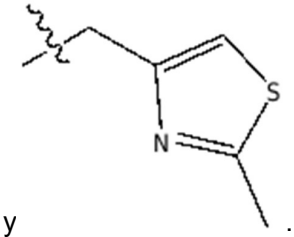
R_4 es –H, –Cl, -F, -Br, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$ o $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$; y

R_6 es CN o Cl.

En algunas modalidades, R_t y R_v se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, -COOH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(CH_3)_3$ y $-C(CF_3)_3$ o cualquiera de dos R_t juntos forman $–CH_2OCH_2–$ o $–CH_2CH_2O–$.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, -CN, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH=CHCH_2NH_2$, $–CH=CHCH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OCH_2CH_2CN$,  ,

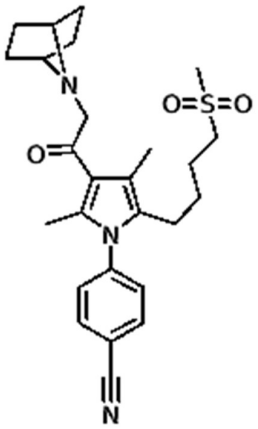
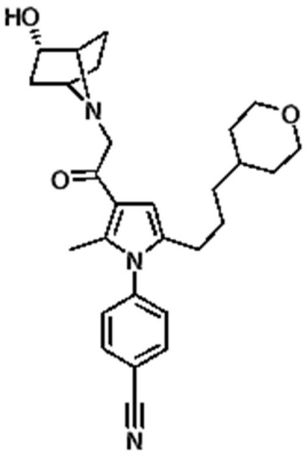
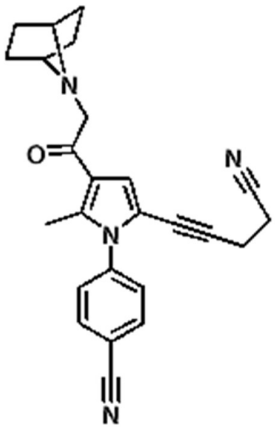
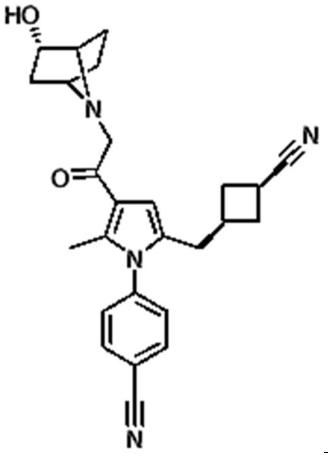
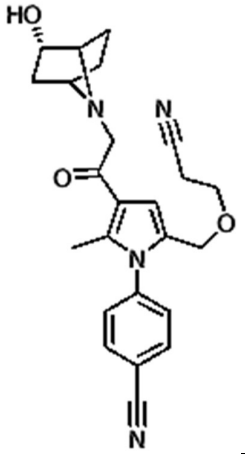
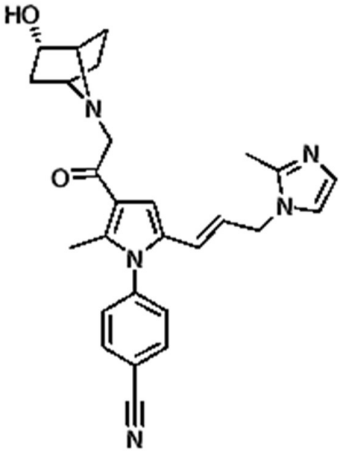

F
F
F
Cl
F
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O

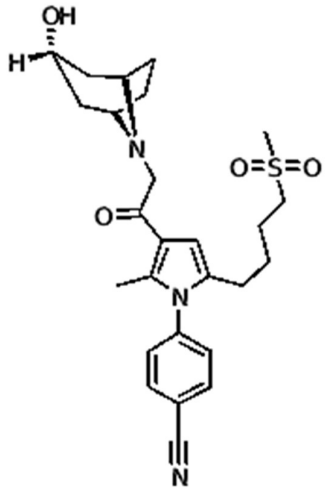
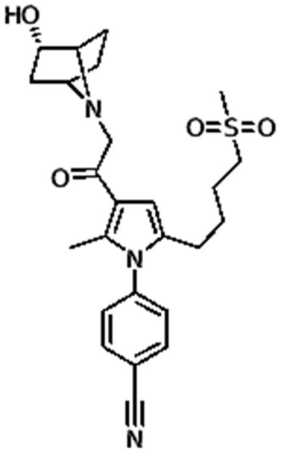
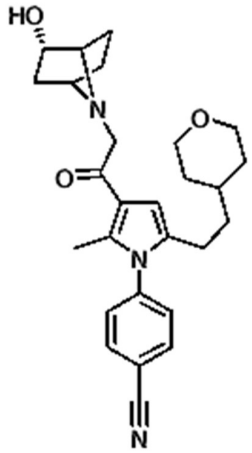
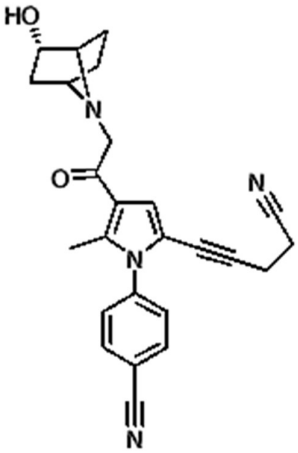
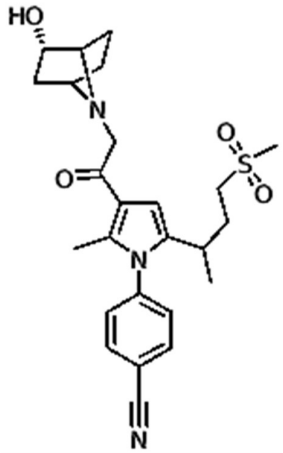
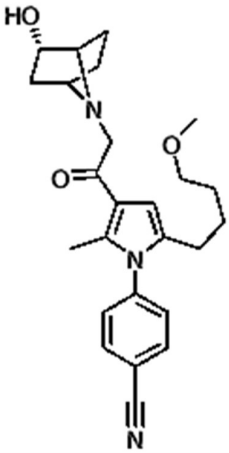



















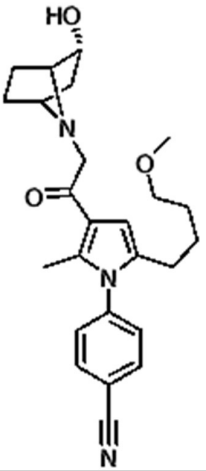
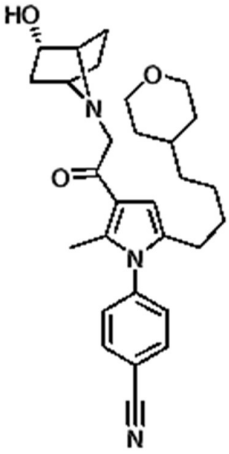
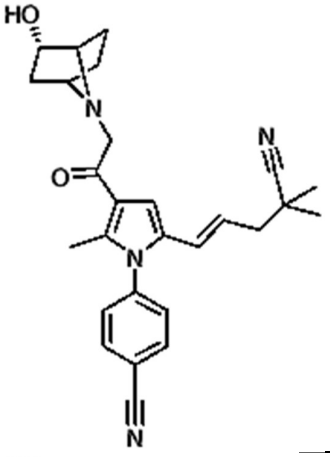
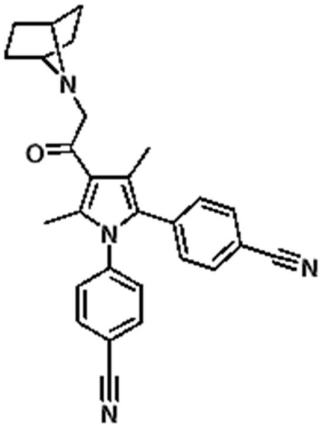
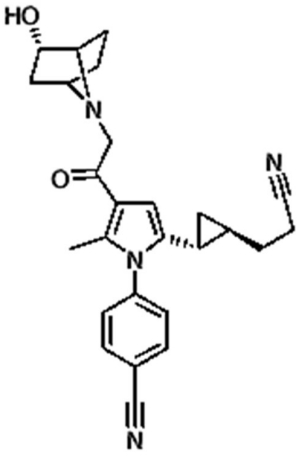
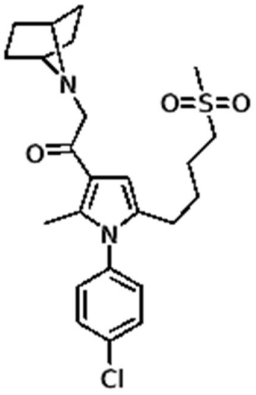
y .

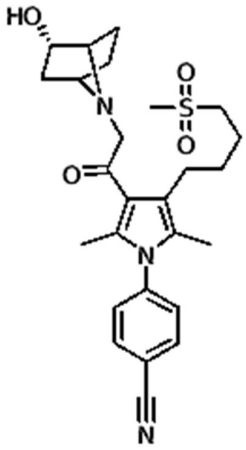
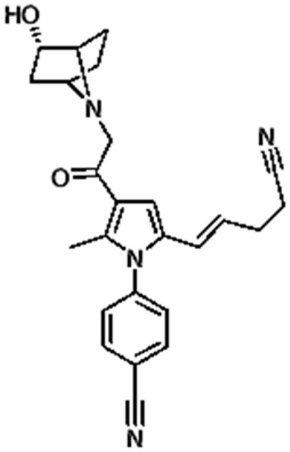
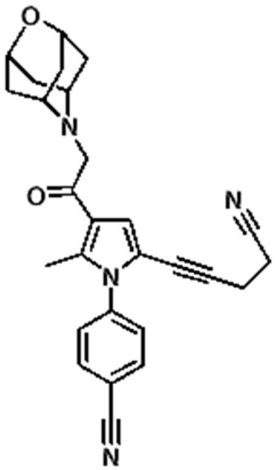
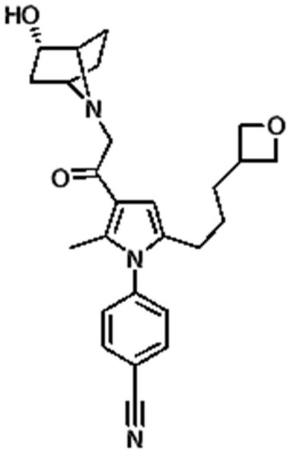
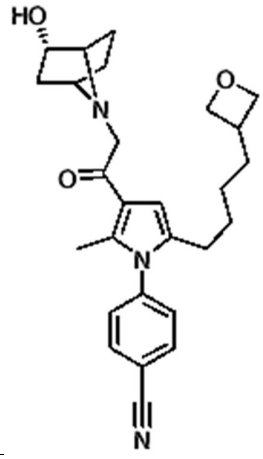
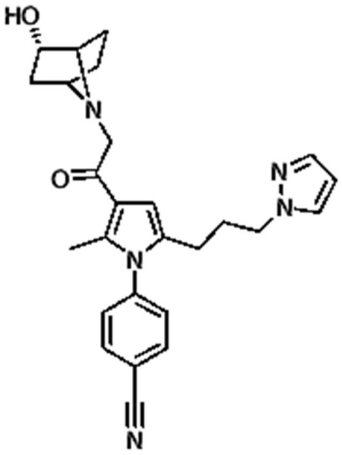
Los ejemplos no limitantes de compuestos de la Fórmula (III) se muestran a continuación en la Tabla 3:

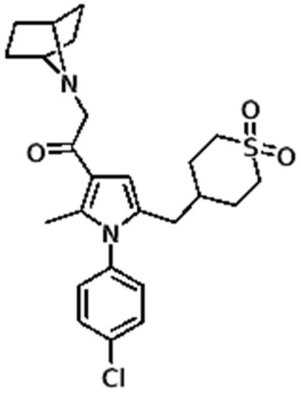
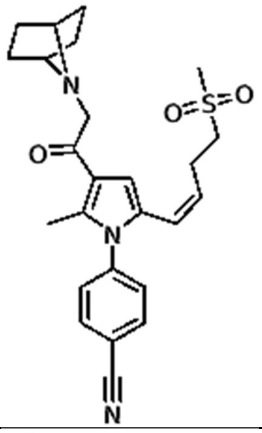
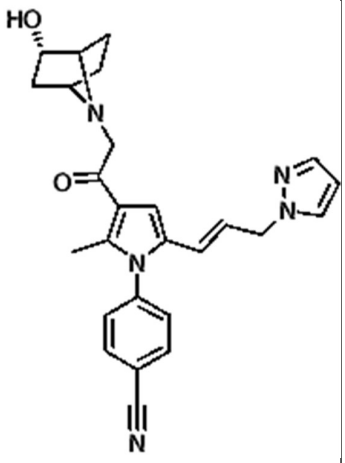
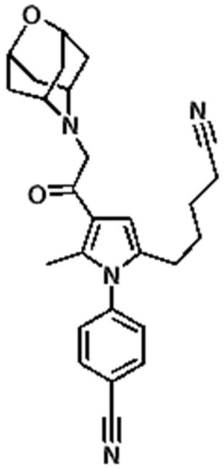
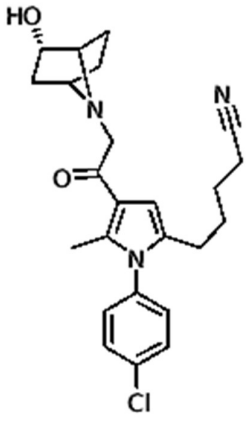
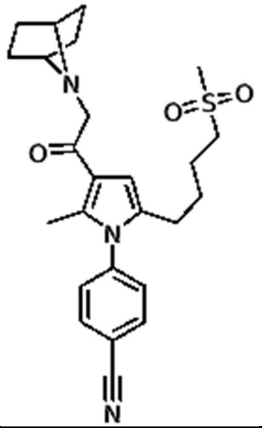
Tabla 3.

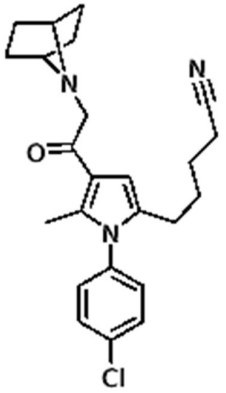
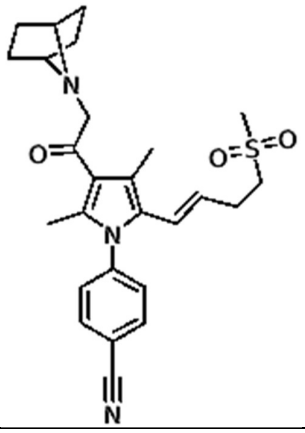
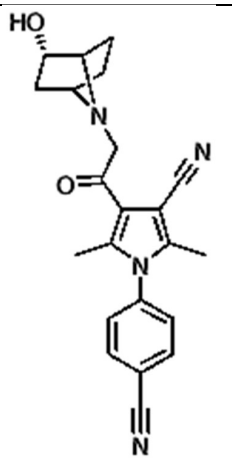
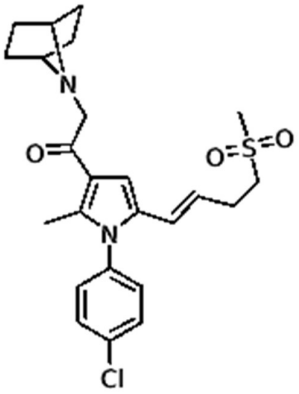
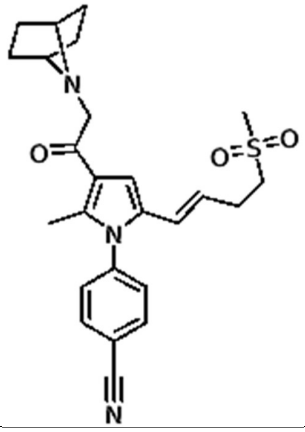
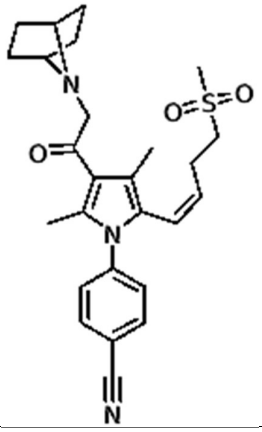
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
1B		2B	
3B		4B	
5B		6B	

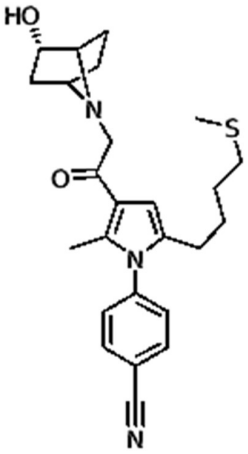
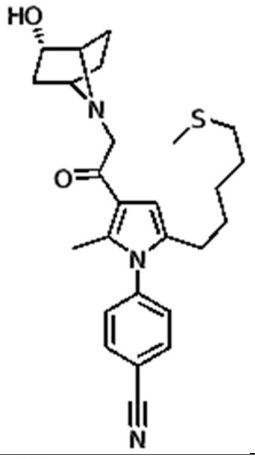
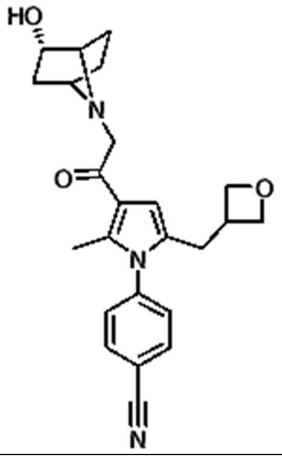
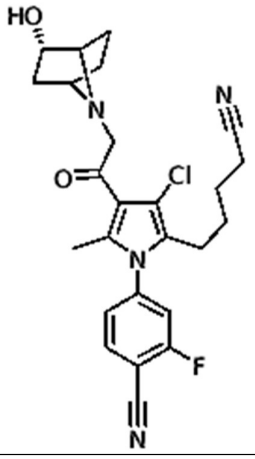
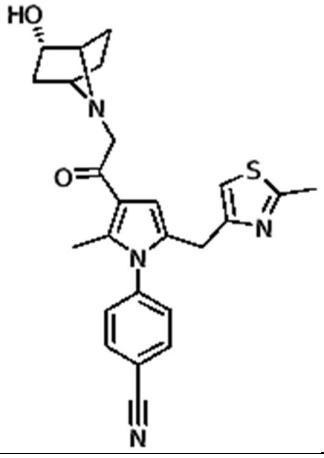
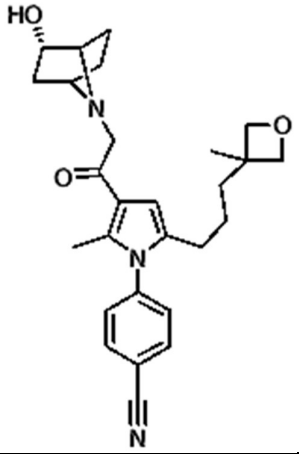
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
7B		8B	
9B		10B	
11B		12B	

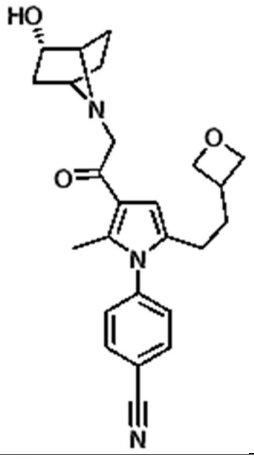
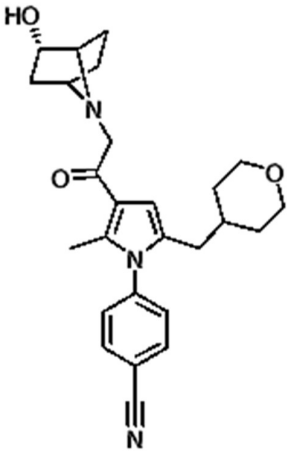
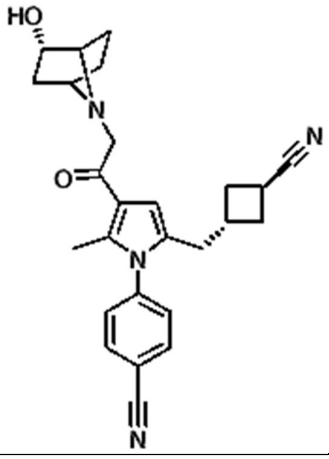
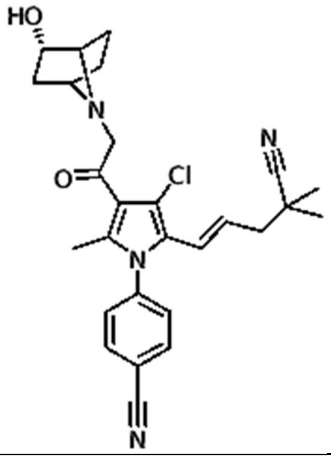
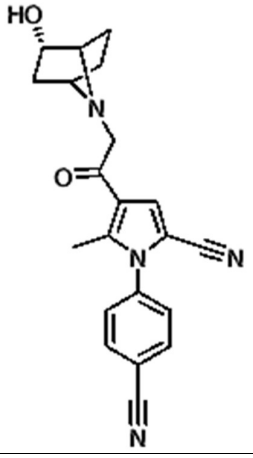
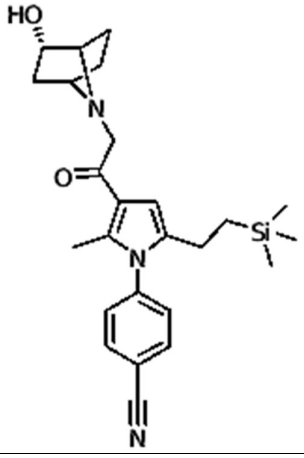
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
13B		14B	
15B		16B	
17B		18B	

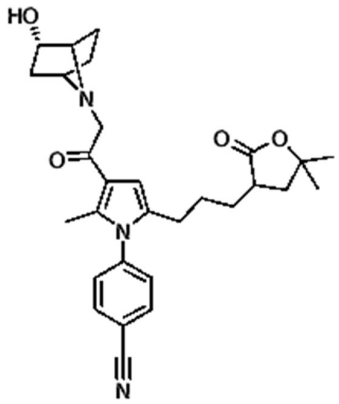
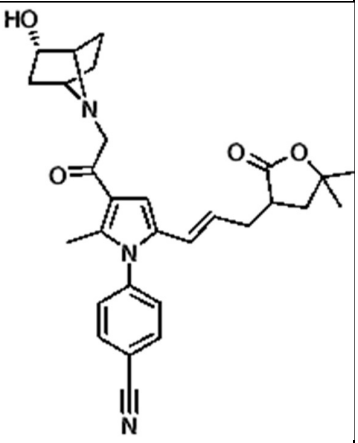
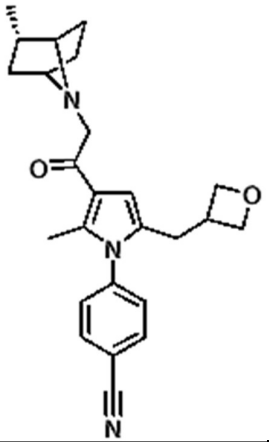
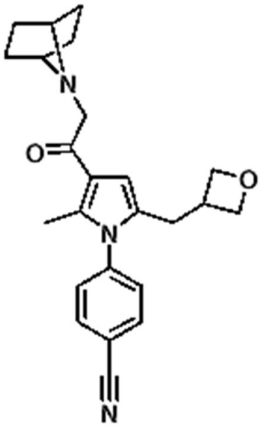
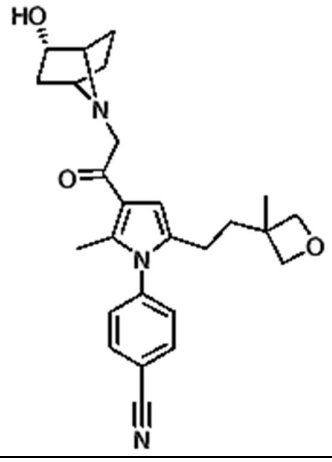
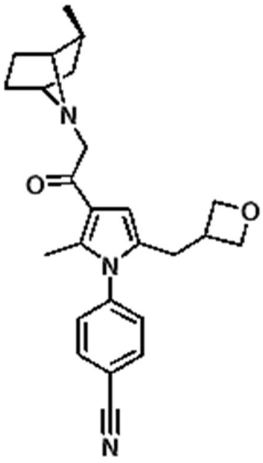
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
19B		20B	
21B		22B	
23B		24B	

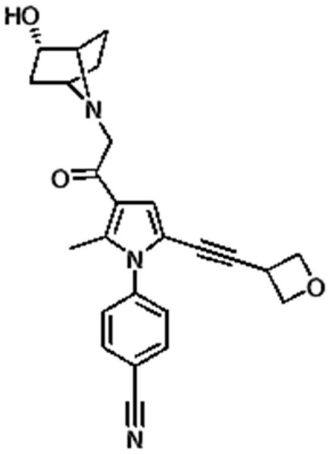
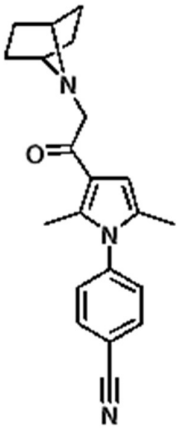
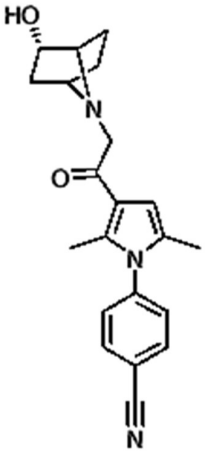
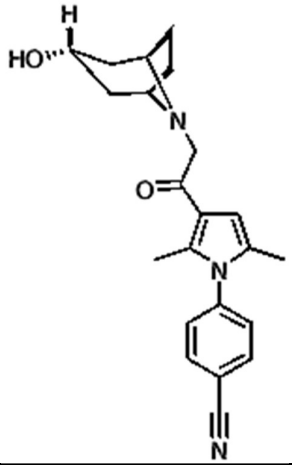
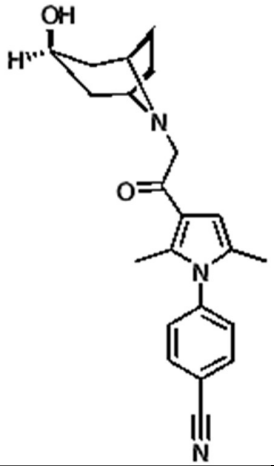
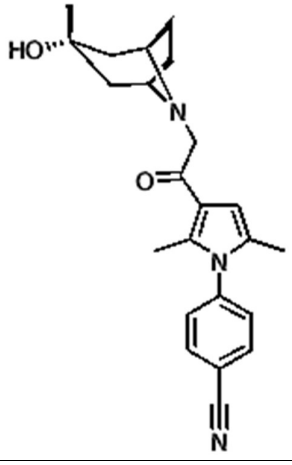
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
25B		26B	
27B		28B	
29B		30B	

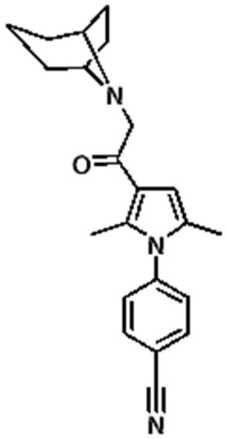
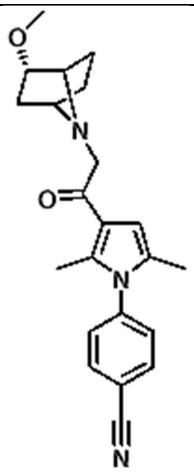
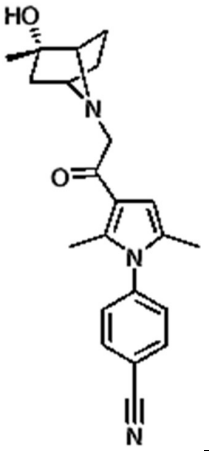
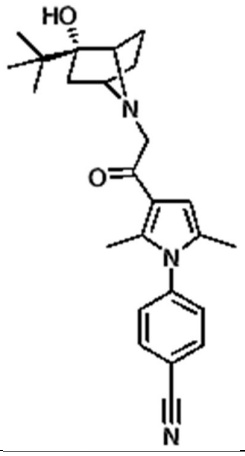
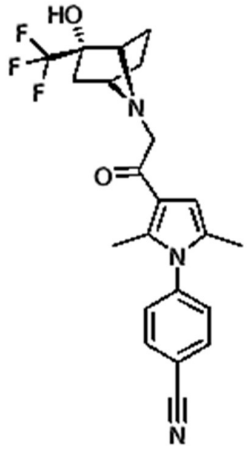
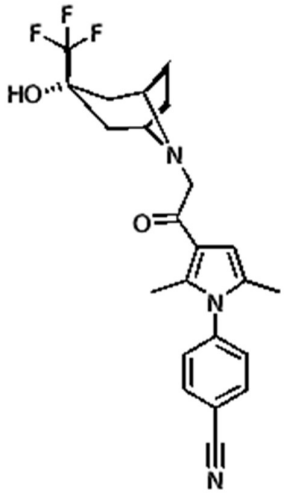
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
31B		32B	
33B		34B	
35B		36B	

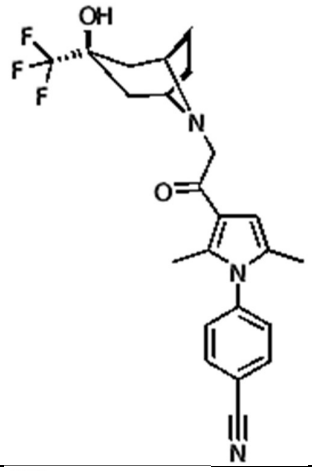
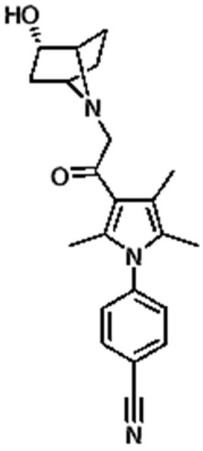
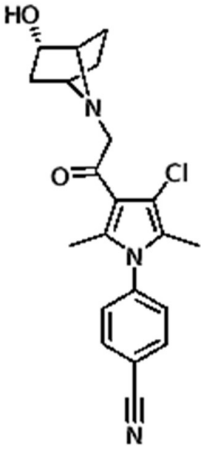
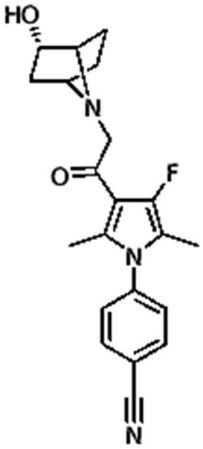
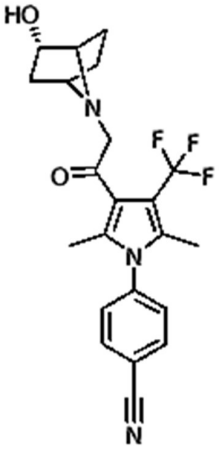
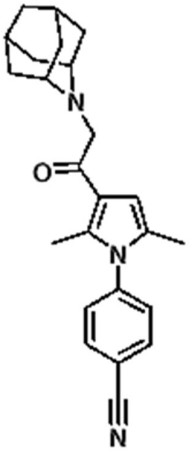
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
37B		38B	
39B		40B	
41B		42B	

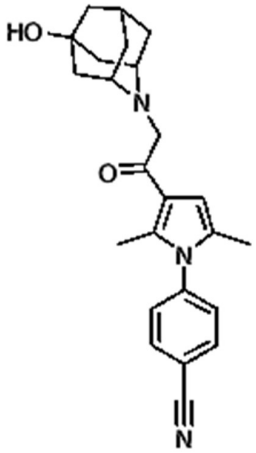
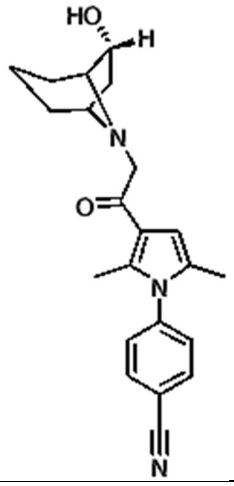
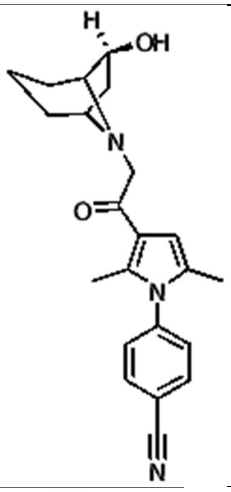
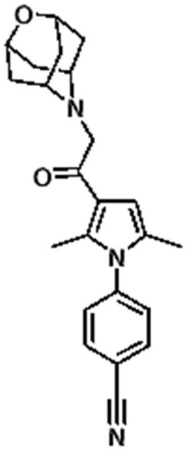
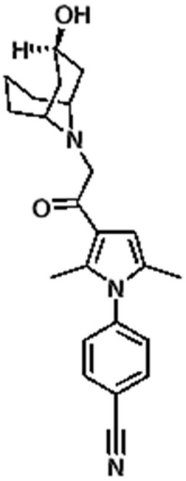
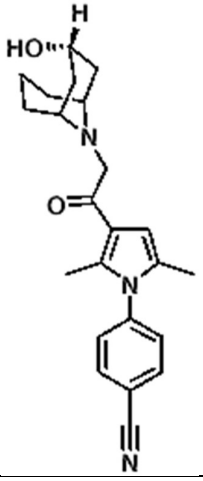
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
43B		44B	
45B		46B	
47B		50B	

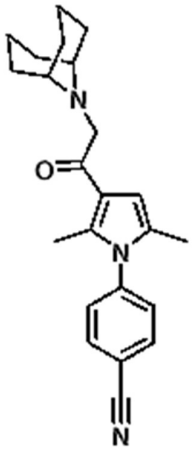
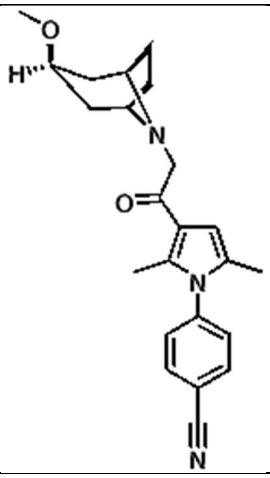
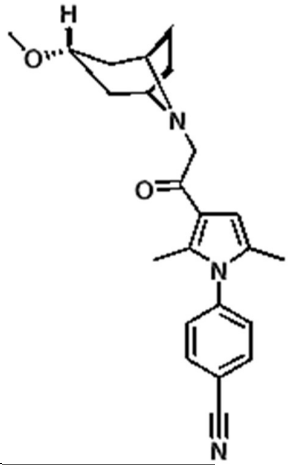
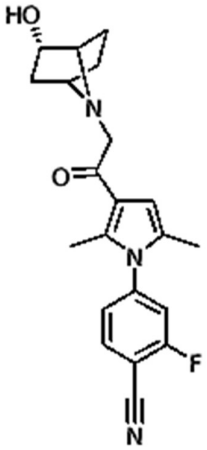
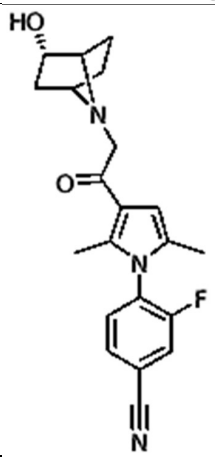
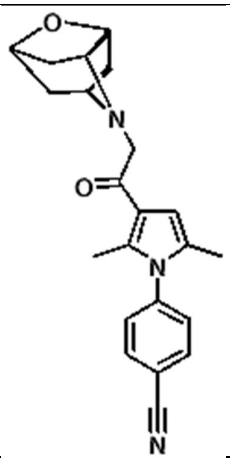
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
51B		52B	
53B		54B	
55B		56B	

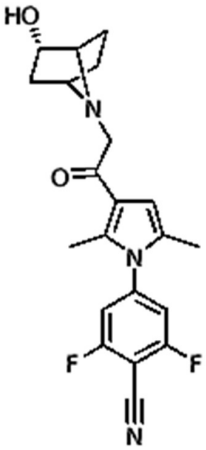
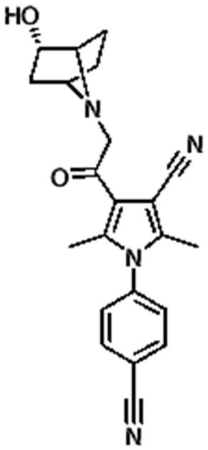
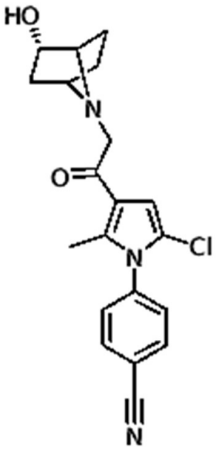
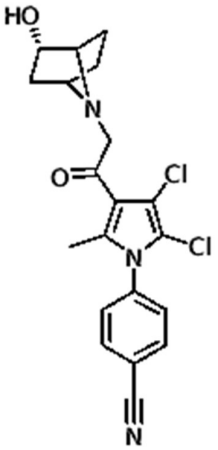
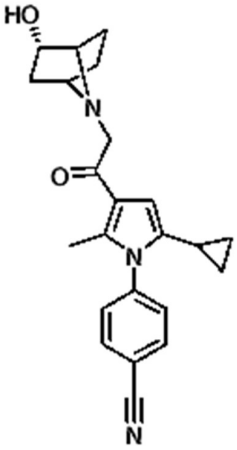
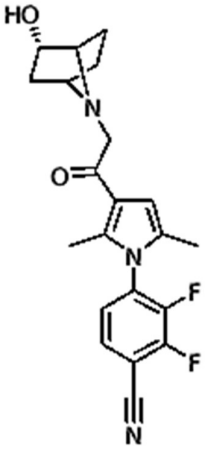
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
57B		63B	
64B		66B	
67B		68B	

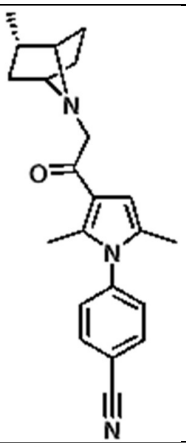
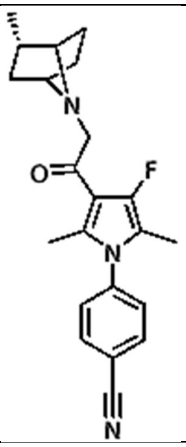
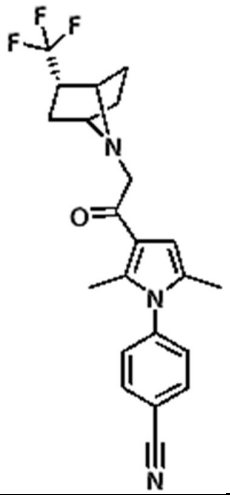
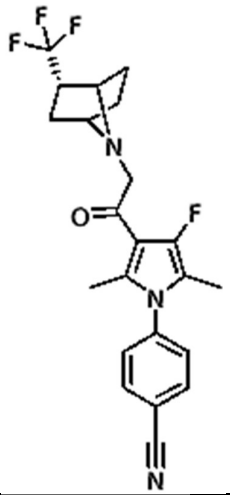
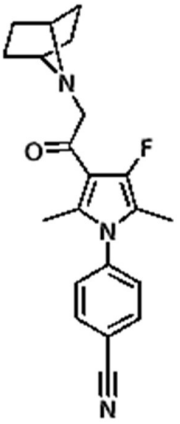
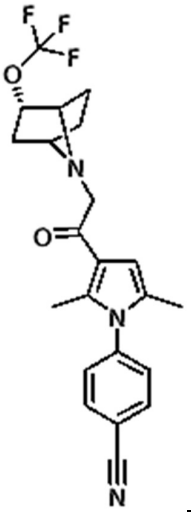
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
69B		70B	
71B		72B	
73B		74B	

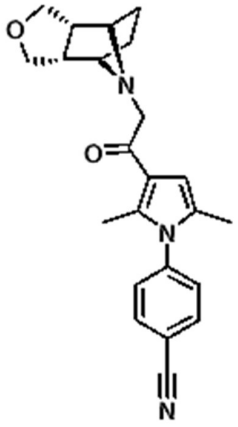
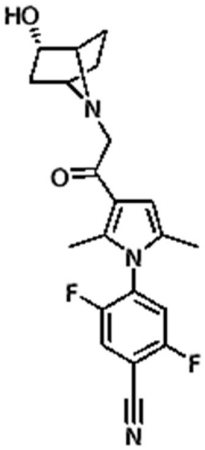
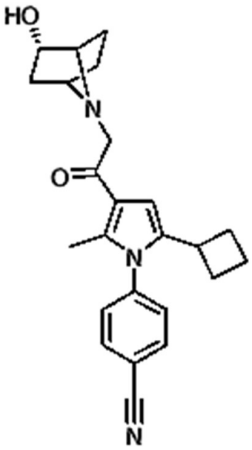
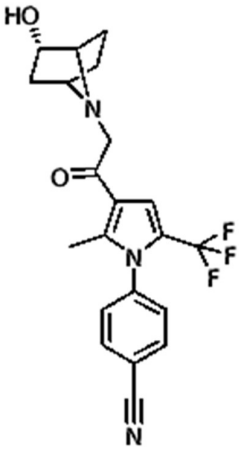
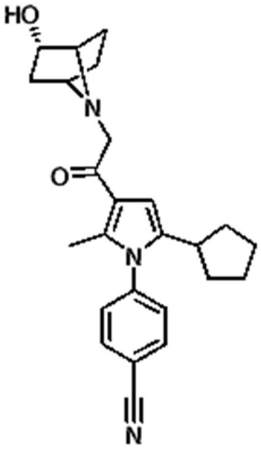
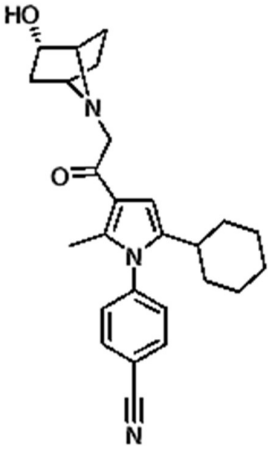
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
75B		76B	
77B		78B	
79B		80B	

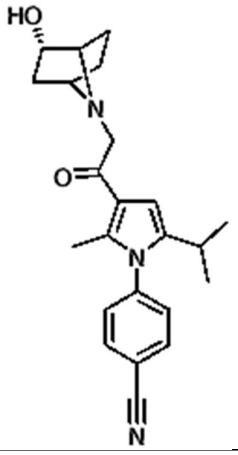
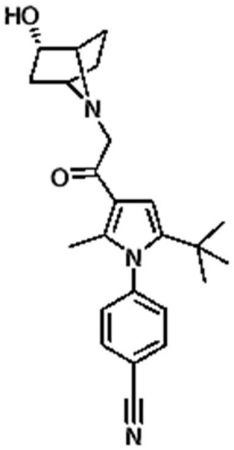
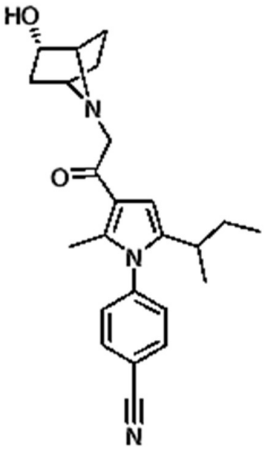
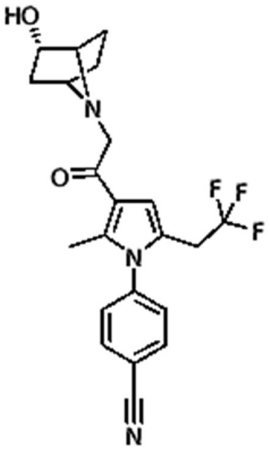
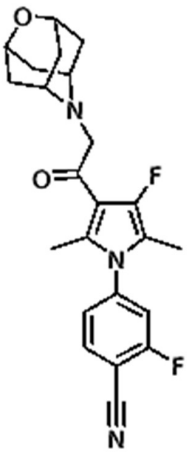
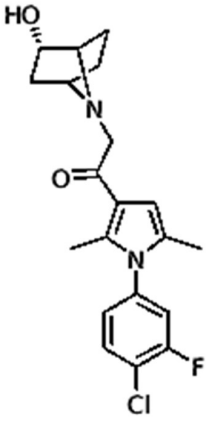
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
81B		82B	
83B		84B	
85B		86B	

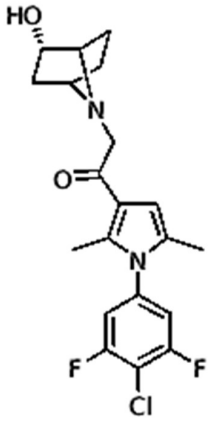
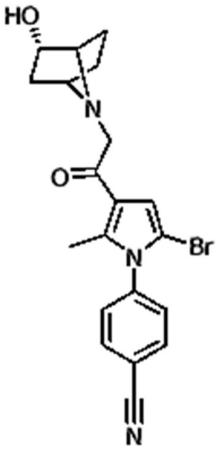
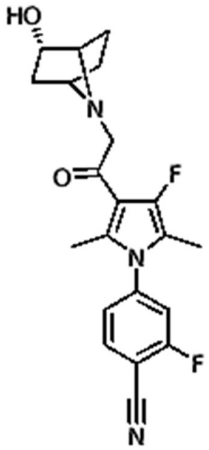
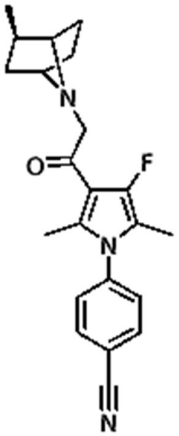
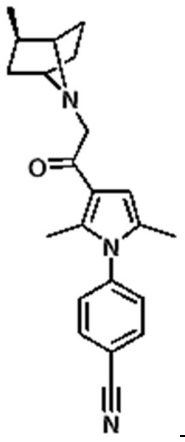
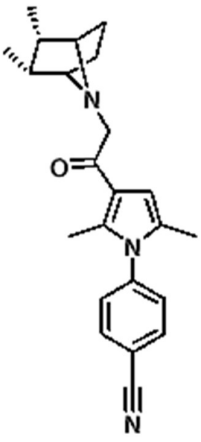
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
87B		88B	
89B		90B	
91B		92B	

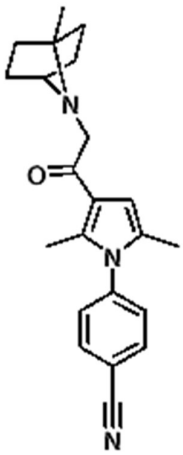
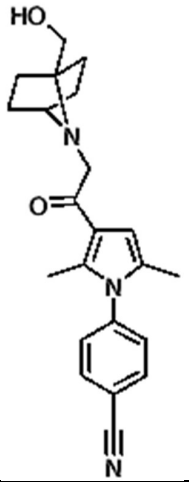
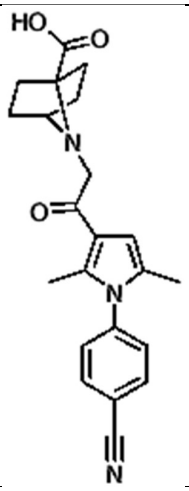
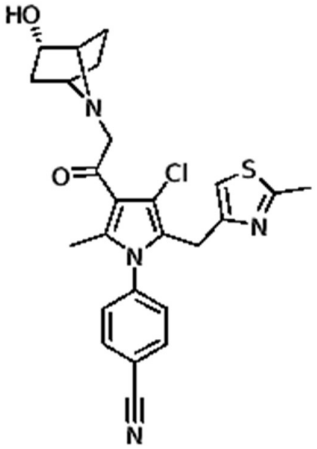
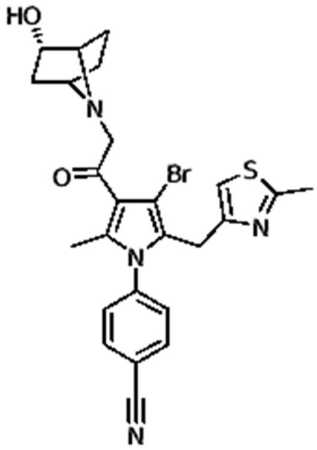
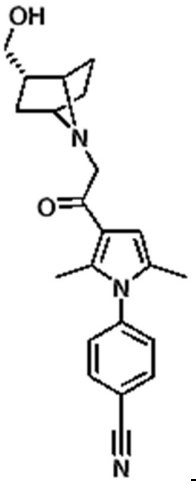
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
94B		95B	
96B		97B	
98B		99B	

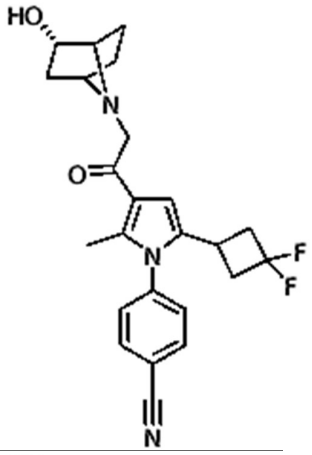
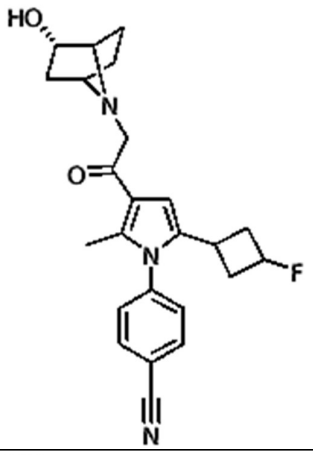
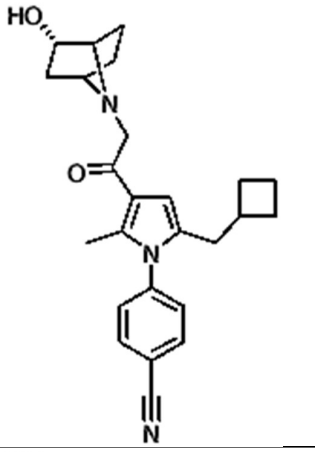
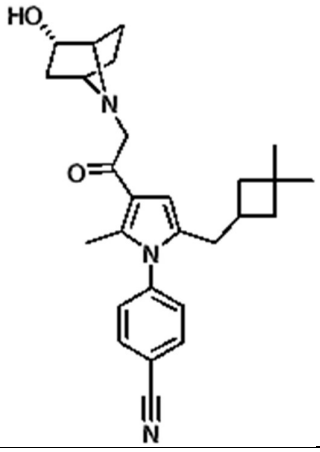
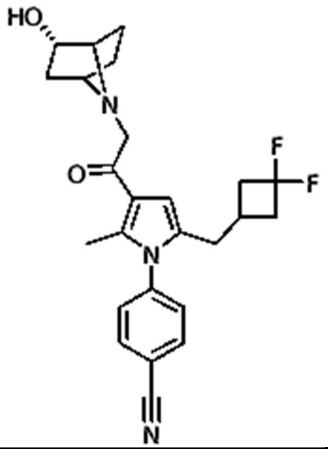
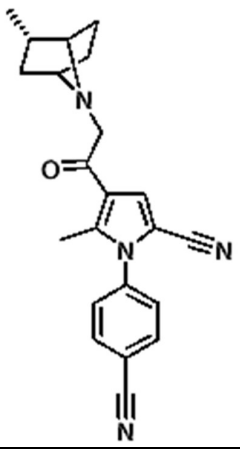
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
100B		101B	
102B		103B	
104B		105B	

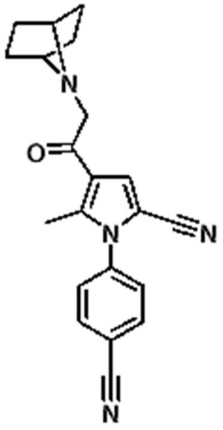
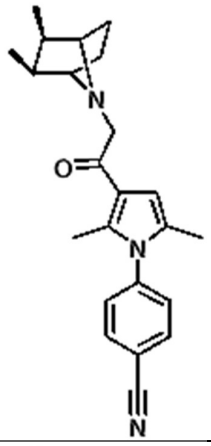
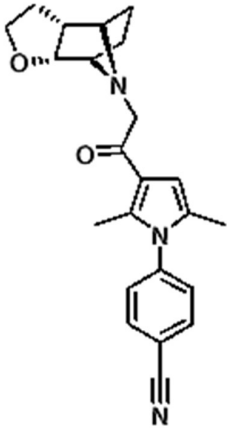
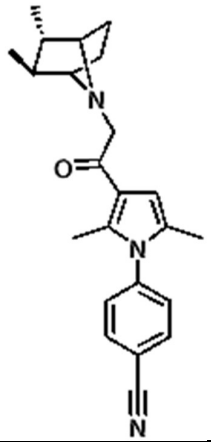
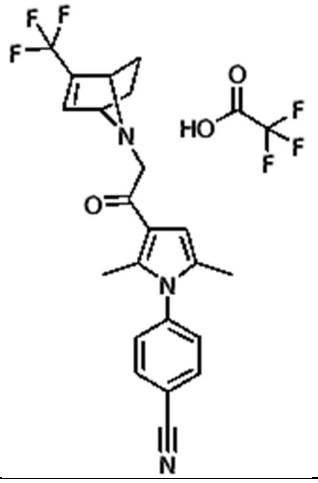
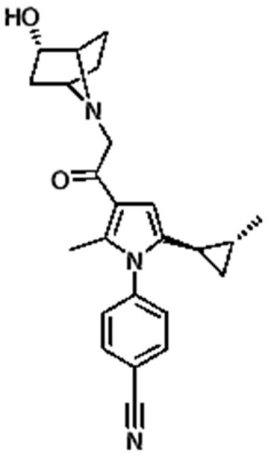
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
106B		107B	
108B		109B	
110B		111B	

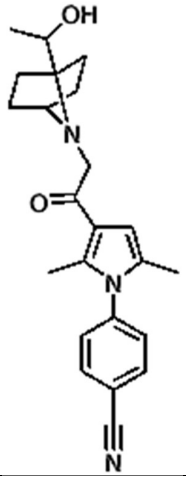
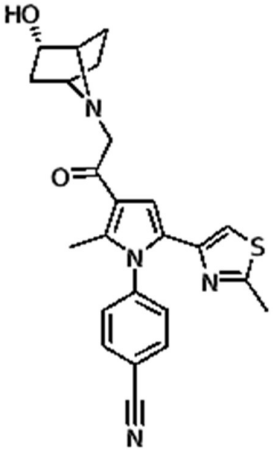
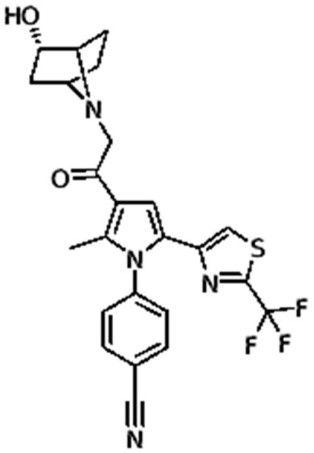
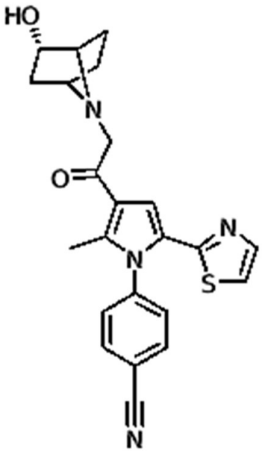
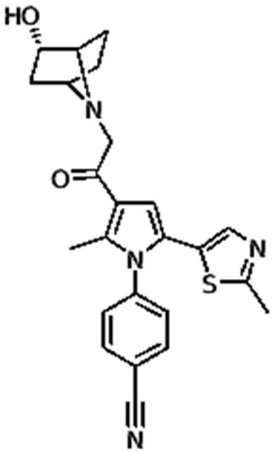
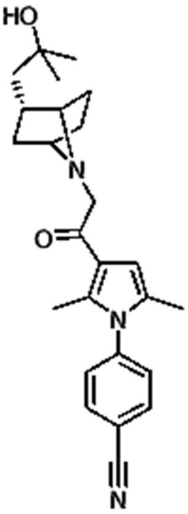
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
112B		113B	
114B		115B	
116B		117B	

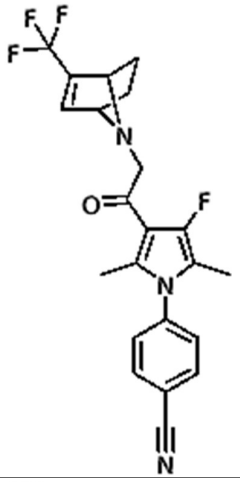
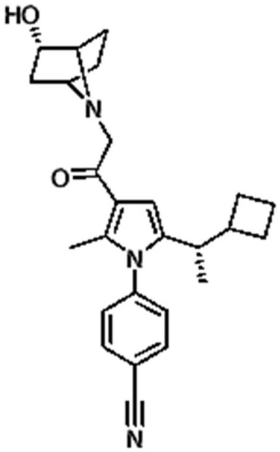
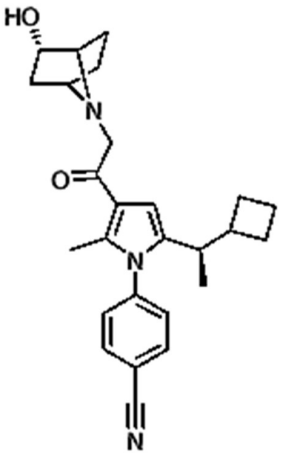
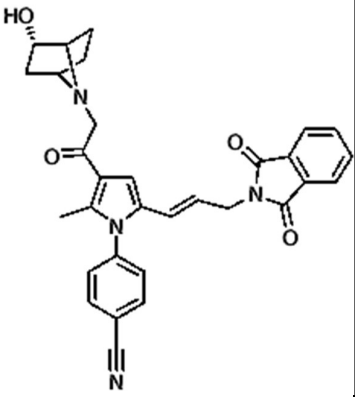
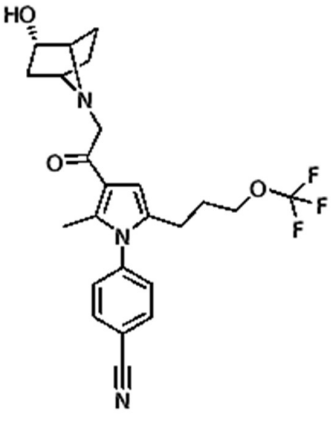
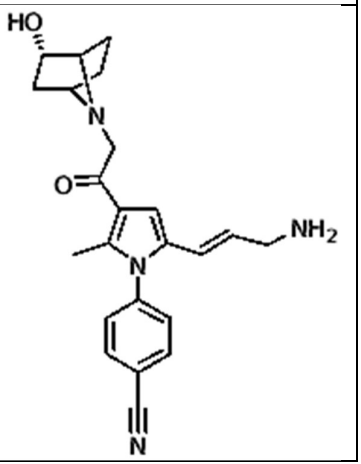
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
118B		119B	
120B		121B	
122B		124B	

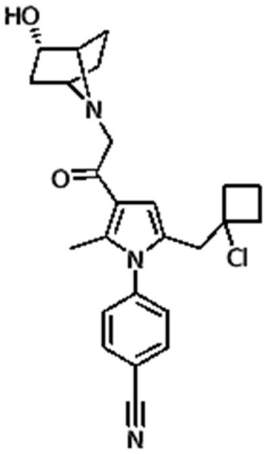
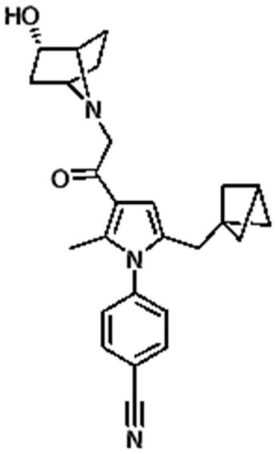
Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
125B		126B	
127B		128B	
129B		130B	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
131B		132B	
133B		134B	
135B		136B	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
137B		138B	
139B		140B	
141B		142B	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
143B		144B	
145B		146B	
147B		148B	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
149B		150B	
151B		153B	
155B		156B	

Compuesto núm.	Estructura	Compuesto núm.	Estructura
157B		158B	

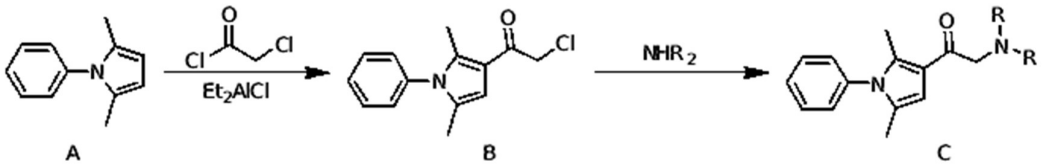
Métodos de preparación

En algunas modalidades, los métodos que pueden usarse para la síntesis de los compuestos de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) descritas en la presente se han informado en la literatura, por ejemplo en: 1) Banik, B. y otros "Simple Synthesis of Substituted Pyrroles" J. Org. Chem, 2004, 69, 213; 2) Sawada, Y. y otros "Eight-Membered Oxygen Hetercycles by Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation" Org. Lett. 2004, 6, 2277; 3) Aubé, J. y otros "Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-)-Alloyohimbane" J. Am. Chem. Soc. 1990,112, 4879; 4) Antilla, J. C. y otros "Copper-diamine-catalyzed N-arylation of pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles, and triazoles" J. Org. Chem. 2004, 69, 5578; 5) Huang, K. H. y otros "Benzene, pyridine, and pyridazine derivatives as HSP-90 inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of proliferative diseases" WO 2008024978; 6) Taylor, J. y otros "Friedel-Crafts Acylation of Pyrroles and Indoles using 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) as a Nucleophilic Catalyst" Org. Lett. 2010, 12, 5740; 7) Sinha, N. y otros "Preparation of pyrrole derivatives as alpha 7 nAChR modulators for treatment of neurological disorders and other diseases" WO 2014203150; 8) Greenhouse, R. y otros "Synthesis of alkylpyrroles by the sodium borohydride reduction of acylpyrroles" J. Org. Chem. 1995, 50, 2961; 9) Stevens, R. W. y otros "Preparation of 3-aminoindole compounds as cyclooxygenase (COX-2) inhibitors" WO 1999005104; 10) Davidson, J. E. P. y otros "New isoindoline or isoquinoline derivatives, their preparation as pro-apoptotic and antitumor agents and their pharmaceutical compositions containing them" WO 2015011164; 11) Pfaff, U. y otros

"Electronically Strongly Coupled Divinylheterocyclic-Bridged Diruthenium Complexes" Chemistry- A European J. 2016, 22, 783; 12) Toguem, S.-M. T. y otros "2,5,6-Trisubstituted N-methylindoles from site-selective Suzuki-Miyaura cross-coupling, twofold Heck and 6π-electrocyclization-dehydrogenation reactions of 2,3,5-tribromo-N-methylpyrrole" Synlett, 2011, 4, 513; cuyo contenido se incorpora expresamente como referencia en la presente.

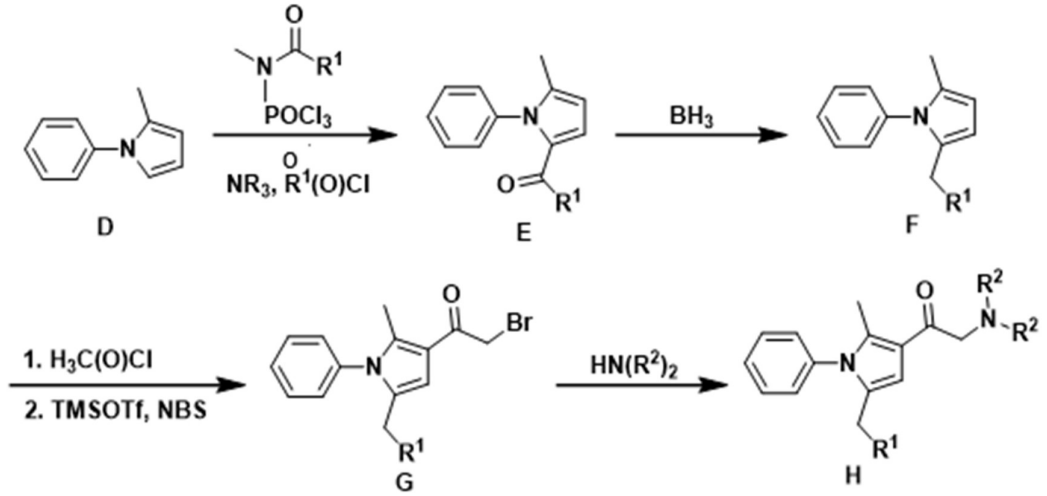
Las vías sintéticas ilustrativas para la preparación de compuestos de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe) de la invención se muestran en los Esquemas 1 a 3 a continuación. Como entenderá el experto, los diastereómeros pueden separarse de la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna.

Esquema 1.



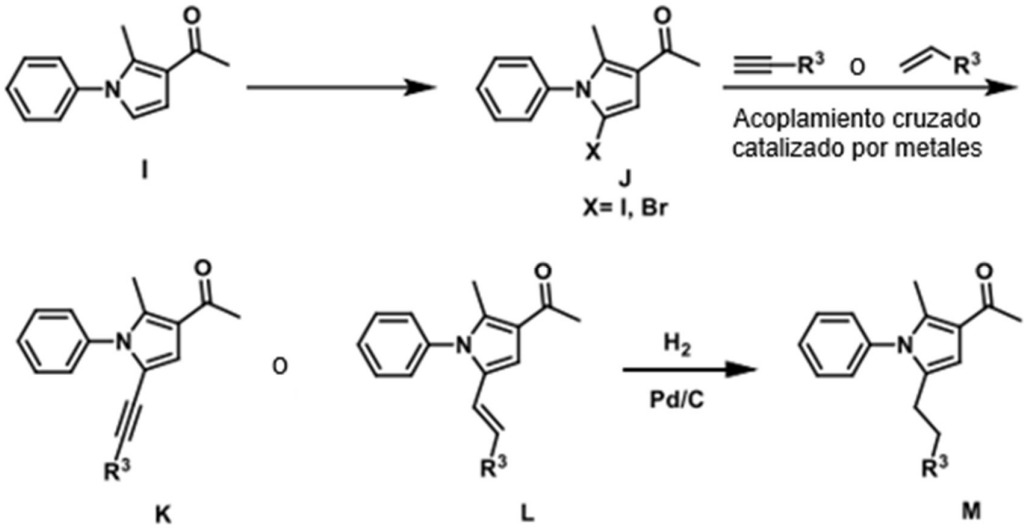
Como se representa en el esquema 1, una síntesis de pirrol de Paal-Knorr con la utilización de una anilina y una dicetona adecuada produce pirrol **A.**[1] Una acilación de Friedel-Crafts con cloruro de cloroacetilo y un ácido de Lewis basado en aluminio (ej. $AlCl_3$ o cloruro de dietilaluminio) proporciona el producto intermedio **B**. El cloro puede desplazarse fácilmente con una variedad de nucleófilos basados en O[2], N[3], S y C para proporcionar los compuestos deseados, tal como el soporte **C**.

Esquema 2.



Otro método ilustrativo para la preparación de los compuestos descritos en la invención se representa en el esquema 2. Un aril pirrol **D**, que se prepara a través de un

acoplamiento catalizado por un metal[4] o una sustitución nucleofílica aromática[5] entre un pirrol y un grupo arilo adecuadamente sustituido, es acilado con un cloruro de acilo[6] o amida de estructura similar mediante una reacción química de Vilsmeir para producir la cetona **E**.[7] La reducción completa de la cetona **E** al pirrol **F** puede lograrse con borano o reactivos relacionados con borohidruro, donde el producto de pirrol **F** puede procesarse adicionalmente, como se muestra en el esquema 1, para obtener compuestos de la invención. Alternativamente, el pirrol **F** se transforma en un procedimiento de dos etapas para obtener la bromo-cetona **G**,[9] que se procesa adicionalmente para obtener compuestos de la invención.



El esquema 3 representa aun otro método para preparar un compuesto descrito por la invención. El pirrol **I**, que se prepara mediante métodos análogos a los presentados para el pirrol **D** (Esquema 2), se halogena en la posición 5 para generar el pirrol **J**.[10] Se usan las reacciones químicas de Sonagoshira[11] o Heck[12] para acoplar el pirrol **J** con alquinos o alquenos sustituidos, respectivamente, para obtener los pirroles **K** y **L**, que pueden procesarse directamente como se muestra en los Esquemas 1 y 2 para generar compuestos relevantes para la invención. Alternativamente, los pirroles **K** y **L** pueden reducirse por medio de métodos de hidrogenación comunes y procesarse adicionalmente, como se describió anteriormente, para obtener adicionalmente compuestos relevantes para la invención.

Definiciones

El término "alquilo", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra manera, se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados, tanto ramificados como de cadena recta que tienen el número especificado de átomos de carbono; por

ejemplo, "alquilo C_1-C_{10}" denota que el alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

El término, "alquenilo", como se usa en la presente, se refiere tanto a porciones de cadena recta como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término, "alquinilo", como se usa en la presente, se refiere tanto a porciones de cadena recta como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "alquileno" significa un radical alquilo divalente, por ejemplo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$.

El término "alquenileno" significa un radical alquenilo divalente, por ejemplo, -CH=CH-.

El término "alquinileno" significa un radical alquinilo divalente.

El término "cicloalquilo," como se usa en la presente, se refiere a porciones alquilo cíclicas que tienen 3 o más átomos de carbono (por ejemplo, 3 a 12, o 3 a 10, o 3 a 8, o 3 a 7, o 3 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

El término "cicloalquenilo," como se usa en la presente, se refiere a porciones alquenilo cíclicas que tienen 3 o más átomos de carbono (por ejemplo, 3 a 12, o 3 a 10, o 3 a 8, o 3 a 7, o 3 a 6 átomos de carbono).

El término "cicloalquinilo", como se usa en la presente, se refiere a porciones alquinilo cíclicas que tienen 5 o más átomos de carbono (por ejemplo, 5 a 12, o 5 a 10, o 5 a 8 átomos de carbono).

El término "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo en el que uno o más átomos del anillo es un heteroátomo y que no es aromático. El término "heterocíclico" abarca heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterobicicloalquilo, heterobicicloalquenilo, heteropolicicloalquilo, heteropolicicloalquenilo y similares. El término "heterocíclico" incluye sistemas de anillos heterocíclicos fusionados, espiro o puenteado. En determinados aspectos, el heterocíclico es un sistema de anillo bi-, tri- o tetracíclico. Un heterocicloalquilo se refiere a grupos cicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro del anillo. Heterocicloalquenilo como se usa en la presente se refiere a grupos cicloalquenilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro del anillo. Heterobicicloalquilo se refiere a grupos bicicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro de un anillo. Heterobicicloalquenilo como se usa en la

presente se refiere a grupos bicicloalquenilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro de un anillo. Un heterocíclico puede tener 3 o más átomos. Por ejemplo, un heterocíclico puede ser un heterocíclico de 3 a 15 miembros. En algunas modalidades, el heterocíclico es un heterocíclico de 3 a 12 miembros. Aun en aspectos adicionales, el heterocíclico es un heterocíclico de 4 a 12 miembros o un heterocíclico de 4 a 10 miembros. Los grupos heterocíclicos anteriores pueden estar unidos a un C o unidos a un heteroátomo (cuando esto es posible). Como se usa en la presente, el término N-heterocíclico denota que el grupo heterocíclico está unido a N (unido a nitrógeno).

Los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico incluyen, además, grupos similares a los descritos anteriormente para cada una de estas categorías respectivas, pero los cuales se sustituyen con una o más porciones oxo.

El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos aromáticos mono- o policíclicos. Un arilo policíclico es un sistema de anillo policíclico que comprende al menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de estos. El término "arilo" abarca radicales aromáticos, tal como, fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. Un grupo arilo puede estar sustituido o no. En algunas modalidades, el arilo es un arilo C_4-C_{10}. En algunas modalidades, el arilo es un fenilo.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a grupos carbocíclicos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro de un anillo. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico. Un grupo heteroarilo puede, adicionalmente, estar sustituido o no. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden incluir, además, sistemas de anillos sustituidos con una o más porciones oxo. Un heteroarilo policíclico puede comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de estos. Un heteroarilo policíclico es un sistema de anillo policíclico que comprende al menos un anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos dentro de un anillo. En determinados aspectos, el heteroarilo es un sistema de anillos bi-, tri- o tetracíclico. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de estos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo,

benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo y azaindolilo. Los grupos heteroarilo anteriores pueden estar unidos a C o unidos a un heteroátomo (cuando esto es posible). Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 4 a 12 miembros. En otras modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 4 a 10 miembros.

Un "N-heterocíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico policíclico (tal como bicíclico) que comprende al menos un átomo de nitrógeno en un anillo y que tiene al menos un puente; dicho N-heterocíclico puenteado puede ser saturado o parcialmente insaturado. Preferentemente, el N-heterocíclico puenteado es un sistema de anillo bi-, tri- o tetracíclico. Un "puente" es una cadena no ramificada de átomos o un átomo que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo esquelético del sistema de anillo que se une a tres o más átomos esqueléticos (que excluyen hidrógeno). En algunas modalidades, un N-heterocíclico puenteado tiene 6 a 12 miembros de anillo que incluyen al menos un átomo de nitrógeno en un anillo y puede contener uno o más heteroátomos del anillo adicionales. Los grupos N-heterocíclicos puenteados se conocen bien en la técnica e incluyen los descritos en la presente, que incluyen aquellos en los compuestos ilustrativos específicos como se describe en la presente, por ejemplo los que se muestran en las Tablas y en los Ejemplos más adelante. En algunas modalidades, el N-heterocíclico puenteado del sustituyente “Z” está unido a N (mediante un átomo de nitrógeno en un anillo) al grupo metileno en la Fórmula (I).

El término “sustituido” se refiere a la sustitución mediante un reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes que incluyen, pero sin limitarse a, -alquilo C_1-C_{12}, -alquenilo C_2-C_{12}, -alquinilo C_2-C_{12}, -cicloalquilo C_3-C_{12}, -cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, -heterocíclico, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO_2, -N_3, -CN, -NH_2, oxo, tioxo, -NHR_x, -NR_xR_x, dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -OR_x, -$C(O)R_y$, -$C(O)OR_x$, -$C(O)N(R_x)_2$, -$C(O)C(O)R_y$, -OCO_2R_y, -$OC(O)R_y$, $OC(O)C(O)R_y$, -$NHC(O)R_y$, -$NHCO_2R_y$, -$NHC(O)C(O)R_y$, $NHC(S)NH_2$, -$NHC(S)NHR_x$, -$NHC(NH)NH_2$, -$NHC(NH)NHR_x$, -$NHC(NH)R_x$, -$C(NH)NHR_x$, $(C=NR_x)R_x$; -$NR_xC(O)R_x$, -$NR_xC(O)N(R_x)_2$, -$NRxCO_2R_y$, -$NRxC(O)C(O)R_y$, -$NR_xC(S)NH_2$, -$NR_xC(S)NHR_x$, -$NR_xC(NH)NH_2$, -$NR_xC(NH)NHR_x$, -$NRxC(NH)R_x$, -$C(NR_x)NHR_x$, -$S(O)_2R_x$,-$S(O)_2R_y$, -$S(O)R_y$, -$NHSO_2R_x$, -$SO_2N(R_x)_2$, -CH_2NH_2, -$CH_2SO_2CH_3$, -arilo, -

arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -heterocíclico, -cicloalquilo C_3-C_{12}-, -cicloalquenilo C_3-C_{12}, -haloalquilo C_1-C_{12}, -O- haloalquilo C_1-C_{12}, -polialcoxialquilo, -polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-R_x,-metiltiometilo o sililo, en donde R_x se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_1-C_{12}, -alquenilo C_2-C_{12}, -alquinilo C_2-C_{12}, -cicloalquilo C_3-C_{12}, -arilo, -heteroarilo y -heterocíclico y -R_y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_1-C_{12}, -alquenilo C_2-C_{12}, -alquinilo C_2-C_{12}, -cicloalquilo C_3-C_{12}, -arilo, -heteroarilo, -heterocíclico, -NH_2, -NH-alquilo C_1-C_{12}, -NH-alquenilo C_2-C_{12}, -NH-alquinilo C_2-C_{12}-, -NH-cicloalquilo C_3-C_{12}, -NH-arilo, -NH-heteroarilo y -NH-heterocíclico. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden estar sustituidos adicionalmente.

El término "haloalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a (2n+1) sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de F, Cl, Br o I, donde n es el número máximo de átomos de carbono en el grupo alquilo.

Como entenderá el experto, “H” es el símbolo de hidrógeno, “N” es el símbolo de nitrógeno, “S” es el símbolo de azufre y “O” es el símbolo de oxígeno. “Me” es una abreviatura de metilo.

Los ejemplos no limitantes de arilo opcionalmente sustituido son fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido.

Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención está destinada a incluir todos estos posibles isómeros, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales o pueden resolverse mediante técnicas convencionales. Los "isómeros" son distintos compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la manera en que se disponen los átomos en el espacio. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R--S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los

compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) en dependencia de la dirección (dextro- o levógira) a la que rotan el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De manera similar, se prevé además la inclusión de todas las formas tautoméricas.

El término "enantioméricamente puro" significa una composición de un compuesto que es pura desde el punto de vista estereomérico. Por ejemplo, una composición pura desde el punto de vista estereomérico es una composición que está libre o sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. En otro ejemplo, para un compuesto que tiene un centro quiral, una composición del compuesto que es pura desde el punto de vista enantiomérico está libre o sustancialmente libre del otro enantiómero. Aun en otro ejemplo, para un compuesto que tiene dos centros quirales, una composición pura desde el punto de vista enantiomérico está libre o sustancialmente libre de los otros diastereómeros.

Cuando se describe o representa una estereoquímica en particular se entiende que significa que un enantiómero en particular está presente en exceso con respecto al otro enantiómero. Un compuesto tiene una configuración R en una posición específica cuando está presente en exceso en comparación con el compuesto que tiene una configuración S en esa posición. Un compuesto tiene una configuración S en una posición específica cuando está presente en exceso en comparación con el compuesto que tiene una configuración R en esa posición.

De manera similar, se prevé además la inclusión de todas las formas tautoméricas. Cuando se describe o representa un compuesto en particular, está destinado a abarcar esa estructura química así como los tautómeros de esa estructura.

Debe entenderse que los átomos que componen los compuestos de la presente invención están destinados a incluir formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, como se usa en la presente, incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero distintos números de masa. Los isótopos de hidrógeno incluyen, por ejemplo, tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen, por ejemplo, ^{13}C y ^{14}C. Por lo tanto, la invención abarca modalidades en las que uno o más de los átomos de hidrógeno en cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente, se reemplazan con

deuterio. La invención abarca, además, modalidades en donde uno o más de los átomos de carbono en cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente se reemplazan con átomos de silicio.

La invención abarca adicionalmente una modalidad en donde uno o más de los átomos de nitrógeno en cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente se oxidan a N-óxido.

La invención abarca las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Por lo tanto, en determinados aspectos, la invención se dirige a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de estas. Una “sal farmacéuticamente aceptable" incluye un producto, que contiene un enlace iónico, de la reacción entre el compuesto descrito con un ácido o una base, que es adecuada para administrar a un sujeto. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en Berge y otros (1977), Pharmaceutical Salts. Journal of Pharmaceutical Sciences, 69(1): 1-19, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia. Un ejemplo no limitante de una sal farmacéuticamente aceptable es una sal ácida de un compuesto que contiene una amina u otro grupo básico que puede obtenerse mediante la reacción del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden ser, además, sales metálicas que incluyen, pero sin limitarse a, sales de sodio, magnesio, calcio, litio y aluminio. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de estos, incluidas las mezclas racémicas), succinatos, trifluoroacetatos, benzoatos y sales con aminoácidos como ácido glutámico. En algunos aspectos, la invención se dirige a un trifluoroacetato, clorhidrato, bromhidratos, yodohidrato o sal de acetato de un compuesto de la Fórmula (I). Las sales pueden formarse, además, con bases orgánicas adecuadas cuando el compuesto comprende un grupo funcional ácido tal como –C(O)OH o -SO_3H. Dichas bases adecuadas para la formación de sales por adición de base farmacéuticamente aceptables con los compuestos de la presente invención incluyen bases orgánicas que no son tóxicas y son lo suficientemente fuertes para reaccionar con el grupo funcional

ácido. Dichas bases orgánicas se conocen bien en la técnica e incluyen aminoácidos tales como arginina y lisina, mono-, di- y trietanolamina, colina, mono-, di- y trialquilamina, tal como metilamina, dimetilamina y trimetilamina, guanidina, N-bencilfenetilamina, N-metilglucosamina, N-metilpiperazina, morfolina, etilendiamina, tris(hidroximetil)aminometano y similares.

La invención incluye, además, hidratos de los compuestos descritos en la presente, que incluyen, por ejemplo, solvatos de los compuestos descritos en la presente, composiciones farmacéuticas que comprenden los solvatos y métodos de uso de los solvatos. En algunas modalidades, la invención es un solvato de cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica de estas.

En la presente invención se incluyen, además, profármacos de los compuestos descritos en la presente, por ejemplo, profármacos de cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica de cualquiera de estos o un método de uso del profármaco.

La invención incluye adicionalmente clatratos de los compuestos descritos en la presente, composiciones farmacéuticas que comprenden los clatratos y métodos de uso de los clatratos. En algunas modalidades, la invención se dirige a clatratos de cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica de estos.

Métodos de tratamiento

La invención abarca un método para inhibir la actividad de desubiquitinación de una proteína Usp14 que comprende poner en contacto la proteína Usp14 con un compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de desubiquitinación de la proteína Usp14. En modalidades determinadas, una célula se pone en contacto con el compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de desubiquitinación de la proteína Usp14.

Aun en un aspecto adicional, la invención se dirige a un método para tratar un sujeto por una afección que puede aliviarse por la inhibición de Usp14 que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca, además, un método para aumentar la degradación de proteínas por un proteosoma en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para aumentar la degradación de proteínas por el proteosoma.

En algunas modalidades, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables y un compuesto descrito en la presente. Cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables o un compuesto descrito en la presente, puede administrarse en composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables. El excipiente puede elegirse sobre la base de la vía de administración esperada de la composición en aplicaciones terapéuticas. La vía de administración de la composición depende de la afección que va a tratarse. Por ejemplo, puede preferirse la inyección intravenosa para el tratamiento de un trastorno sistémico y puede preferirse la administración oral para tratar un trastorno gastrointestinal. El experto puede determinar la vía de administración y la dosificación de la composición que va a administrarse sin experimentación excesiva junto con estudios estándar de dosis-respuesta. Las circunstancias relevantes que se deben considerar para realizar esas determinaciones incluyen la afección o afecciones que van a tratarse, la elección de la composición a administrar, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables o un compuesto descrito en la presente, pueden administrarse mediante una variedad de vías que incluyen, pero sin limitarse a,

parenteral, oral, pulmonar, oftálmica, nasal, rectal, vaginal, auditiva, tópica, bucal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraocular, intracerebral, intralinfática, intraarticular, intratecal e intraperitoneal.

Formulaciones

Las composiciones pueden incluir, además, en dependencia de la formulación deseada, portadores o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que se definen como vehículos usados comúnmente para formular composiciones farmacéuticas para la administración en animales o seres humanos. El diluyente se selecciona de manera que no afecte la actividad biológica del agente farmacológico o la composición. Los ejemplos de tales diluyentes son agua destilada, solución salina fisiológica tamponada con fosfato, soluciones de Ringer, solución de dextrosa y solución de Hank. Además, la composición o formulación farmacéuticas pueden incluir, además, otros portadores, adyuvantes o estabilizadores no inmunogénicos, no terapéuticos, no tóxicos y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, además, macromoléculas grandes, de metabolización lenta tales como proteínas, polisacáridos como quitosano, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos y copolímeros (tales como SEPHAROSE™ con adición de grupos funcionales de látex, agarosa, celulosa y similares), aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y agregados de lípidos (como gotitas de aceite o liposomas).

Las composiciones pueden administrarse por vía parenteral tal como, por ejemplo, mediante inyección intravenosa, intramuscular, intratecal o subcutánea. La administración parenteral puede lograrse mediante la incorporación de una composición en una solución o suspensión. Dichas soluciones o suspensiones pueden incluir, además, diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos. Las formulaciones parenterales pueden incluir, además, agentes antibacterianos como, por ejemplo, alcohol bencílico o metil parabenos, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico o bisulfito de sodio y agentes quelantes como EDTA. Además, pueden añadirse tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede envasar en ámpulas, jeringas desechables o frascos de dosis múltiples fabricados de vidrio o plástico.Adicionalmente, en las composiciones pueden estar presente sustancias auxiliares, como agentes humectantes o emulsionantes, tensioactivos, sustancias tamponantes del pH y similares. Otros componentes de las composiciones farmacéuticas son aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por

ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de soya y aceite mineral. En general, los glicoles como propilenglicol o polietilenglicol son portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden prepararse lo mismo como soluciones o suspensiones líquidas; pueden prepararse, además, formas sólidas adecuadas para la solución o la suspensión, en vehículos líquidos antes de la inyección. Además, la preparación se puede emulsionar o encapsular en liposomas o micropartículas como polilactida, poliglicólido o copolímero para aumentar el efecto adyuvante [Langer, *Science* 249: 1527, 1990 y Hanes, *Advanced Drug Delivery Reviews* 28: 97-119, 1997]. Las composiciones y agentes farmacológicos descritos en la presente pueden administrarse en la forma de una inyección de depósito o preparación de implante que puede formularse de manera tal que permita una liberación sostenida o pulsátil del ingrediente activo.

Otras formulaciones adecuadas para otros modos de administración incluyen formulaciones orales, intranasales y pulmonares, supositorios, aplicaciones transdérmicas y administración ocular. Para supositorios, los aglutinantes y portadores incluyen, por ejemplo, polialquilenglicoles o triglicéridos; tales supositorios pueden formarse a partir de mezclas que contienen el ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, preferentemente aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %. Las formulaciones orales incluyen excipientes, tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa y carbonato de magnesio. La aplicación tópica puede dar como resultado una administración transdérmica o intradérmica. La administración transdérmica puede lograrse mediante el uso de un parche cutáneo o con transferosomas. [Paul y otros, Eur. J. Immunol. 25: 3521-24, 1995; Cevc y otros, *Biochem. Biophys. Acta* 1368: 201-15, 1998].

Con el propósito de una administración terapéutica oral, las composiciones farmacéuticas pueden incorporarse con excipientes y usarse en la forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener, además, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Algunos ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina. Los ejemplos de excipientes incluyen almidón o lactosa. Algunos ejemplos de agentes desintegrantes incluyen ácido algínico, almidón de maíz y similares. Los ejemplos de lubricantes

incluyen estearato de magnesio o estearato de potasio. Un ejemplo de un deslizante es dióxido de silicio coloidal. Algunos ejemplos de agentes edulcorantes incluyen sacarosa, sacarina y similares. Los ejemplos de agentes saborizantes incluyen menta, salicilato de metilo, saborizante de naranja y similares. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser puros desde el punto de vista farmacéutico y no ser tóxicos en las cantidades usadas. En otra modalidad, la composición se administra como una tableta o una cápsula.

Pueden estar presentes varios materiales adicionales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante como sabor a cereza o naranja y similares. Para la administración vaginal, una composición farmacéutica puede presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles.

La composición farmacéutica puede administrarse, además, mediante administración nasal. Como se usa en la presente, administrar por vía nasal o administración nasal incluye administrar la composición a las membranas mucosas del conducto nasal o la cavidad nasal del paciente. Como se usa en la presente, las composiciones farmacéuticas para la administración nasal de una composición incluyen cantidades con eficacia terapéutica de los compuestos preparados mediante métodos conocidos para administrar, por ejemplo, como un aerosol nasal, gota nasal, suspensión, gel, ungüento, crema o polvo. La administración de la composición puede realizarse, además, mediante el uso de un tampón nasal o esponja nasal.

Para la administración tópica, las formulaciones adecuadas pueden incluir aceite biocompatible, cera, gel, polvo, polímero, u otros portadores líquidos o sólidos. Dichas formulaciones pueden administrarse mediante la aplicación directamente a los tejidos afectados, por ejemplo, una formulación líquida para tratar una infección de tejido conjuntival puede administrarse en forma de gotas al ojo del sujeto o una formulación en crema puede administrarse a la piel.

La administración rectal incluye administrar las composiciones farmacéuticas en el recto o el intestino grueso. Esto puede lograrse mediante el uso de supositorios o enemas. Las formulaciones de supositorios pueden producirse fácilmente por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de supositorios pueden prepararse al calentar glicerina a aproximadamente 120 ºC, disolver la composición farmacéutica en

la glicerina, mezclar la glicerina calentada después de lo cual puede añadirse agua purificada y verter la mezcla caliente en un molde de supositorio.

La administración transdérmica incluye la absorción percutánea de la composición a través de la piel. Las formulaciones transdérmicas incluyen parches, ungüentos, cremas, geles, pomadas y similares.

Además del significado habitual de administrar las formulaciones descritas en la presente a cualquier parte, tejido u órgano cuya función primaria es el intercambio de gases con el ambiente externo, para los fines de la presente invención, “pulmonar” significará además incluir un tejido o cavidad que depende del tracto respiratorio, en particular, los senos nasales. Para la administración pulmonar, se contemplan una formulación en aerosol que contiene el agente activo, un atomizador de bomba manual, un nebulizador o inhalador presurizado de dosis medida así como formulaciones en polvo seco. Las formulaciones adecuadas de este tipo pueden incluir, además, otros agentes, tal como agentes antiestáticos, para mantener los compuestos descritos como aerosoles eficaces.

Un dispositivo de administración de fármacos para administrar aerosoles comprende un bote de aerosol adecuado con una válvula dosificadora que contiene una formulación farmacéutica en aerosol como se describe y una cubierta con accionamiento adaptada para sostener el bote y permitir la administración del fármaco. El bote en el dispositivo de administración de fármacos tiene un espacio superior que representa más de aproximadamente 15 % del volumen total del bote. A menudo, el compuesto previsto para administración pulmonar se disuelve, suspende o emulsiona en una mezcla de un disolvente, tensioactivo y propelente. La mezcla se mantiene a presión en un bote que se ha sellado con una válvula dosificadora.

La invención abarca, además, un método para tratar un paciente que padece de una afección asociada con una disfunción en la homeostasis proteica que comprende administrar a dicho paciente una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en la presente.

“Tratar” o “tratamiento” incluye prevenir o retrasar el inicio de los síntomas, complicaciones o indicios bioquímicos de una enfermedad, aliviar o mejorar los síntomas o detener o inhibir el desarrollo adicional de la enfermedad, afección o trastorno. Un “sujeto” es un animal que se va a tratar o que tiene necesidad de tratamiento. Un “paciente” es un sujeto humano con necesidad de tratamiento.

Una “cantidad eficaz” se refiere a esa cantidad de un agente que es suficiente para lograr un efecto deseado y/o mencionado. En el contexto de un agente terapéutico, una

“cantidad eficaz” del agente terapéutico que es suficiente para mejorar uno o más síntomas de un trastorno y/o prevenir el avance de un trastorno, provocan la regresión del trastorno y/o logra un efecto deseado.

Como se usa en la presente, los términos “inhibir” o “disminuir” abarcan provocar una disminución neta a través de medios directos o indirectos. Los términos “aumentar” o “incrementar” significan provocar una ganancia neta a través de medios directos o indirectos.

La invención abarca el tratamiento de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis. Proteostasis se refiere a homeostasis proteica. Una disfunción en la homeostasis proteica es un resultado de un plegamiento incorrecto de las proteínas, agregación de proteínas, tráfico defectuoso de proteínas o degradación de proteínas. Las proteínas ilustrativas que pueden estar relacionadas con una disfunción en la proteostasis, por ejemplo, que pueden existir en un estado de plegamiento incorrecto, incluyen, pero no se limitan a, glucocerebrosidasa, hexosamina A, regulador de la conductancia de transmembrana en la fibrosis quística, aspartilglucosaminidasa, α-galactosidasa A, transportador de cisteína, ceramidasa ácida, a-L-fucosidasa ácida, proteína protectora, catepsina A, β-glucosidasa ácida, β-galactosidasa ácida, iduronato 2-sulfatasa, α-L-iduronidasa, galactocerebrosidasa, α -manosidasa ácida, β-manosidasa ácida, arilsulfatasa B, arilsulfatasa A, N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa, β-galactosidasa ácida, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, esfingomielinasa ácida, NPC-1, α-glucosidasa ácida, β-hexosamina B, heparina N-sulfatasa, α-N-acetilglucosaminidasa, polipéptido amiloide de los islotes (IAPP o amilina), α-glucosaminido N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-sulfato sulfatasa, a1 anti-tripsina, α-N-acetilgalactosaminidasa, α-neuramidasa, β-glucuronidasa, β-hexosamina A y lipasa ácida, poliglutamina, α-sinucleína, péptido Aβ, proteína tau, canal de potasio hERG, polipéptido amiloide de los islotes, transtiretina, huntingtina, superóxido dismutasa, proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43), ataxina-3, superóxido dismutasa (SOD) y rodopsina.

En modalidades determinadas, la proteína se selecciona del grupo que consiste en huntingtina, tau, alfa-sinucleína, α1 anti-tripsina y superóxido dismutasa.

Las enfermedades por conformaciones de las proteínas abarcan trastornos con ganancia de función y trastornos con pérdida de función. En una modalidad, la enfermedad por la conformación de las proteínas es un trastorno con ganancia de función. Los términos “trastorno con ganancia de función,” “enfermedad con ganancia de función,” “trastorno con ganancia de función tóxica” y “enfermedad con ganancia de

función tóxica" se usan indistintamente en la presente. Un trastorno con ganancia de función es una enfermedad caracterizada por un aumento en la proteotoxicidad asociada con la agregación. En estas enfermedades, la agregación excede la eliminación dentro y/o fuera de la célula. Las enfermedades con ganancia de función incluyen, pero no se limitan a enfermedades neurodegenerativas asociadas con agregación de poliglutamina, enfermedades con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades de agregación asociadas a transtiretina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Machado-Joseph, angiopatía B-amiloide cerebral, degeneración de células ganglionares de la retina, tautopatías (parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración lobular frontotemporal), hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Alexander, serpinopatías, neuropatía amiloidótica familiar, amiloidosis sistémica senil, amiloidosis por ApoAI, amiloidosis por ApoAII, amiloidosis por ApoAIV, amiloidosis familiar del tipo de Finnish, amiloidosis por lisozima, amiloidosis de fibrinógeno, amiloidosis asociada a diálisis, miositis/miopatía con cuerpos de inclusión, cataratas, carcinoma medular de tiroides, amiloidosis auricular cardíaca, prolactinoma hipofisiario, distrofia córnea reticular hereditaria, liquen amiloide, amiloidosis relacionada con lactoferrina córnea, amiloidosis relacionada con lactoferrina córnea, proteinosis alveolar pulmonar, amiloide de tumor odontogénico, amiloide en vesículas seminales, enfermedad de células falciformes, miopatía por enfermedad crítica, enfermedad de von Hippel-Lindau, ataxia espinocerebelosa 1, síndrome de Angelman, neuropatía axonal gigante, miopatía de cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget de hueso, demencia frontotemporal (IBMPFD) y enfermedades priónicas. Las enfermedades neurodegenerativas asociadas con agregación de poliglutamina incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, atrofia dentato-rubro y pálido-luisiana, numerosas formas de ataxia espinocerebelosa y atrofia muscular espinal y bulbar. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la formación de dos tipos de agregados: agregados extracelulares de péptido Aβ y agregados intracelulares de la proteína tau asociada a microtúbulos. Las enfermedades de agregación asociadas a de transtiretina incluyen, por ejemplo, amiloidosis sistémicas seniles y neuropatía amiloidótica familiar. Las enfermedades con cuerpos de Lewy se caracterizan por una agregación de la proteína α-sinucleína e incluyen, por ejemplo, enfermedad de Parkinson. Las enfermedades priónicas (conocidas además como encefalopatías espongiformes transmisibles o TSE) se caracterizan por agregación de proteínas priónicas. Las enfermedades priónicas humanas ilustrativas son enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), Variante de la

enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnio familiar fatal y el Kuru. Otras enfermedades neurodegenerativas incluyen tauopatías, demencia del lóbulo frontal (FLD), demencias (que incluyen, pero sin limitarse a, demencia con cuerpos de Lewy (DLB), demencia familiar, serpinopatías, demencia con síndrome de Down), esclerosis múltiple y dolor neuropático.

En otra modalidad, la enfermedad por conformación de proteínas es un trastorno con pérdida de función. Los términos “enfermedad con pérdida de función” y “trastorno con pérdida de función” se usan indistintamente en la presente. Las enfermedades con pérdida de función son un grupo de enfermedades caracterizadas por un plegamiento ineficiente de una proteína lo que da como resultado la degradación excesiva de la proteína. Las enfermedades con pérdida de función incluyen, por ejemplo, enfermedades de almacenamiento lisosómico. Las enfermedades de almacenamiento lisosómico son un grupo de enfermedades caracterizadas por una deficiencia de una enzima lisosómica específica que puede ocurrir en una variedad de tejidos, lo que resulta en la acumulación de moléculas que normalmente son degradadas por la enzima deficiente. La deficiencia de una enzima lisosómica puede ser en una hidrolasa lisosómica o una proteína implicada en el tráfico lisosómico. Las enfermedades de almacenamiento lisosómico incluyen, pero no se limitan a, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Fabry, enfermedad de Batten, cistinosis, Farber, fucosidosis, galactasidosialidosis, enfermedad de Gaucher (que incluye los tipos 1, 2 y 3), gangliosidosis de Gm1, enfermedad de Hunter, enfermedad de Hurler-Scheie, enfermedad de Krabbe, α-manosidosis, β-manosidosis, enfermedad de Maroteaux-Lamy, leucodistrofia metacromática, síndrome de Morquio tipo A, síndrome de Morquio tipo B, mucolipidosis II, mucolipidosis III, enfermedad de Neimann-Pick (que incluye los tipos A, B y C), enfermedad de Pompe, enfermedad de Sandhoff, síndrome de Sanfilippo (que incluye los tipos A, B, C y D), enfermedad de Schindler, enfermedad de Schindler-Kanzaki, sialidosis, síndrome de Sly, enfermedad de Tay-Sach y enfermedad de Wolman.

Aun en una modalidad adicional, la enfermedad asociada con una disfunción en la proteostasis es una miopatía. En algunas modalidades, la miopatía se selecciona del grupo que consiste en distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Becker (BMD), atrofia muscular espinal (SMA), atrofia muscular espinobulbar (SBMA), miositis por cuerpos de inclusión, ataxia de Freidreich, atrofia de múltiples sistemas, ataxias espinocerebelosas y seipinopatías.

En otra modalidad, la enfermedad asociada con una disfunción en la proteostasis es una enfermedad cardiovascular. Las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, restenosis y arteriosclerosis. Las afecciones asociadas con una disfunción de proteostasis incluyen, además, afecciones isquémicas, tales como, daño por isquemia/reperfusión, isquemia miocárdica, angina estable, angina inestable, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica e isquemia cerebral.

Aun en otra modalidad, la enfermedad asociada con una disfunción en la proteostasis es diabetes y/o complicaciones de la diabetes, que incluyen, pero sin limitarse a, retinopatía diabética, cardiomiopatía, neuropatía, nefropatía y alteración de la cicatrización de heridas.

En otra modalidad, la enfermedad asociada con una disfunción en la proteostasis es una enfermedad ocular que incluye, pero sin limitarse a, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), edema macular diabético (DME), retinopatía diabética, glaucoma, cataratas, retinitis pigmentosa (RP) y degeneración macular seca.

En algunas modalidades, la afección asociada con una disfunción en la proteostasis se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, diabetes y complicaciones de estas, enfermedades oculares y cáncer o tumor.

Otras afecciones asociadas con una disfunción de proteostasis incluyen hemoglobinopatías, enfermedades inflamatorias, enfermedades de los filamentos intermedios, daño pulmonar y pérdida de la audición inducidos por fármacos. La invención abarca, además, métodos para el tratamiento de hemoglobinopatías (tales como anemia de células falciformes), una enfermedad inflamatoria (tal como enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, espondilitis anquilosante), enfermedades de los filamentos intermedios (tal como la enfermedad del hígado graso alcohólico y no alcohólico) y daño pulmonar inducido por fármacos (tal como el daño pulmonar inducido por metotrexato). La invención abarca adicionalmente métodos para el tratamiento de la pérdida de la audición, tal como la pérdida de la audición inducida por ruido, pérdida de la audición inducida por aminoglucósidos y pérdida de la audición inducida por cisplatino.

Además de las afecciones asociadas con una disfunción en la proteostasis, el compuesto de la presente invención puede usarse para tratar una enfermedad o afección caracterizada por una actividad deficiente del proteosoma o una actividad deficiente de otros componentes de la vía ubiquitina-proteosoma. Dichas afecciones

incluyen, por ejemplo, enfermedad de Hippel-Lindau, ataxia espinocerebelosa 1, síndrome de Angelman, neuropatía axonal gigante, miopatía de cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget y demencia frontotemporal.

En modalidades determinadas, la invención abarca un método para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia lobular frontotemporal (FTLD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), ataxia espinocerebelosa (SCA), retinitis pigmentosa, enfermedades priónicas y autismo.

En modalidades determinadas, la invención incluye métodos para el tratamiento de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis que comprende administrar a un paciente con necesidad de este una cantidad eficaz de cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de cualquier fórmula de estas y un segundo agente (por ejemplo, un segundo agente terapéutico). No es necesario que los agentes, compuestos o compuestos terapéuticos administrados en conjunto se administren exactamente al mismo tiempo. En modalidades determinadas, sin embargo, cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de cualquier fórmula de estas se administra sustancialmente de manera simultánea con el segundo agente. Por "sustancialmente de manera simultánea," se entiende que cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de cualquier fórmula de estas se administra antes, al mismo tiempo y/o después de la administración del segundo agente y abarca, por ejemplo, la administración dentro de la misma sesión de tratamiento o como parte del mismo régimen de tratamiento. Los segundos agentes ilustrativos incluyen chaperonas farmacológicas y reguladores de la proteostasis (tales como los descritos más adelante).

Aun en aspectos adicionales, la invención abarca un método para el tratamiento de una afección caracterizada por una actividad deficiente del proteosoma o deficiencia de otros

componentes de la vía ubiquitina-proteosoma en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de cualquier fórmula de estas y un segundo agente, en donde el segundo agente se selecciona del grupo que consiste en una chaperona farmacológica y un regulador de la proteostasis. La invención abarca, además, un método para tratar un paciente que padece de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis que comprende administrar una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la invención y un segundo agente, en donde el segundo agente es una chaperona farmacológica. Las chaperonas farmacológicas o los estabilizadores cinéticos se refieren a compuestos que se unen a un nivel de estado estable existente de la proteína mutante plegada y mejoran químicamente el equilibrio de plegamiento mediante la estabilización del plegamiento [Bouvier, *Chem. Biol* **14:** 241-242, 2007; Fan y otros, *Nat Med* **5:** 112-115, 1999; Sawkar y otros, *Proc Natl Acad Sci U S A* **99:**15428-15433, 2002; Johnson y Kelly, *Accounts of Chemical Research* **38:** 911-921, 2005]. La chaperona farmacológica se administra en una cantidad que en combinación con un compuesto descrito en la presente en una cantidad que es suficiente para tratar un paciente que padece de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis. Las chaperonas farmacológicas ilustrativas se describen en las publicaciones de solicitudes de patente de los Estados Unidos núms. 20080056994, 20080009516, 20070281975, 20050130972, 20050137223, 20050203019, 20060264467 y 20060287358, cuyo contenido se incorpora como referencia en la presente.

En otra modalidad, la invención es un método para tratar un paciente que padece de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables, de cualquiera de este y un segundo agente, en donde el segundo agente es un regulador de la proteostasis. El término “regulador de la proteostasis” se refiere a moléculas pequeñas, ARNip y agentes biológicos (que incluyen, por ejemplo, proteínas) que mejoran la homeostasis proteica celular. Por ejemplo, los reguladores de la proteostasis pueden ser agentes que influyen

en las vías de síntesis, plegamiento, tráfico y degradación de proteínas. Los reguladores de la proteostasis abarcan agentes farmacológicos que estimulan la actividad de señalización de la respuesta de choque térmico (HSR). Los reguladores de la proteostasis funcionan a través de la manipulación de las vías de señalización, que incluyen, pero sin limitarse a, la respuesta de choque térmico o la respuesta a proteínas sin plegamiento o ambas, lo que resulta en la transcripción y traducción de los componentes de la red de proteostasis. Los reguladores de la proteostasis pueden mejorar el plegamiento, el tráfico y la función de las proteínas (por ejemplo, las proteínas mutadas). Los reguladores de la proteostasis pueden regular, además, las chaperonas de proteínas mediante la regulación positiva de la transcripción o traducción de la chaperona de proteínas o la inhibición de la degradación de la chaperona de proteínas. Los reguladores de la proteostasis pueden influir en la biología del plegamiento, frecuentemente mediante el aumento coordinado en los niveles de chaperonas y enzimas de plegamiento y las macromoléculas que se unen a conjuntos conformacionales plegados parcialmente, lo que permite su progresión a productos intermedios con estructura más natural y finalmente el aumento de la concentración de la proteína mutante plegada para su exportación. En un aspecto, el regulador de la proteostasis es distinto de una chaperona en el hecho de que el regulador de la proteostasis puede mejorar la homeostasis de una proteína mutada pero no se une a la proteína mutada. Además, los reguladores de la proteostasis pueden regular positivamente una vía de agregación o una actividad de disgregasa. Los reguladores de la proteostasis ilustrativos son los celastroles, MG-132 y bloqueadores de canales de Ca^{2+} tipo L (por ejemplo, dilitiazem y verapamilo). El término “celastroles” se refiere al celastrol y sus derivados o análogos, que incluyen, pero sin limitarse a, los derivados del celastrol descritos en Westerheide y otros, J Biol Chem., 2004. **279**(53): p. 56053-60, cuyo contenido se incorpora expresamente como referencia en la presente. Los derivados de celastrol incluyen, por ejemplo, éster metílico de celastrol, diacetato de dihidrocelastrol, éter butílico de celastrol, dihidrocelastrol, éster bencílico de celastrol, primesterol, diacetato de primesterol y triacetato de celastrol. En determinados aspectos, el regulador de la proteostasis es un activador de la respuesta de choque térmico. Un activador de la respuesta de choque térmico es un agente que activa indirecta o directamente la respuesta de choque térmico, por ejemplo, mediante la activación directa o indirecta del factor de transcripción 1 de choque térmico (HSF1), la inhibición de Hsp90 y/o la activación de la expresión de chaperonas (Westerheide y otros, J Biol Chem., 2004. **279**(53): p. 56053-60, cuyo contenido se incorpora

expresamente como referencia en la presente). Los términos “activador de la respuesta de choque térmico,” “activador de choque térmico,” “inductor de la respuesta de choque térmico,” e “inductor de choque térmico” se usan indistintamente en la presente. Los ejemplos no limitantes de activadores de la respuesta de choque térmico son celastroles, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ansamicina, geldenamicina, radiciol, ácido glucurónico y tributilina. Los activadores de la respuesta de choque térmico además se han descrito, por ejemplo, en las publicaciones de solicitudes de patente de los Estados Unidos núms. 20070259820, 20070207992, 20070179087, 20060148767, cuyo contenido se incorpora expresamente como referencia en la presente. En algunas modalidades, el activador de la respuesta de choque térmico es un activador molecular pequeño de la respuesta de choque térmico.

La invención abarca, además, un método para tratar un cáncer o un tumor en un paciente con necesidad de este que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de cualquier fórmula de estas. La invención abarca adicionalmente un método para tratar un cáncer o un tumor en un paciente con necesidad de este que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente. Los cánceres que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, mieloma múltiple, carcinoma de células basales, neuroblastoma, cáncer hematológico, rabdomiosarcoma, cáncer hepático, cáncer cutáneo, leucemia, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, cáncer del endometrio, glioma, linfoma y cáncer gastrointestinal.

En otra modalidad, la invención es un método para tratar un cáncer o un tumor que comprende administrar cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de cualquier fórmula de estas en combinación con la administración de un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes como

ciclosfosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, cholofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina, epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcellomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-suprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; PSK®; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE®; Aventis Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tal como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrone; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa

RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables. En esta definición se incluyen, además, los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores como los antiestrógenos que incluyen por ejemplo tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

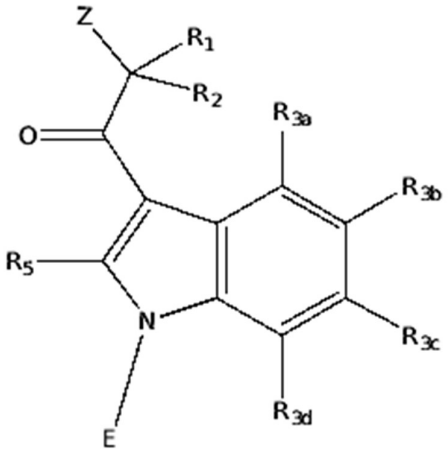
En otra modalidad, la invención es un método para tratar un cáncer o un tumor que comprende administrar a un paciente con necesidad de este una cantidad eficaz de cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de cualquier fórmula de estas en combinación con radioterapia.

Aun en una modalidad adicional, la invención es un método para tratar una infección viral que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de cualquier compuesto de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id); o cualquier compuesto de las Fórmulas (II), (IIa), (IIb) o (IIc); o cualquier compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe) o cualquier compuesto descrito en la presente o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de cualquier fórmula de estas. En modalidades determinadas, la infección viral es una infección de un virus de la familia de los flavivirus. Los ejemplos de virus en la familia de los flavivirus incluyen, por ejemplo, virus del dengue, virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la fiebre amarilla y virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. En una modalidad adicional, el virus es el virus de La Crosse. En otra modalidad, el virus es virus del dengue o virus del Nilo occidental.

Modalidades de la invención

En la presente se proporcionan otras modalidades.

Modalidad 1: Un compuesto que tiene la Fórmula (IA):



(Ia);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

E se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$,

$N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de E, Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

Modalidad 2: El compuesto de la modalidad 1 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_5 es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

Modalidad 3: El compuesto de la modalidad 1 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_5 es metilo.

Modalidad 4: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

Modalidad 5: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un arilo opcionalmente sustituido.

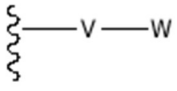
Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un fenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un fenilo sustituido en para, en donde el fenilo, opcionalmente, está sustituido de manera adicional.

Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 9 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, NR_dR_d, NO_2, CN, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$ $NR_dC(O)R_c$, $OC(O)R_c$ y OR_c.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 10 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3a} y R_{3d} son cada uno hidrógeno.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 11 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es:



;

en donde V se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido;

W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

R_m se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente

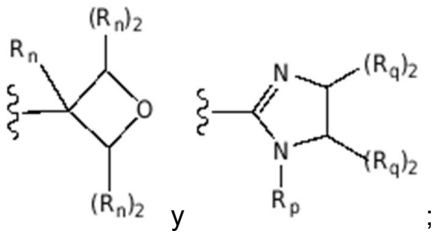
sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

p es 0, 1 o 2.

Modalidad 13: El compuesto de la modalidad 12 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es un alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 14: El compuesto de la modalidad 12 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es un alquileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido.

Modalidad 15: El compuesto de cualquiera de las modalidades 12 a 14 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en:



y ;

en donde cada R_n y R_q se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 16 El compuesto de cualquiera de las modalidades 12 a 14 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es $S(O)_pR_m$.

Modalidad 17: El compuesto de cualquiera de las modalidades 12 a 14 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es $S(O)_2R_m$, en donde R_m es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

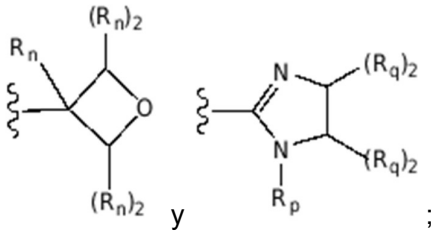
Modalidad 18: El compuesto de cualquiera de las modalidades 12 a 14 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es SR_m, en donde R_m es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 19: El compuesto de cualquiera de las modalidades 12 a 14 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es CN.

Modalidad 20: El compuesto de cualquiera de las modalidades 12 a 14 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 21: El compuesto de cualquiera de las modalidades 12 a 14 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es un heterocíclico opcionalmente sustituido.

Modalidad 22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 12 a 14 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en:



y ;

en donde cada R_n y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente

sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 23: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 22 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

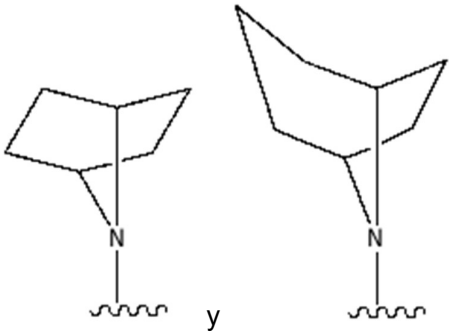
Modalidad 24: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 22 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 25: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 22 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 26: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 22 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido.

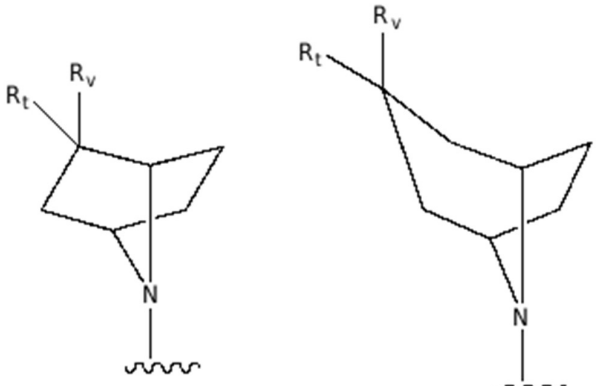
Modalidad 27: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 22 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 8 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 28: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 22 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



y ; cada uno opcionalmente sustituido.

Modalidad 29: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 22 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



y ;

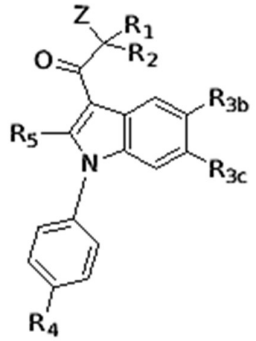
en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

Modalidad 30: El compuesto de la modalidad 29 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OR_c.

Modalidad 31: El compuesto de la modalidad 1 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la Fórmula (Ib):



(Ib);

en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de Z, R_1, R_2, R_{3b}, R_{3c}, R_4 y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

Modalidad 32: El compuesto de la modalidad 31 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3b} es hidrógeno.

Modalidad 33: El compuesto de la modalidad 31 o 32 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d.

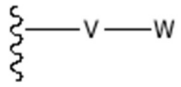
Modalidad 34: El compuesto de la modalidad 31 o 32 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d.

Modalidad 35: El compuesto de la modalidad 31 o 32 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es Cl.

Modalidad 36: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 35 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, NR_dR_d, NO_2, CN, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, $C(O)OR_c$, $C(O)R_c$ $NR_dC(O)R_c$, $OC(O)R_c$ y OR_c.

Modalidad 37: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 35 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido y alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido.

Modalidad 38: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 35 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3c} es:



;

en donde V se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido;

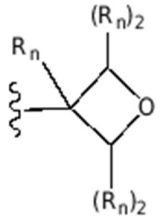
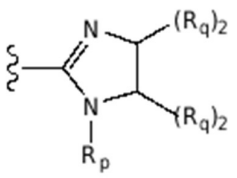
W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

R_m se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

p es 0, 1 o 2.

Modalidad 39: El compuesto de la modalidad 38 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es un alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 40: El compuesto de la modalidad 38 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es un alquileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido.

Modalidad 41: El compuesto de cualquiera de las modalidades 38 a 40 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN,  y  ;

en donde cada R_n y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 42: El compuesto de cualquiera de las modalidades 38 a 40 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es $S(O)_pR_m$.

Modalidad 43: El compuesto de cualquiera de las modalidades 38 a 40 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es $S(O)_2R_m$, en donde R_m es un C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

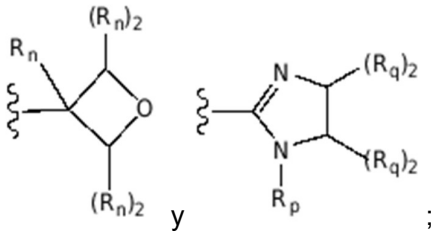
Modalidad 44: El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es SR_m, en donde R_m es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 45: El compuesto de cualquiera de las modalidades 38 a 40 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es CN.

Modalidad 46: El compuesto de cualquiera de las modalidades 38 a 40 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 47: El compuesto de cualquiera de las modalidades 38 a 40 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es heterocíclico opcionalmente sustituido.

Modalidad 48: El compuesto de cualquiera de las modalidades 38 a 40 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en:



y ;

en donde cada uno de R_n y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 49: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 48 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

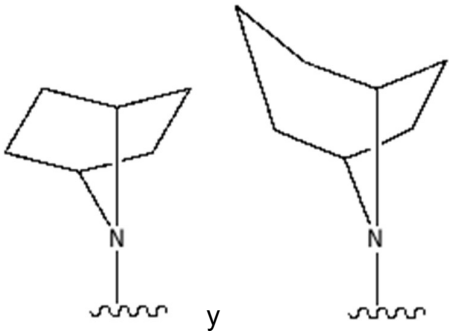
Modalidad 50: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 48 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 51: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 48 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 52: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 48 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido.

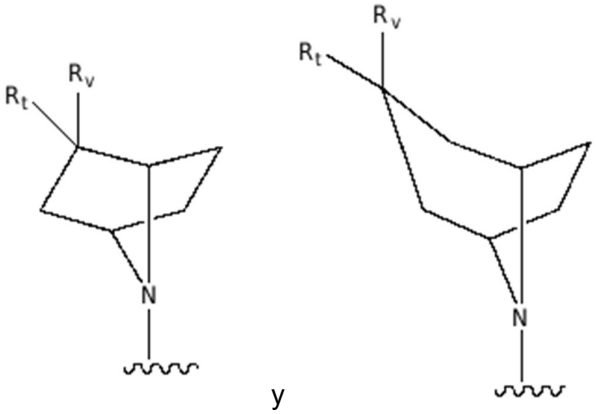
Modalidad 53: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 48 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 8 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 54: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 48 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



y ; cada uno opcionalmente sustituido.

Modalidad 55: El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 48 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



y ;

en donde:

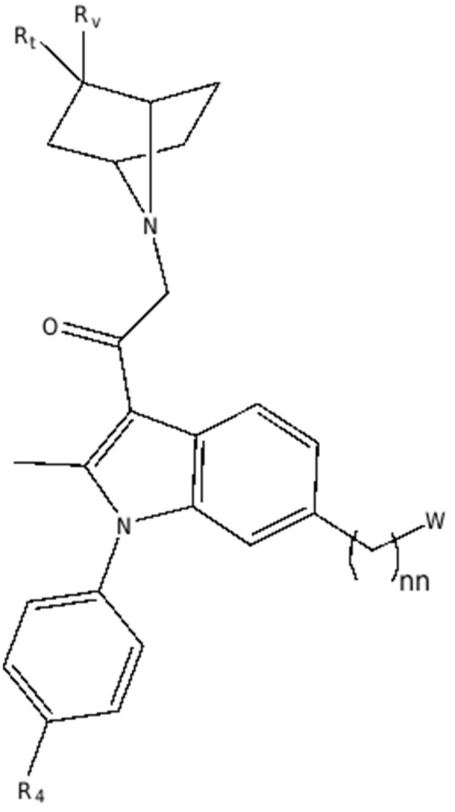
R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12}

opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

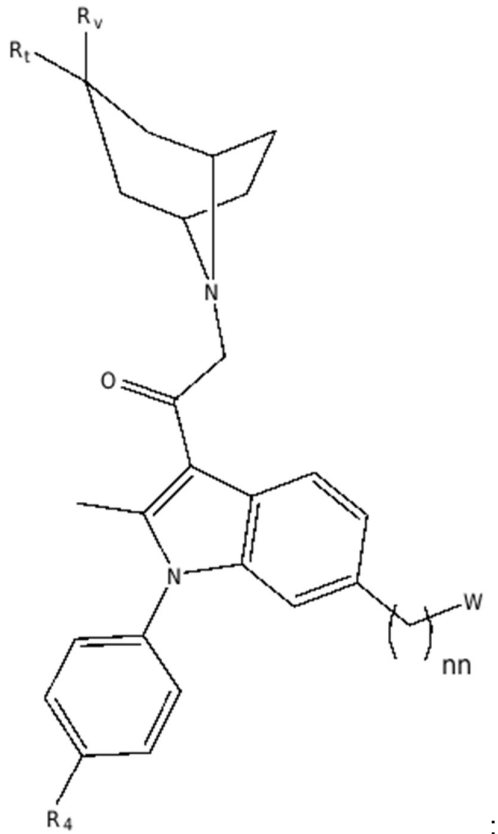
Modalidad 56: El compuesto de la modalidad 55 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OR_c.

Modalidad 57: El compuesto de la modalidad 1 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la Fórmula (Ic) o Fórmula (Id):



(Ic)

y



(Id)

;

en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente

sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d;

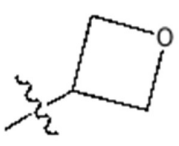
W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

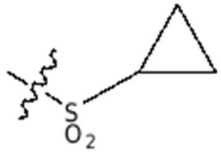
nn es 1, 2 o 3; y

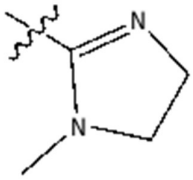
p es 0, 1 o 2.

Modalidad 58: El compuesto de la modalidad 57 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t y R_v se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-OCH_3$ y $-C(CH_3)_3$.

Modalidad 59: El compuesto de la modalidad 57 o la reivindicación 58 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es cloro.

Modalidad 60: El compuesto de cualquiera de las modalidades 57 a 59 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en $–SO_2CH_3$, -CN, 

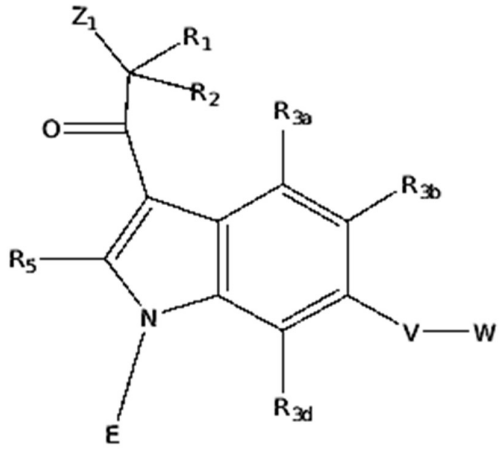
, 



y .

Modalidad 61: El compuesto de la modalidad 1 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en 1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 8A, 10A, 11A, 12A, 13A, 15A, 16A, 17A, 18A, 19A, 20A, 21A, 22A, 23A, 24A, 25A, 26A, 27A, 28A, 29A, 30A, 31A, 32A y 33A.

Modalidad 62: Un compuesto que tiene la Fórmula (II):



(II);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

E se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

Z_1 es un N-heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{3a}, R_{3b} y R_{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$,

$S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

V se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido;

W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes de E, Z, V, W, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3d} y R_5 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_m se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

p es 0, 1 o 2.

Modalidad 63: El compuesto de la modalidad 62 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

Modalidad 64: El compuesto de la modalidad 62 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno.

Modalidad 65: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 64 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_5 es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

Modalidad 66: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 64 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_5 es metilo.

Modalidad 67: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 66 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un fenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 68: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 66 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es un fenilo sustituido en para, en donde el fenilo, opcionalmente, está sustituido de manera adicional.

Modalidad 69: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 66 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde E es fenilo, sustituido en la posición para con R_4, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 70: El compuesto de la modalidad 69 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d.

Modalidad 71: El compuesto de la modalidad 69 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d.

Modalidad 72: El compuesto de la modalidad 69 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es Cl.

Modalidad 73: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 72 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z_1 es un N-heterocíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 74: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 72 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z_1 es un N-heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 75: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 72 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z_1 se selecciona del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido y 1-piperidinilo opcionalmente sustituido.

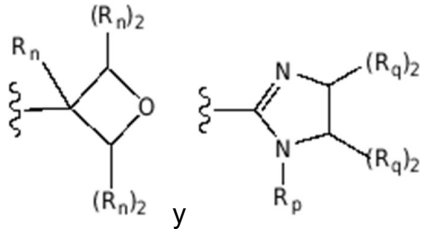
Modalidad 76: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 72 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z_1 es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 77: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 72 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z_1 es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 78: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 72 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z_1 es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 79: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 78 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es un alquileno C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 80: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 78 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es un alquileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido.

Modalidad 81: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 80 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN,  y ;

en donde cada R_n y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 82: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 80 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es $S(O)_pR_m$.

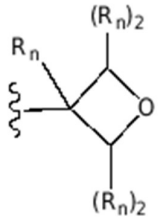
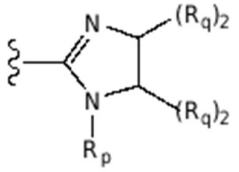
Modalidad 83: El compuesto de la modalidad 81 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_m es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 84: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 80 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es SR_m, en donde R_m es un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 85: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 80 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es CN.

Modalidad 86: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 80 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

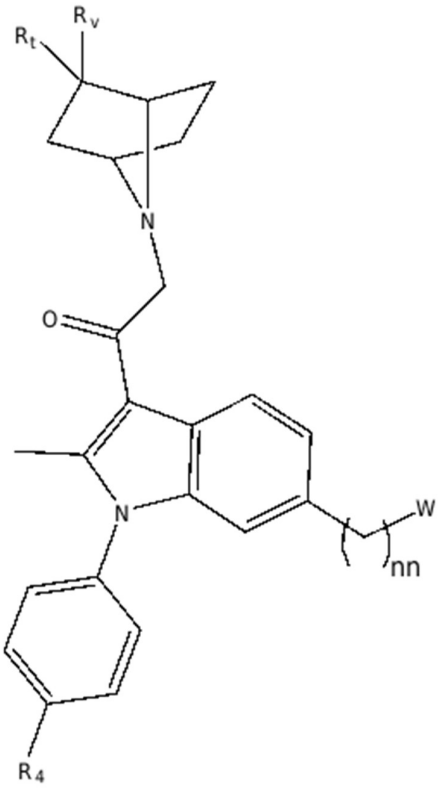
Modalidad 87: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 80 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W es un heterocíclico opcionalmente sustituido.

Modalidad 88: El compuesto de cualquiera de las modalidades 62 a 80 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en:  y  ;

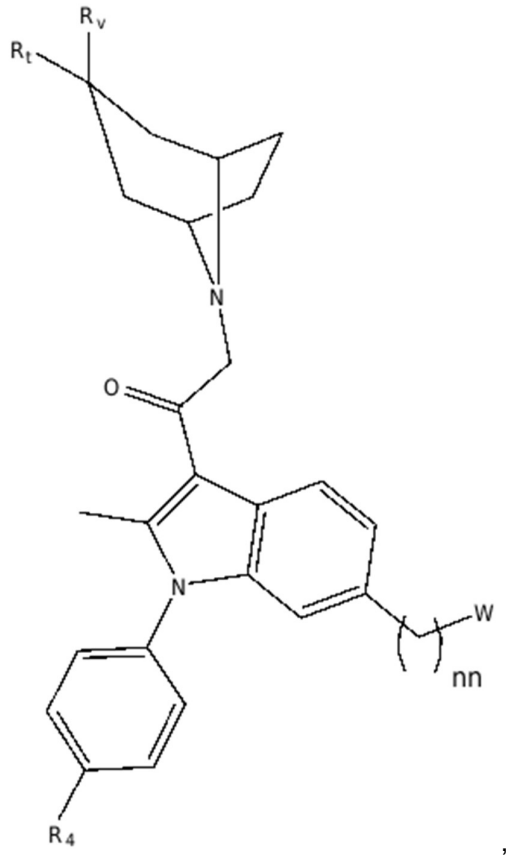
en donde cada R_n y R_q se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

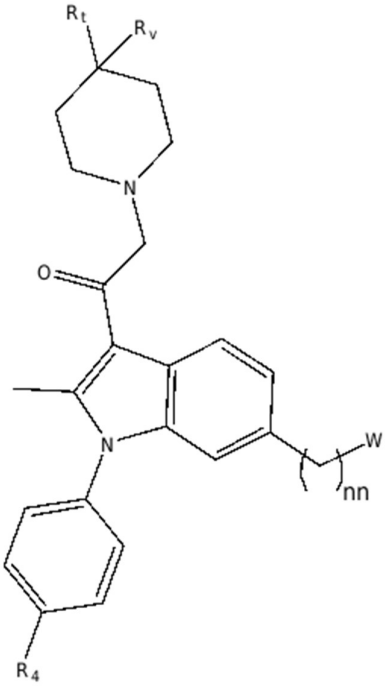
Modalidad 89: El compuesto de la modalidad 62 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IIa), Fórmula (IIb) o Fórmula (IIc):



(IIa)



(IIb)



(IIc)

en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en halo, N_3, $C(O)OR_c$, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, NO_2 y NR_dR_d;

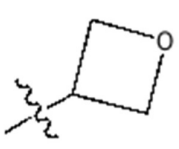
W se selecciona del grupo que consiste en $S(O)_pR_m$, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocíclico opcionalmente sustituido;

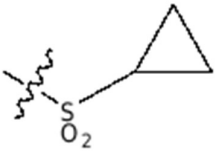
nn es 1, 2 o 3; y

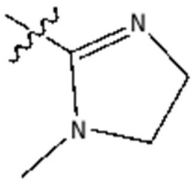
p es 0, 1 o 2.

Modalidad 90: El compuesto de la modalidad 89 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t y R_v se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-OCH_3$ y $-C(CH_3)_3$.

Modalidad 91: El compuesto de la modalidad 89 o la modalidad 90 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es cloro.

Modalidad 92: El compuesto de cualquiera de las modalidades 89 a 91 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde W se selecciona del grupo que consiste en $–SO_2CH_3$, -CN, 

, 

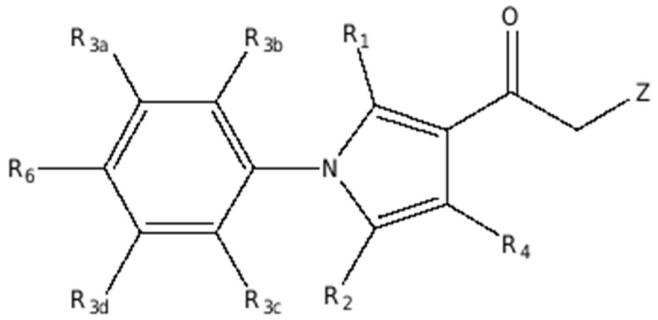


y .

Modalidad 93: El compuesto de la modalidad 62 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en 1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A 8A, 9A, 10A, 11A, 12A, 13A, 14A,

15A, 16A, 17A, 18A, 19A, 20A, 21A, 22A, 23A, 24A, 25A, 26A, 27A, 28A, 29A, 30A, 31A, 32A y 33A.

Modalidad 94: Un compuesto que tiene la Fórmula (III):



(III);

o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable; en donde:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido y halo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, halo y CN;

R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo;

R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, halo y CN; y

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y

en donde los sustituyentes de Z, R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_4 y R_6 opcionalmente sustituidos se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, arilo, halo, N_3, OR_c, NR_dR_d, $C(O)OR_c$, NO_2, CN, $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_dR_d$, $NR_dC(O)R_c$, $NR_dS(O)_nR_c$, $N(R_d)(COOR_c)$, $NR_dC(O)C(O)R_c$, $NR_dC(O)NR_dR_d$, $NR_dS(O)_nNR_dR_d$, $NR_dS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_dR_d$, $OC(O)OR_c$, $(C=NR_d)R_c$, $OC(O)R_c$, $Si(R_c)_3$, heterocíclico y heteroarilo;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

Modalidad 95: El compuesto de la modalidad 94 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 es un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

Modalidad 96: El compuesto de la modalidad 94 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 es metilo.

Modalidad 97: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido y cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido.

Modalidad 98: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido y alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 99: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_{c1}, $NR_{d1}R_{d1}$, $C(O)OR_{e1}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e1}$, $C(O)C(O)R_{e1}$, $C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$, $N(R_{d1})(COOR_{e1})$,

$NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$, $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$, $S(O)_nR_{e1}$, $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$, $OC(O)OR_{e1}$, $(C=NR_{d1})R_{e1}$, $OC(O)R_{e1}$, tri(alquil C_1-C_4)sililo, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada R_{c1} y R_{e1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y

cada R_{d1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_{d1} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y

cada n es independientemente 0, 1 o 2.

Modalidad 100: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, halo, OR_{c1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo.

Modalidad 101: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, halo, OR_{e1}, $S(O)_nR_{e1}$, heteroarilo opcionalmente sustituido de 4 a 12 miembros, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo;

R_{e1} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido de 4 a 12 miembros.

Modalidad 102: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

Modalidad 103: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6.

Modalidad 104: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es metilo.

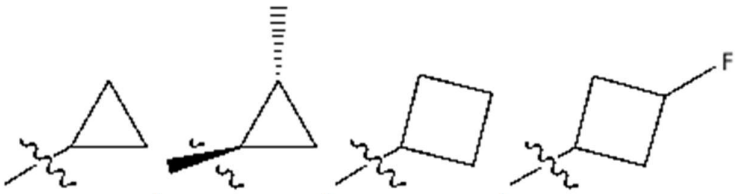
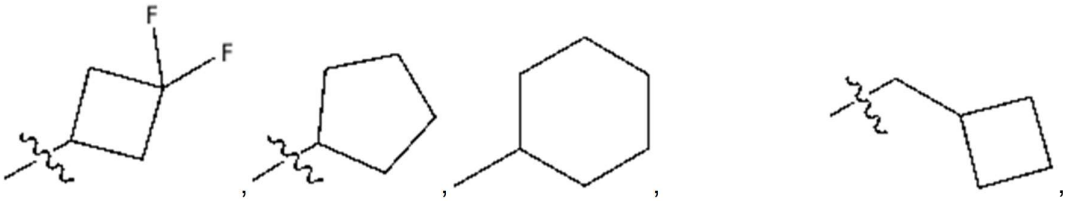
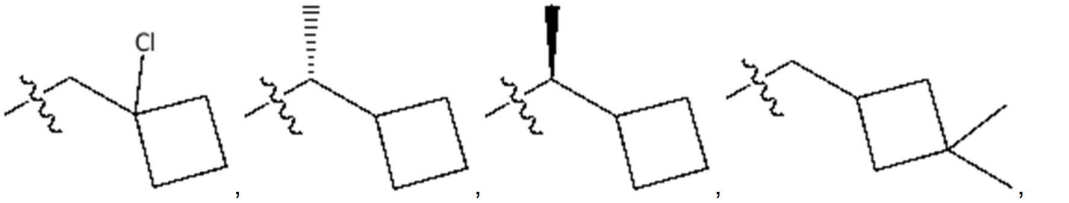
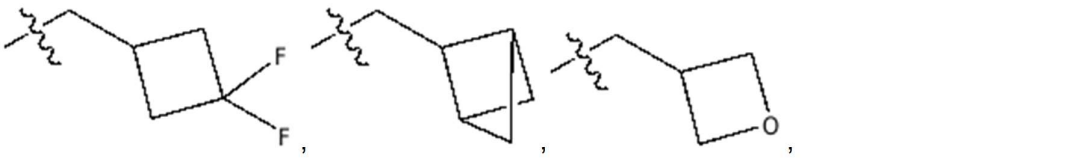
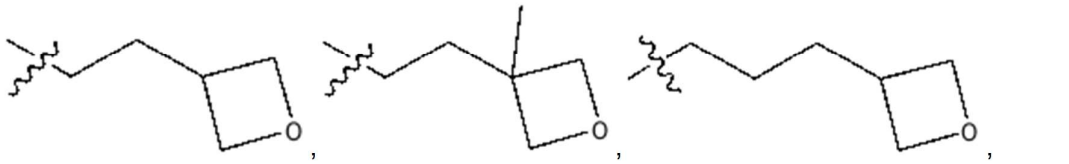
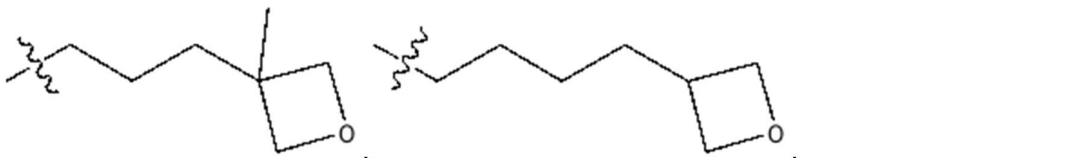
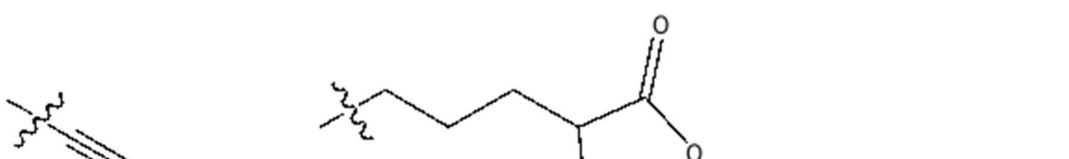
Modalidad 105: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es a haloalquilo C_1-C_6.

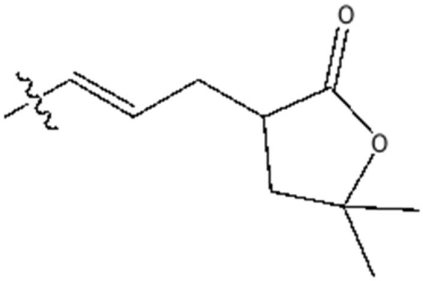
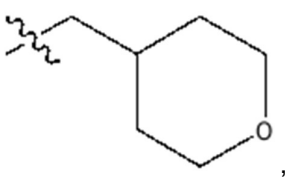
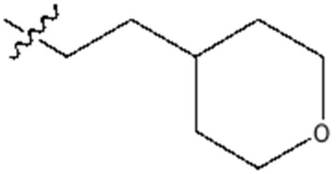
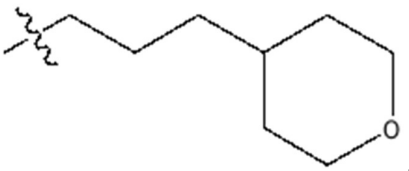
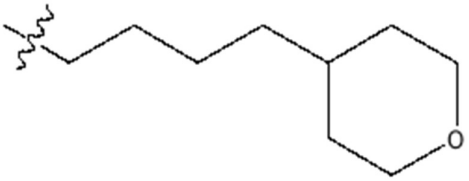
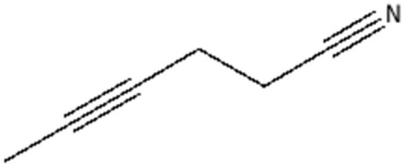
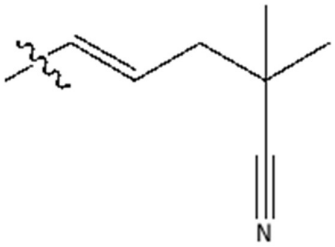
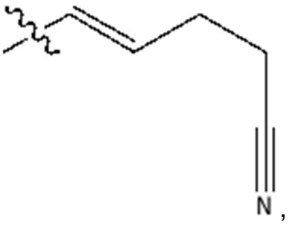
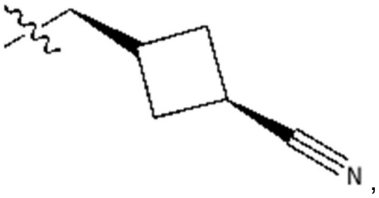
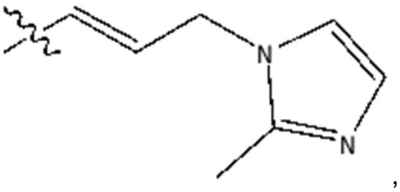
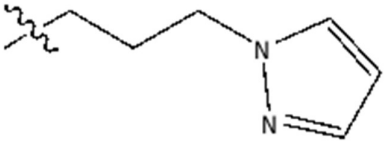
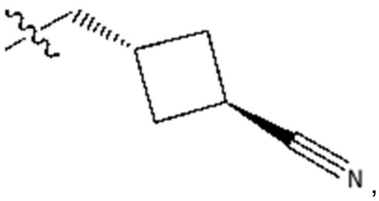
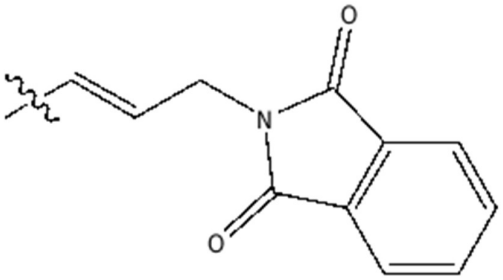
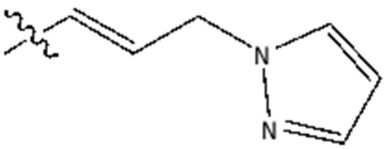
Modalidad 106: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es halo.

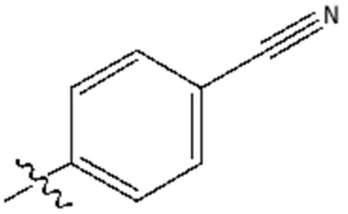
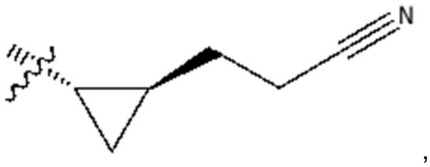
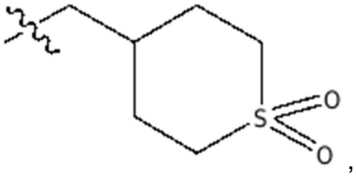
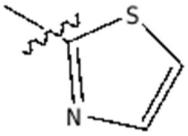
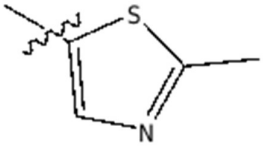
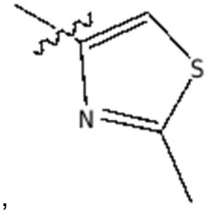
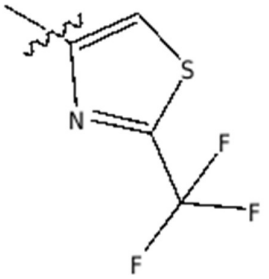
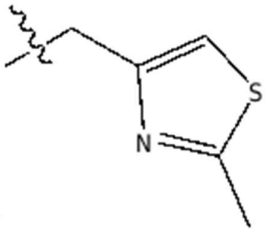
Modalidad 107: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es Br, Cl o F.

Modalidad 108: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es CN.

Modalidad 109: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 96 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, -CN, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH=CHCH_2NH_2$, $–CH=CHCH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$,

-$CH_2OCH_2CH_2CN$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 









y .

Modalidad 110: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 109 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en CN y halo.

Modalidad 111: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 109 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en CN y Cl.

Modalidad 112: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 109 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_6 es CN.

Modalidad 113: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno.

Modalidad 114: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3a} y R_{3d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, CN y halo y R_{3b} y R_{3c} son cada uno hidrógeno.

Modalidad 115: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 se

selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, halo y CN.

Modalidad 116: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es hidrógeno.

Modalidad 117: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es F, Cl o Br.

Modalidad 118: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es F.

Modalidad 119: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es metilo o etilo.

Modalidad 120: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es metilo.

Modalidad 121: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es a haloalquilo C_1-C_4.

Modalidad 122: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 112 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es –Cl, -F, -Br, -CN, metilo, etilo, $-CF_3$ o $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$.

Modalidad 123: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 124: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N_3, OR_{c2}, $NR_{d2}R_{d2}$, $C(O)OR_{e2}$, NO_2, CN, $C(O)R_{e2}$, $C(O)C(O)R_{e2}$, $C(O)NR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}C(O)R_{e2}$, $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$, $N(R_{d2})(COOR_{e2})$, $NR_dC(O)C(O)R_{e2}$, $NR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$, $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$, $S(O)_nR_{e2}$, $S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$, $OC(O)OR_{e2,}$ $(C=NR_{d2})R_{e2}$, $OC(O)R_e$,

heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada R_{c2} y R_{e2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

cada R_{d2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido; o dos grupos geminales R_d se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 o 2.

Modalidad 125: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$.

Modalidad 126: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH u OCH_3.

Modalidad 127: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, OH y haloalquilo.

Modalidad 128: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros no sustituido.

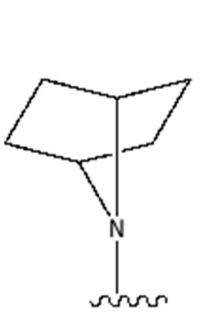
Modalidad 129: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

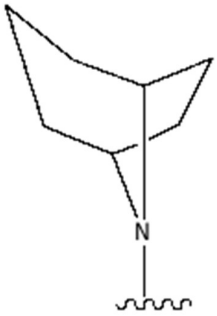
Modalidad 130: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 131: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 132: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 8 miembros opcionalmente sustituido.

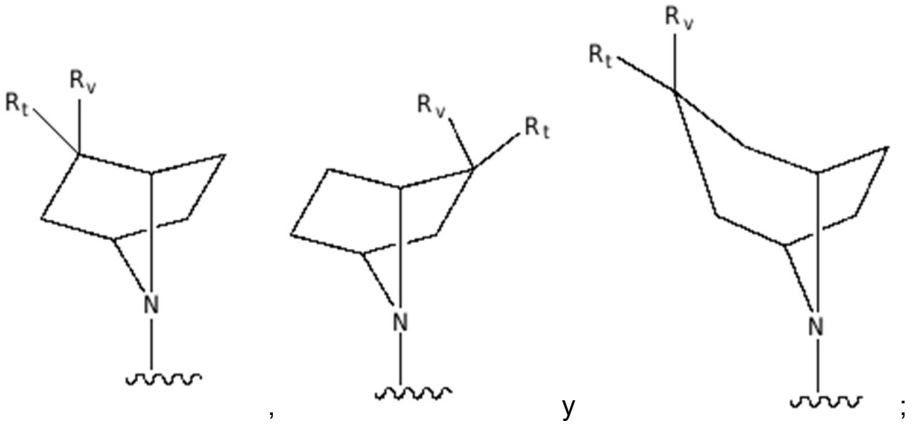
Modalidad 133: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



y


; cada uno opcionalmente sustituido.

Modalidad 134: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido; y

cada R_{c2} y R_{e2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido de 4 a 12 miembros.

Modalidad 135: El compuesto de la modalidad 134 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y OR_{c2}.

Modalidad 136: El compuesto de la modalidad 134 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, OH, OCH_3, OCF_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, CF_3 y alquilo C_1-C_4 sustituido con OH u OCH_3.

Modalidad 137: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es halo; y R_6 es CN.

Modalidad 138: El compuesto de la modalidad 137 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno hidrógeno.

Modalidad 139: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros o de 8 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 140: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 7 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 141: El compuesto de la modalidad 140 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 es F.

Modalidad 142: El compuesto de cualquiera de las modalidades 94 a 122 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido; R_1 es metilo; R_2 es metilo; R_4 es hidrógeno; y R_6 es CN.

Modalidad 143: El compuesto de la modalidad 94 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

Z es un N-heterocíclico puenteado, de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

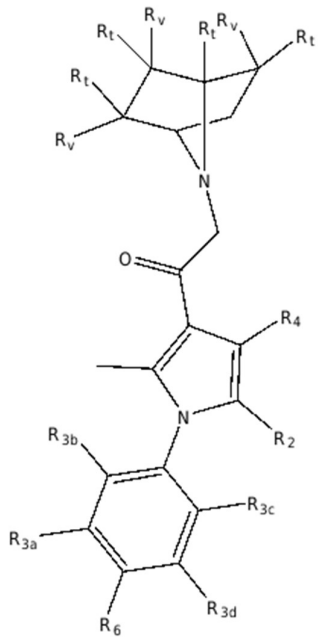
R_1 es metilo;

R_4 es hidrógeno;

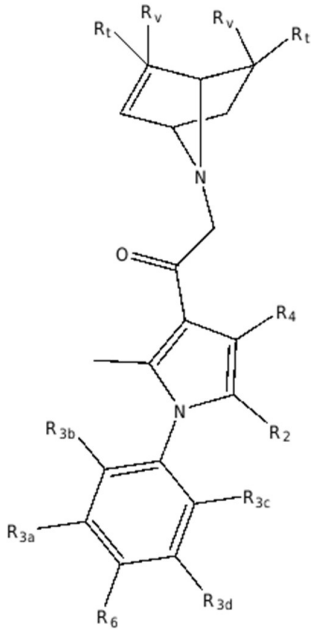
R_6 es CN; y

R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, halo, OR_c, $S(O)_nR_e$, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, CN y tri(alquil C_1-C_4)sililo.

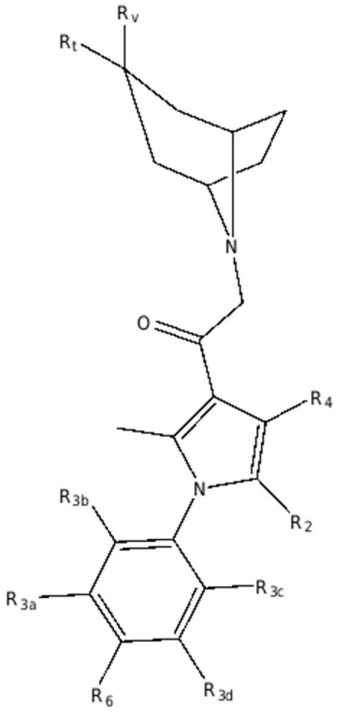
Modalidad 144: El compuesto de la modalidad 94 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIb), Fórmula (IIIc), Fórmula (IIId) o Fórmula (IIIe):



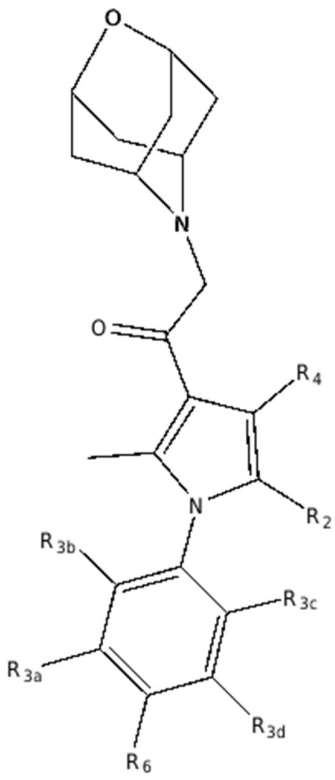
(IIIa)



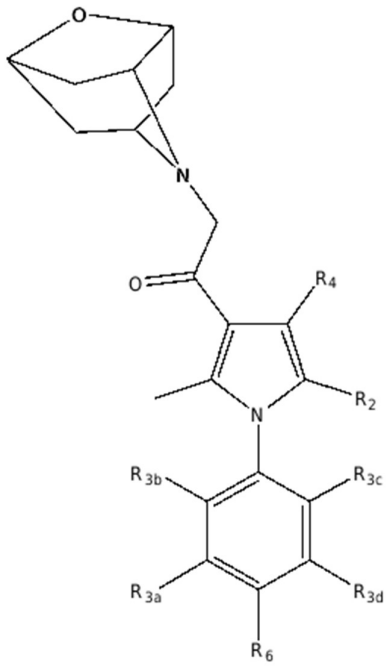
(IIIb)



(IIIc)



(IIId)



(IIIe);

en donde:

R_t se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido, OR_{c2} y $C(O)OR_{e2}$ o cualquiera de dos R_t juntos forman un heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros;

R_v se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido; y

cada R_{c2} y R_{e2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido, halo y CN;

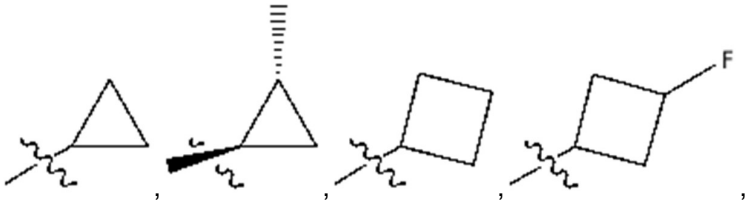
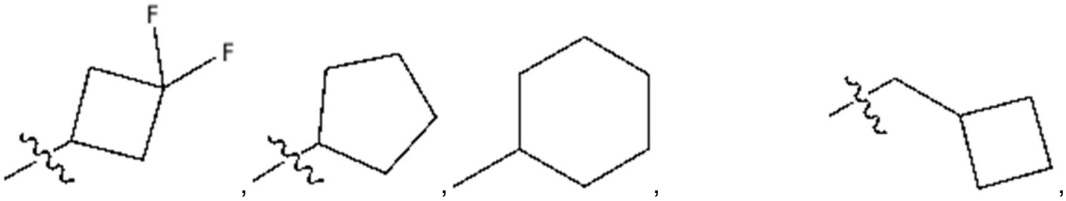
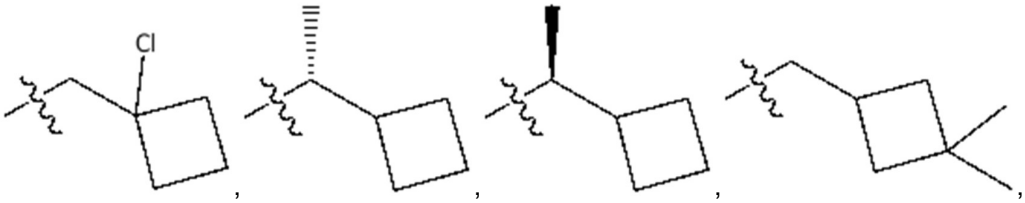
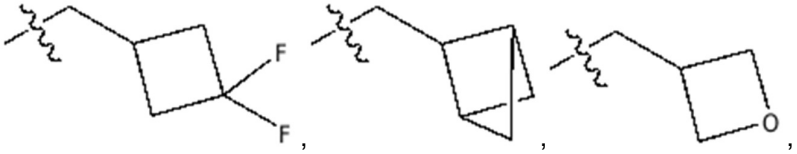
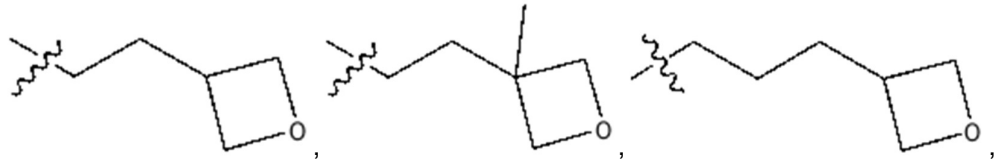
R_{3a}, R_{3b}, R_{3c} y R_{3d} son cada uno independientemente hidrógeno o flúor;

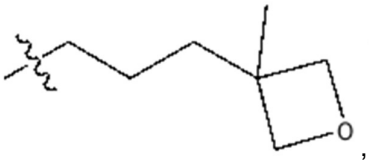
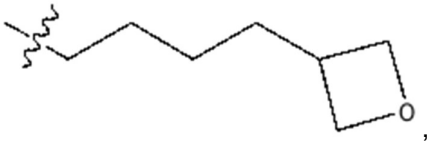
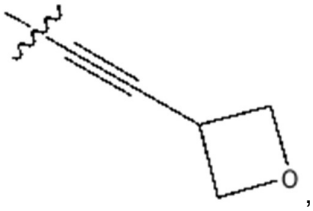
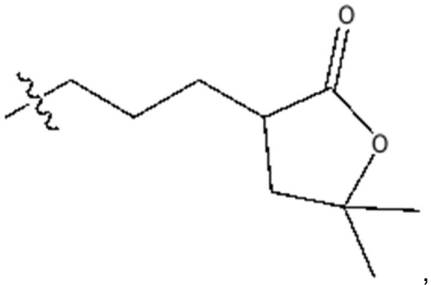
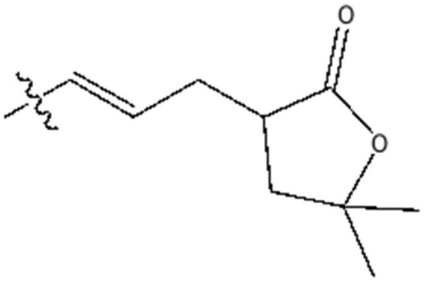
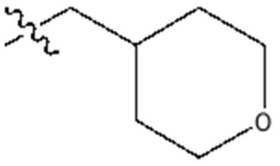
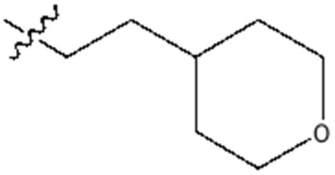
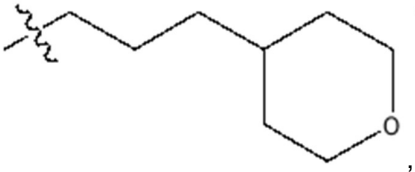
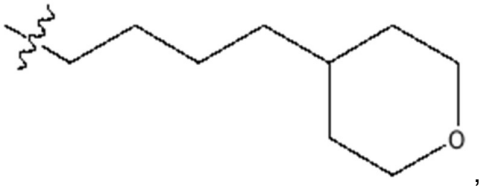
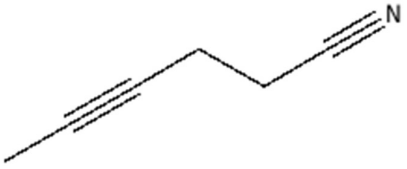
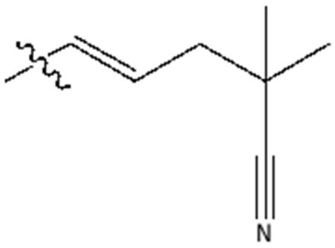
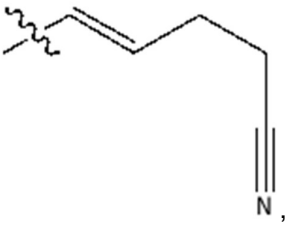
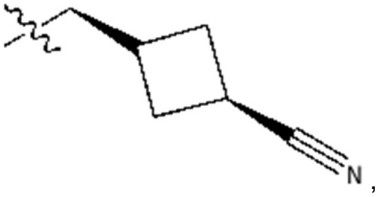
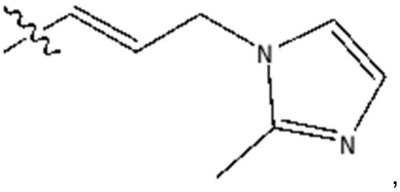
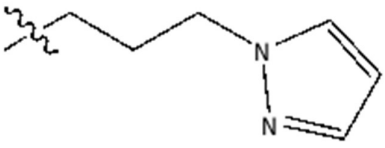
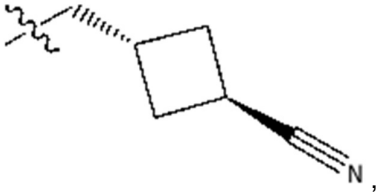
R_4 es –H, –Cl, -F, -Br, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$ o $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$; y

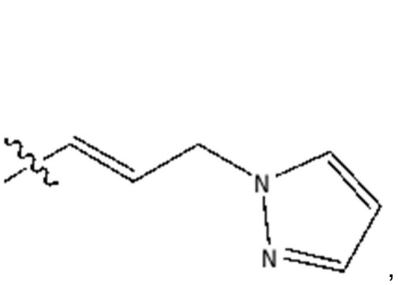
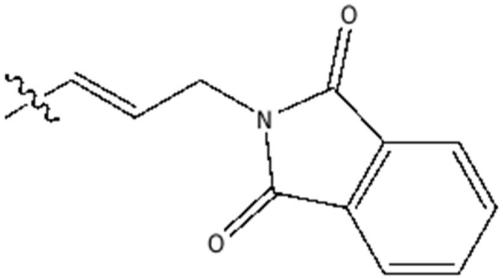
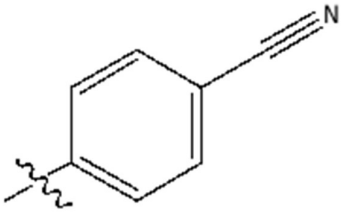
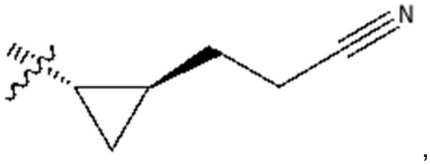
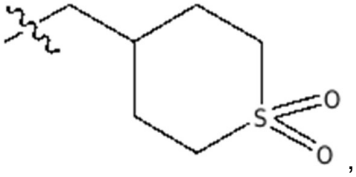
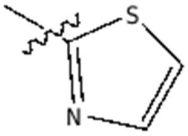
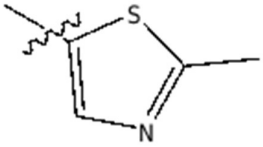
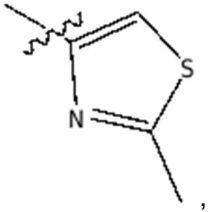
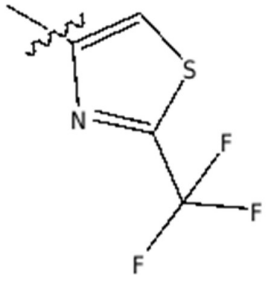
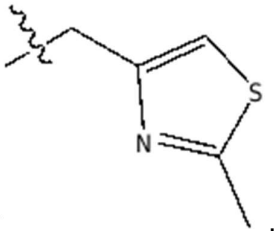
R_6 es CN o Cl.

Modalidad 145: El compuesto de la modalidad 144 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_t y R_v se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-COOH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(CH_3)_3$ y $-C(CF_3)_3$ o cualquiera de dos R_t juntos forman $–CH_2OCH_2–$ o $–CH_2CH_2O–$.

Modalidad 146: El compuesto de la modalidad 144 o la modalidad 145 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, -CN, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH=CHCH_2NH_2$, $–CH=CHCH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OCH_2CH_2CN$,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

Modalidad 147: El compuesto de la modalidad 94 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste 1B, 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B, 8B, 9B, 10B, 11B, 12B, 14B, 15B, 16B, 17B, 18B, 19B, 20B, 21B, 22B, 23B, 24B, 25B, 26B, 27B, 28B, 29B, 30B, 31B, 32B, 33B, 34B, 35B, 36B, 37B, 38B, 39B, 40B, 41B, 42B, 43B, 44B, 45B, 46B, 47B, 50B, 51B, 52B, 53B, 54B, 55B, 56B, 57B, 63B, 64B, 66B, 67B, 68B, 69B, 70B, 71B, 72B, 73B, 74B, 75B, 76B, 77B, 78B, 79B, 80B, 81B, 82B, 83B, 84B, 85B, 86B, 87B, 88B, 89B 90B, 91B, 92B, 94B, 95B, 96B, 97B, 98B, 99B, 100B, 101B, 102B, 103B, 104B, 105B, 106B, 107B, 108B, 109B, 110B, 111B, 112B, 113, 114B, 115B, 116B, 117B, 118B, 119B, 120B, 121B, 122B, 124B, 125B, 126B, 127B, 128B, 129B, 130B, 131B, 132B, 133B, 134B, 135B, 136B, 137B, 138B, 139B, 140B, 141B, 142B, 143B, 144B, 145B, 146B, 147B, 148B, 149B, 150B, 151B, 153B, 155B, 156B, 157B y 158B.

Modalidad 148: Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables y un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 147 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 149: Un método para inhibir la actividad de desubiquitinación de una proteína Usp14 que comprende poner en contacto la proteína Usp14 con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 147 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de desubiquitinación de la proteína Usp14.

Modalidad 150: Un método para aumentar la degradación de proteínas por parte de un proteosoma en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 147 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para aumentar la degradación de proteínas por parte del proteosoma.

Modalidad 151: Un método para tratar un paciente que padece de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 147.

Modalidad 152: El método de la modalidad 151, en donde la afección asociada con una disfunción de proteostasis es una afección con ganancia de función.

Modalidad 153: El método de la modalidad 151, en donde la afección asociada con una disfunción de homeostasis proteica es una afección con pérdida de función.

Modalidad 154: El método de la modalidad 151, en donde la afección se asocia con una disfunción en la proteostasis de una proteína seleccionada del grupo que consiste en hexosamina A, regulador de la conductancia de transmembrana en la fibrosis quística, aspartilglucosaminidasa, α-galactosidasa A, transportador de cisteína, ceramidasa ácida, ácido a-L-fucosidasa, proteína protectora, catepsina A, β-glucosidasa ácida, β-galactosidasa ácida, iduronato 2-sulfatasa, α-L-iduronidasa, galactocerebrosidasa, α-manosidasa ácida, β-manosidasa ácida, arilsulfatasa B, arilsulfatasa A, N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa, β-galactosidasa ácida, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, esfingomielinasa ácida, NPC-1, α-glucosidasa ácida, β-hexosamina B, heparina N-sulfatasa, α-N-acetilglucosaminidasa, polipéptido amiloide de los islotes (IAPP o amilina), α-glucosaminido N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-sulfato sulfatasa, a1 anti-tripsina, α-N-acetilgalactosaminidasa, α-neuramidasa, β-glucuronidasa, β-hexosamina A y lipasa ácida, poliglutamina, α-

sinucleína, péptido Aβ, proteína tau, canal de potasio hERG, polipéptido amiloide de los islotes, transtiretina, huntingtina, superóxido dismutasa, proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43), ataxina-3, superóxido dismutasa (SOD) y rodopsina.

Modalidad 155: El método de la modalidad 151, en donde la afección se asocia con una disfunción en la proteostasis de una proteína seleccionada del grupo que consiste en huntingtina, tau, alfa-sinucleína, a1 anti-tripsina y superóxido dismutasa.

Modalidad 156: El método de la modalidad 151, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, diabetes y complicaciones de la diabetes.

Modalidad 157: El método de la modalidad 151, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia lobular frontotemporal (FTLD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), ataxia espinocerebelosa (SCA), retinitis pigmentosa, enfermedades priónicas y autismo.

Modalidad 158: El método de la modalidad 151, que comprende, además, administrar un segundo agente seleccionado del grupo que consiste en un regulador de la proteostasis y una chaperona farmacológica.

Modalidad 159: Un método para aumentar la función del proteosoma en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 147 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 160: Un método para el tratamiento de una afección caracterizada por una actividad deficiente del proteosoma o deficiencia de otros componentes de la vía ubiquitina-proteosoma en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 147 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 161: Un método para tratar un cáncer o un tumor en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 147 o una sal, solvato, clatrato o profármaco de este farmacéuticamente aceptable.

Modalidades ilustrativas

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera.

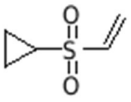
EJEMPLIFICACIÓN DE COMPUESTOS DE LAS FÓRMULAS (IA), (IB), (IC) O (ID) Y DE LAS FÓRMULAS (II), (IIA), (IIB) O (IIC)

Lista de abreviaturas

Abreviatura	**Significado**
THF	tetrahidrofurano
EtOAc	acetato de etilo
MeOH	metanol
DMF	*N*, *N*-dimetilformamida
DCM	diclorometano
rt	temperatura ambiente
DIPEA	diisopropiletilamina
TEA	trietilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
H	hora(s)
Min	minuto(s)
Pd/ C	paladio sobre carbono
Dioxano	1, 4-dioxano
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
Comp.	Compuesto
Satd	saturado
Ac	acuoso
TsCl	cloruro de 4-metilbencenosulfonilo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-terc-butilo
ACN	Acetonitrilo
Et_2AlCl	Cloruro de dietilaluminio
n-BuLi	n-Butil-litio

Ejemplo A. Preparación de los Productos intermedios IA a IVA

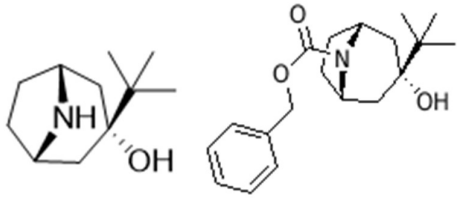
Preparación del Producto intermedio IA: (Etenosulfonil)ciclopropano



En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, se colocó una solución de cloruro de ciclopropanosulfonilo (7,05 g, 50,2 mmol) en THF (50 ml). A esta

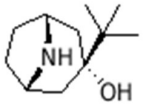
solución se añadió bromuro de vinilmagnesio (6,55 g, 49,9 mmol) en nitrógeno. La reacción se agitó durante la noche a 60 ºC, después la mezcla se enfrió a rt y se inactivó con 100 ml de salmuera fría. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con el uso de EtOAc/éter de petróleo (1:3) como eluyente para producir 798 mg (12 %) del compuesto del título como aceite de color amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,74-6,78 (m, 1H), 6,42-6,38 (d, 1H, *J* = 13,8 Hz), 6,11-6,09 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 2H).

Preparación del Producto intermedio IIA: (1R,3R,5S)-3-(terc-Butil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol



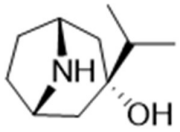
A. (1R,3R,5S)-3-(terc-butil)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo

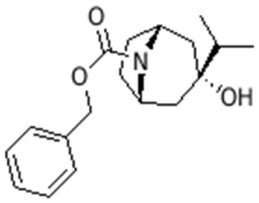
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de $LaCl_3$ (23 ml, 13,9 mmol) y (1R, 5S)-3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo (3,00 g, 11,6 mmol) en THF (15 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después la solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de cloruro de terc-butilmagnesio (14 ml) gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con agua, después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con el uso de una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1:6) para proporcionar 2,64 g (72 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{28}NO_3$: 318 (M+H); encontrada: 318. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,13-5,16 (m, 2H), 4,33 (3, 2H), 2,18-2,12 (m, 4H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,44-1,49 (m, 2H), 1,27 (brs, 2H), 0,82 (s, 9H).

B.  (1R,3R,5S)-3-(terc-butil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-terc-butil-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo (1,20 g, 3,78 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en MeOH (45 ml). A esta mezcla se le añadió Pd/C (200 mg), después la solución se desgasificó y se volvió a purgar con H_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 140 min, después la suspensión se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 800 mg (cuantitativo) del compuesto del título crudo como un líquido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{11}H_{22}NO$: 184 (M+H); encontrada: 184.

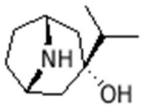
Preparación de Producto intermedio IIIA: (1R,3R,5S)-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol



A.  (1R,3R,5S)-3-hidroxi-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo

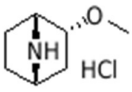
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de (1R, 5S)-3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo (4,078 g, 15,73 mmol) en THF (40 ml), después se añadió $LaCl_3(LiCl)_2$ (0,6 N) (31,5 ml, 18,88 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después la reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió bromuro de isopropilmagnesio (19 ml, 18,88 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 h a 0 ºC, después se inactivó por la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 3,8 g (80 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,30

(m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 4H), 1,64-1,59 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 1H), 0,83-0,81 (d, 6H, *J* = 6,6Hz), 1,76-1,73 (m, 4H).

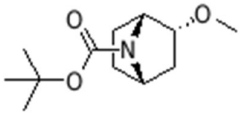
B. 

(1R,3R,5S)-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol

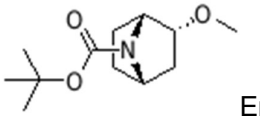
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de (1R,3R,5S)-3-hidroxi-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo (1,80 g, 5,93 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en MeOH (50 ml). A esta mezcla se le añadió Pd/C (200 mg), después la solución se desgasificó y se volvió a purgar con H_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después la suspensión se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,00 g (cuantitativo) del compuesto del título crudo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{10}H_{20}NO$: 170 (M+H); encontrada: 170.



Preparación de Producto intermedio IVA: Clorhidrato de (±)-(1R,2R,4S)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano



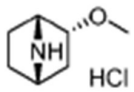
A. (1R,2R,4S)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 4,26 mmol) en MeOH (15 ml), después se añadió $NaBH_4$ (243 mg, 6,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó por la adición de 100 ml de agua, después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1:4) para proporcionar 550 mg (61 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{11}H_{20}NO_3$: 214 (M+H); encontrada: 214.

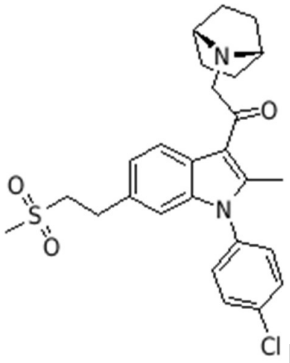
B. (1R,2R,4S)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de (1R,2S,4S)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butilo (358 mg, 1,68 mmol, según se preparó en la etapa anterior) y NaH (81 mg, 3,38 mmol) en DMF (5 ml). A esto le siguió la adición de yodometano (477 mg, 3,36 mmol), después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó por la adición de 100 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con el uso de una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1:4) para proporcionar 281 mg (74 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{22}NO_3$: 228 (M+H); encontrada: 228. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,29-4,26 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,11-1,08 (m, 1H).

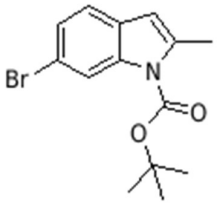


C. Clorhidrato de (±)-(1R,2R,4S)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado con N_2, se colocó (1R,2S,4S)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 1,23 mmol, según se preparó en la etapa anterior) y una solución de HCl en dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 140 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_7H_{14}NO$: 128 (M+H); encontrada: 128.

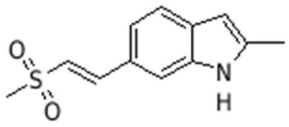


Ejemplo 1A. 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (1A)



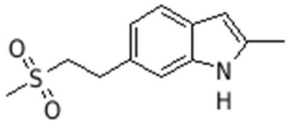
A. 6-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 6-bromo-2-metil-1*H*-indol (1,00 g, 4,76 mmol) y DMAP (58 mg, 0,47 mmol) en THF (15 ml), seguido de la adición de Boc_2O (1,565 g, 7,17 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1,32 g (89 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{14}H_{17}BrNO_2$: 310; encontrada: 310 [M+H].

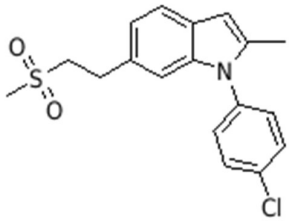


B. (*E*)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)vinil)-1*H*-indol

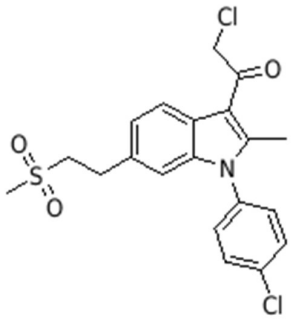
En un tubo de microondas de 20 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 6-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,27 g, 4,08 mmol, según se preparó en la etapa anterior), DIPEA (1,58 g, 12,3 mmol) y vinilmetilsulfona (651 mg, 6,13 mmol) en DMF (15 ml). A una solución agitada se le añadió $Pd(OAc)_2$ (46,0 mg, 0,200 mmol) y $P(o\text{-}Tolil)_3$ (125 mg, 0,41 mmol). La reacción se calentó hasta 160 ºC durante 2,5 h en el microondas, después la reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, ACN:H_2O = 5:95 hasta 50:50 en 20 min, después ACN:H_2O = 50:50 hasta 95:5 en 10 min) para proporcionar 437 mg (46 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{14}NO_2S$: 236 (M+H); encontrada: 236.

C.  2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol

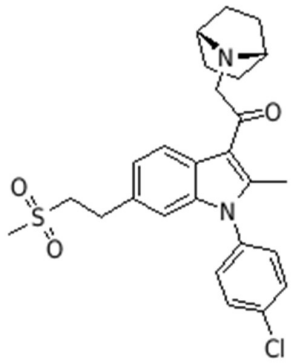
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 6-[(*E*)-2-metanosulfoniletenil]-2-metil-1*H*-indol (337 mg, 1,43 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en EtOAc (20 ml), seguido de la adición de Pd/C (65 mg). La solución resultante se desgasificó y se volvió a purgar con H_2, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo una atmósfera de H_2. El H_2 se ventiló del matraz, después la reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 290 mg (85 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{16}NO_2S$: 238 (M+H); encontrada: 238.

D.  1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol

En un tubo de microondas de 20 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 6-(2-metanosulfoniletil)-2-metil-1*H*-indol (340 mg, 1,43 mmol, según se preparó en la etapa anterior), 1-cloro-4-yodobenceno (512 mg, 2,15 mmol) y K_3PO_4 (608 mg, 2,86 mmol) en dioxano (10 ml). Después se añadieron (1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina (33 mg, 0,29 mmol) y CuI (27 mg, 0,14 mmol). La reacción se calentó hasta 130 °C durante 3 h en el microondas. La reacción se filtró y el filtrado se diluyó con 100 ml de salmuera. La mezcla se extrajo con DCM (3x150 ml) y los extractos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por Flash-Prep-HPLC (IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, ACN:H_2O =5:95 hasta 60:40 en 15 min, después ACN:H_2O =60:40 en 10 min) para proporcionar 220 mg (44 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{18}H_{19}ClNO_2S$: 348 (M+H); encontrada: 348.

E.  2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-3-il)etan-1-ona

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 1-(4-clorofenil)-6-(2-metanosulfoniletil)-2-metil-1H-indol (100 mg, 0,290 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en DCM (2 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC, después se añadió una solución de Et_2AlCl (0,55 ml, 0,493 mmol) gota a gota con agitación. La solución se agitó durante 30 min a 0 ºC, después a la reacción agitada se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (40,0 µl, 0,503 mmol) gota a gota. La solución se agitó durante 30 min a 0 ºC, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de salmuera y después se ajustó el pH a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (2x30 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (3x10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 120 mg (98 %) del compuesto del título como un aceite amarillo crudo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{20}Cl_2NO_3S$: 424 (M+H); encontrada: 424.

F.  2-((1S,4S)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-3-il)etan-1-ona (**1A**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 2-cloro-1-[1-(4-clorofenil)-6-(2-metanosulfoniletil)-2-metil-1H-indol-3-il]etan-1-ona (120 mg, 0,28 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en DMF (2 ml). Después se añadieron 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (194 mg, 2,00 mmol) y K_2CO_3 (160 mg, 1,16 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo

se purificó por Flash-Prep-HPLC (IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, ACN:H_2O (con 0,05 % de $NH_3.H_2O$) = 0:100 hasta 95:5 en 15 min, después MeOH (con 0,05 % de $NH_3.H_2O$):H_2O (con 0,05 % de $NH_3.H_2O$)=95:5 en 10 min) para proporcionar 47,5 mg (35 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{30}ClN_2O_3S$: 485,2 (M+H); encontrada: 485,3, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,8Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,43-3,35 (m, 4H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,73-1,67 (m, 4H), 1,30-1,23 (m, 4H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en Ejemplo 1A y los reactivos, los materiales de partida y las condiciones conocidas por el experto en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	**Datos**
2A	**2-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{32}ClN_2O_3S$: 499 (M+H); encontrada: 499. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 6H), 1,32-1,22 (m, 4H).
4A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3R,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{32}ClN_2O_4S$: 515 (M+H); encontrada: 515. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,03(m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,10-2,09 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 4H), 1,58-1,55 (m, 2H).

Comp.	Datos
5A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{32}ClN_2O_4S$: 515 (M+H); encontrada: 515. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,38-4,37 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,54-1,48 (m, 4H).
6A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,2S,4S)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{30}ClN_2O_4S$: 501 (M+H); encontrada: 501. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,39-1,38 (m, 1H), 0,83-0,79 (m, 1H).
7A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{30}ClN_2O_4S$: 489 (M+H); encontrada: 489. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 2H).
16A	**2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-6-(2-(ciclopropilsulfonil)etil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{28}H_{32}ClN_2O_3S$: 511 (M+H); encontrada 511. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05-8,03 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,74-7,72 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,53-7,51 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,21-7,19 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,95 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,71-1,69 (m, 4H), 1,28-1,26 (m, 4H), 0,98-0,96 (m, 4H).

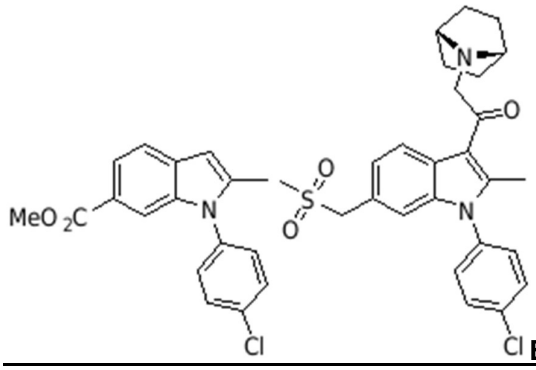
Comp.	Datos
23A	**1-(1-(4-clorofenil)-6-(2-(ciclopropilsulfonil)etil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3R,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{29}H_{34}ClN_2O_4S$: 541 (M+H); encontrada: 541. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06-8,04 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,74-7,72 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,54-7,51 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,21-7,19 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,66 (brs, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 2H), 0,98-0,96 (m, 4H).
24A	**1-(1-(4-clorofenil)-6-(2-(ciclopropilsulfonil)etil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3s,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{29}H_{34}ClN_2O_4S$: 541 (M+H); encontrada: 541. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07-8,05 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,75-7,73 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,54-7,52 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,22-7,20 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,73 (brs, 3H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,91 (brs, 2H), 1,64-1,49 (m, 6H), 0,98-0,93 (m, 4H).
8A	**3-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculada para $C_{26}H_{27}ClN_3O$: 432 (M+H); encontrada: 432. ^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,37 (brs, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73-1,70 (m, 4H), 1,29-1,27 (m, 4H).
17A	**4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculada para $C_{27}H_{29}ClN_3O$: 446 (M+H); encontrada: 446. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 4H), 1,28-1,26 (m, 4H).

Comp.	Datos
10A	**(±)-3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((2*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{27}ClN_3O_2$: 448 (M+H); encontrada: 448. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,71-3,72 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,04-3,06 (m, 2H), 2,96-3,00 (m, 2H), 2,72-2,77 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 1,93-1,95 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 2H).
15A	**(±)-3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((2*S*)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); encontrada: 462. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,76 (brs, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,73-2,78 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 1H), 1,33-1,39 (m, 1H).
20A	**3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((1R,3R,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); encontrada: 462. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,21 (brs, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 4H) 1,59-1,55 (m, 2H).

Comp.	Datos
21A	**3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); encontrada: 462. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,73 (brs, 3H), 3,32 (brs, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 6H).
31A	**3-(3-(2-(3-(*terc*-butil)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{31}H_{37}ClN_3O_2$: 518 (M+H); encontrada: 518. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,24 (brs, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,08-2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,75 (m, 4H), 1,34 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 0,77 (s, 9H).
32A	**3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-(3-hidroxi-3-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{30}H_{35}ClN_3O_2$: 504 (M+H); encontrada: 504. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,25 (brs, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 1H), 0,85-0,83 (m, 6H).

Comp.	Datos
33A	**3-(3-(2-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{29}ClN_3O$: 446 (M+H); encontrada: 446. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 2H), 0,97-0,95 (m, 3H), 0,90-0,71 (m, 3H).
18A	**(±)-4-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((2*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); encontrada: 462. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,01(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,17(d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 3H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,41-1,33 (m, 1H), 0,85-0,82 (m, 1H).
19A	**(±)-4-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((2*S*)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); encontrada: 476. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,74-3,71 (m, 3H), 3,58 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,99-1,98 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 1H).

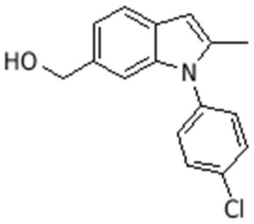
Comp.	Datos
25A	**4-(1-(4-clorofenil)-3-(2-(3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); encontrada: 476. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,82 (brs, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,20 (brs, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 6H), 1,58-1,55 (m, 2H).
26A	**4-(1-(4-clorofenil)-3-(2-(3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)butanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); encontrada: 476. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,82-3,70 (m, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,52 (m, 10H).



Ejemplo 2A. 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-((metilsulfonil)metil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (3A)

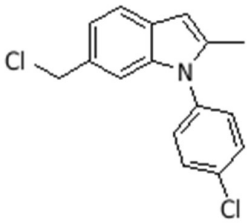
A. 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 25 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 2-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 7,93 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (3,8 g, 15,94 mmol) y K_3PO_4 (5,3 g, 24,97 mmol) en dioxano (10 ml). A esta solución agitada se le adicionaron CuI (310 mg, 1,63 mmol) y (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (390 mg, 3,42 mmol). La solución resultante se agitó durante 8 h a 120 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con 100 ml de agua y después la mezcla se extrajo con EtOAc (2x500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2x50 ml) y después se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2,3 g (97 %) del compuesto del título como un sólido marrón. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{17}H_{15}ClNO_2$: 300 (M+H); encontrada: 300.



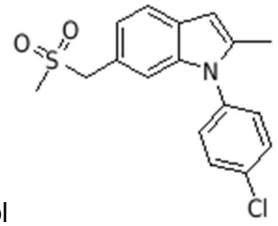
B. (1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)metanol

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (2,3 g, 7,67 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en THF (200 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C, después se añadió $LiAlH_4$ (585 mg, 17,24 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó por la adición de 10 ml de agua. Los sólidos se eliminaron por filtración, después el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,6 g (77 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{16}H_{15}ClNO$: 272 (M+H); encontrada 272.



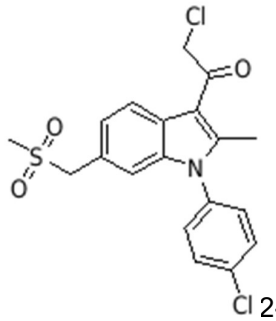
C. 6-(clorometil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de [1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metanol (1,0 g, 3,68 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en DCM (20 ml). A esta solución se le añadió TEA (900 mg, 8,89 mmol) y MsCl (600 mg, 5,24 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó por la adición de 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2x100 ml) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 100 mg (9 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{16}H_{14}Cl_2N$: 290 (M+H); encontrada: 290.



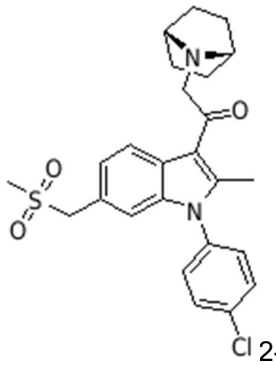
D. 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-((metilsulfonil)metil)-1*H*-indol

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 6-(clorometil)-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol (200 mg, 0,69 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en DMF (5 ml). A esta solución se le añadió metanosulfinato de sodio (351 mg, 3,44 mmol) y la reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La reacción se inactivó por la adición de 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2x10 ml) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 118 mg (51 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,69-7,66 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

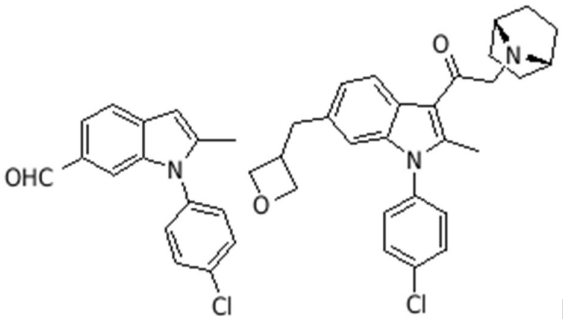


E. 2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-((metilsulfonil)metil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 1-(4-clorofenil)-6-(metanosulfonilmetil)-2-metil-1*H*-indol (200 mg, 0,60 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en DCM (5 ml). A esta solución se le añadieron Et_2AlCl (1 ml, 0,89 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (100 mg, 0,89 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2x10 ml) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 140 mg del compuesto del título crudo como un sólido marrón. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{18}Cl_2NO_3S$: 410 (M+H); encontrada: 410.

F.  2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-((metilsulfonil)metil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (**3A**)

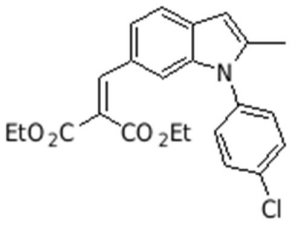
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado con N_2 se colocó una solución de 2-cloro-1-[1-(4-clorofenil)-6-(metanosulfonilmetil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]etan-1-ona (144 mg, 0,35 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en DMF (3 ml), después se le añadieron K_2CO_3 (242 mg, 1,74 mmol) y 4-clorociclohexan-1-amina (233 mg, 1,74 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El producto crudo se purificó por Flash-Prep-HPLC (IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, H_2O/ACN = 100:1 hasta 45:55 en 30 min) para proporcionar 29 mg (18 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{28}ClN_2O_3S$: 471 (M+H); encontrada: 471. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,13-8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), δ 7,76-7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,72-1,70 (m, 4H), 1,29-1,27 (m, 4H).



Ejemplo 3A. 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (11A)

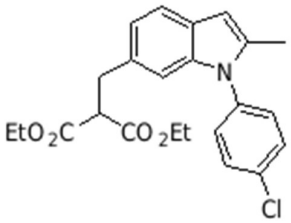
A. 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carbaldehído

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de [1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metanol (770 mg, 2,84 mmol, según se preparó en la Etapa B del Ejemplo 2A) en DCM (30 ml). A esta solución se le añadió DMP (1,33 g, 3,11 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna con el uso de una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 577 mg (75 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{16}H_{13}ClNO$: 270 (M+H); encontrada: 270.



B. 2-((1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)metilen)malonato de dietilo

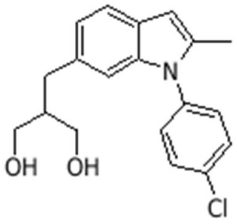
En un matraz de fondo redondo de 100 ml con N_2 se colocó una solución de 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carbaldehído (1,377 g, 5,12 mmol, según se preparó en la etapa anterior), malonato de dietilo (3,9 ml, 25,6 mmol), piperidina (0,48 ml, 4,86 mmol) y ácido benzoico (384 mg, 3,14 mmol) en tolueno (50 ml), después la reacción se agitó durante la noche a 110 ºC en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de EtOAc, se lavó con salmuera (3x15 ml), se secó y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna en gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 1,781 g (85 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{23}H_{23}ClNO_4$: 412 (M+H); encontrada: 412.

C. 

2-((1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)metil)malonato de dietilo

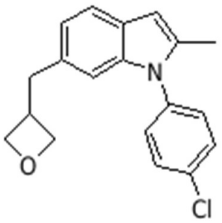
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 2-[[1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metiliden]propanodioato de 1,3-dietilo (1,781 g, 4,33 mmol, según se preparó en la etapa anterior) y Pd/C (178 mg) en EtOAc (50 ml). La solución resultante se desgasificó y se volvió a purgar con H_2 y después se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre un gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 1,58 g (88 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{23}H_{24}ClNO_4$: 414 (M+H); encontrada: 414.

D. 2-((1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)metil)propano-1,3-diol



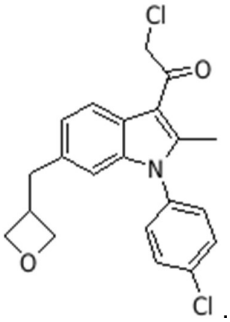
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 1,3-2-[[1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metil]propanodioato de dietilo (1,580 g, 3,82 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en THF (50 ml), seguido de la adición de DIBAL-H (30,6 ml, 30,6 mmol) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después la reacción se inactivó por la adición de 30 ml de metanol/sal de Rochelle acuosa saturada. La mezcla se filtró, después el filtrado se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna en gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 731 mg (58 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{21}ClNO_2$: 330 (M+H); encontrada: 330.

E. 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol

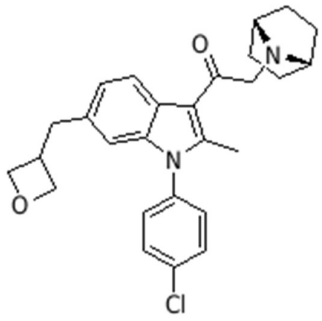


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 2-[[1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-6-il]metil]propano-1,3-diol (1,20 g, 3,64 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en THF (50 ml), después la solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió n-BuLi (1,46 ml, 3,64 mmol) gota a gota. Después de 30 min, se añadió TsCl (693 mg, 3,63 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción agitada se le añadió n-BuLi (1,57 ml, 4,00 mmol) gota a gota a 0 ºC, después la reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó por la adición de 30 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (1x30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna en gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 795 mg (70 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{19}ClNO$: 312 (M+H); encontrada: 312.

F. 2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1H-indol-3-il)etan-1-ona



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1H-indol (110 mg, 0,35 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en DCM (10 ml), seguido de la adición de cloruro de 2-cloroacetilo (80,0 µl, 1,01 mmol) y Et_2AlCl (0,78 ml, 0,70 mmol). La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 40 min, después la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 142 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{21}H_{20}Cl_2NO_2$: 388 (M+H); encontrada: 388,



G. 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (**11A**)

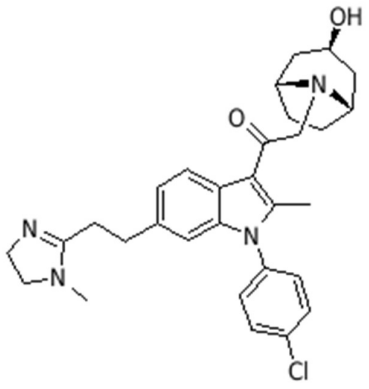
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 2-cloro-1-[1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il]etan-1-ona (111 mg, 0,286 mmol, según se preparó en la etapa anterior) en DMF (5 ml), después se le añadieron clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano (77 mg, 0,572 mmol) y K_2CO_3 (59,0 mg, 0,427 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después el producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna, XBridge RP18, 19 x 150 mm; fase móvil: Agua (0,05 % de NH_4HCO_3)/ACN 85:15 hasta 40:60 en 10 min) para proporcionar 42,8 mg (33 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{30}ClN_2O_2$: 449 (M+H); encontrada 449. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,75-4,71 (m, 2H), 4,45-4,41 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,90-1,88 (m, 4H), 1,39-1,36 (m, 4H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en Ejemplo 3A y los reactivos, los materiales de partida y las condiciones conocidas por el experto en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	Datos
12A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,2S,4S)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); encontrada 479. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 3H), 3,81 (brs, 1H), 3,56 (brs, 1H), 3,31-3,25 (m, 4H), 3,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,32-2,31 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,59-1,57 (m, 1H), 1,10-1,07 (m, 1H).
13A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,2R,4S)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{30}ClN_2O_3$: 465 (M+H); encontrada: 465. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 1H).
14A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{30}ClN_2O_3$: 453 (M+H); encontrada: 453. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,77-4,73 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 3H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 5H), 2,03 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 3H).
22A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); encontrada 479. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,22-4,19 (m, 3H), 3,75 (brs, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,12 (brs, 3H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,51-1,46 (m, 2H).

Comp.	Datos
27A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); encontrada 479. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,55-4,53 (m, 2H), 4,37-4,36 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,23-3,16 (m, 3H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,63-1,62 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 4H).

Ejemplo 4A. 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona (28A)



1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona (28A).

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 3-(1-(4-clorofenil)-3-(2-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-1*H*-indol-6-il)propanonitrilo (212 mg, 0,46 mmol, según se preparó en el Ejemplo 1A) en una mezcla de MeOH y DCM (10 ml). Se introdujo gas cloruro de hidrógeno en el matraz, seguido por la adición de TEA (252 mg, 2,49 mmol) y (2-aminoetil)(metil)amina (68 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción cruda (6 ml) se purificó por Flash-Prep-HPLC (Columna (CombiFlash-1), gel de sílice C18; fase móvil, agua/MeOH = 95:5 hasta 50:50 en 35 min) para proporcionar 19 mg (8 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{30}H_{36}ClN_4O_2$: 519 (M+H); encontrada: 519. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92-7,93 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,51 (brs, 2H), 3,31-3,36 (m, 2H), 3,01-3,05 (m,

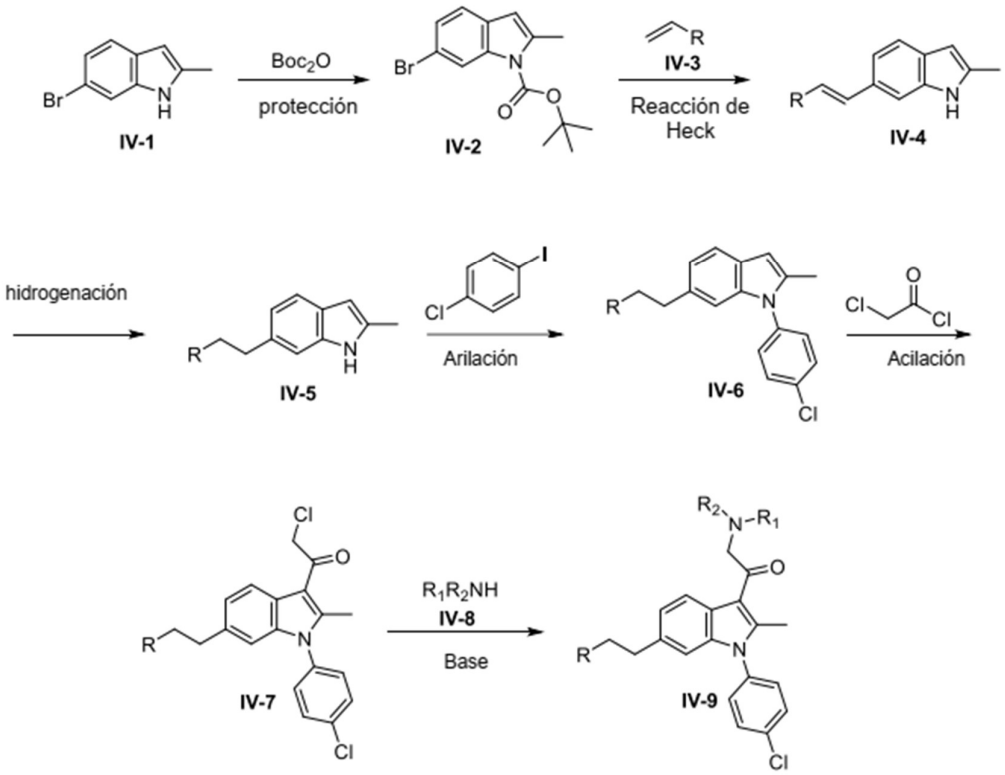
2H), 2,71 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,54-2,58 (m, 2H), 2,07-2,09 (m, 2H), 1,87-1,88 (m, 2H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 2H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en Ejemplo 4A y los reactivos, los materiales de partida y las condiciones conocidas por el experto en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

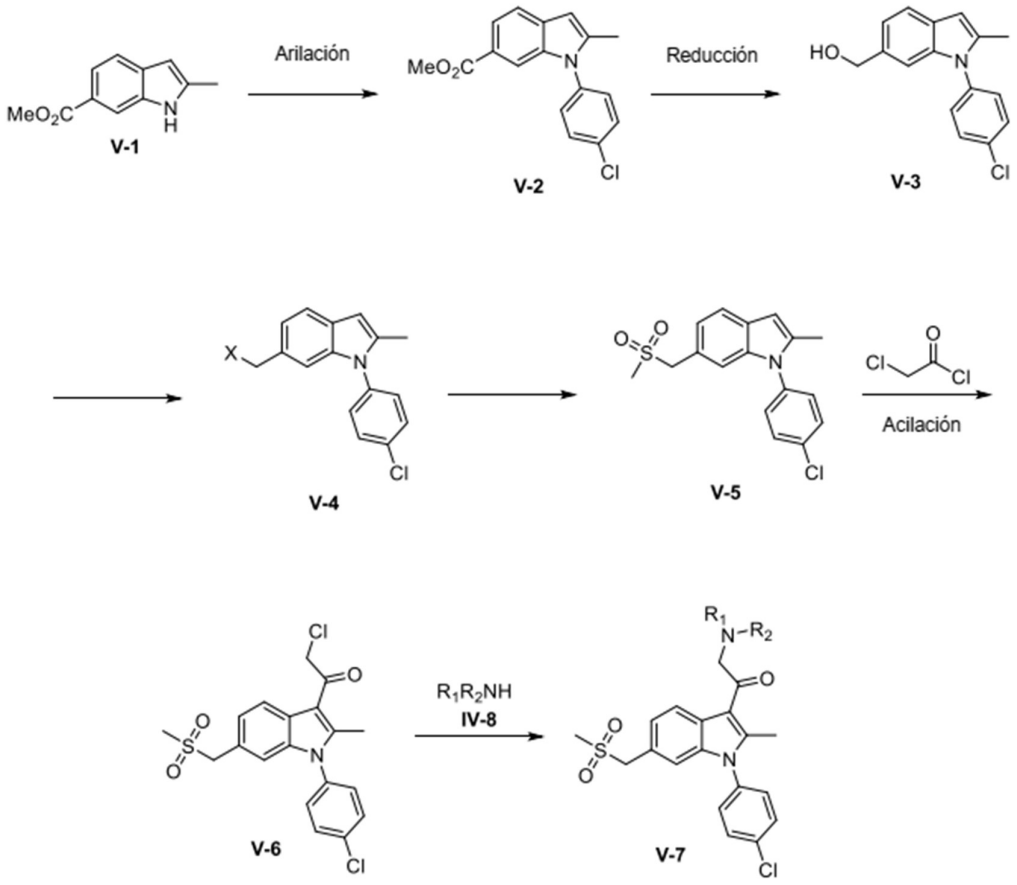
Comp.	Datos
29A	**1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-6-(2-(1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-2-((1R,3R,5S)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)etan-1-ona** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{30}H_{36}ClN_4O_2$: 519/521 (M+H); encontrada: 519. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,24-2,36 (m, 4H), 2,11-2,15 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 2H).

Esquemas generales

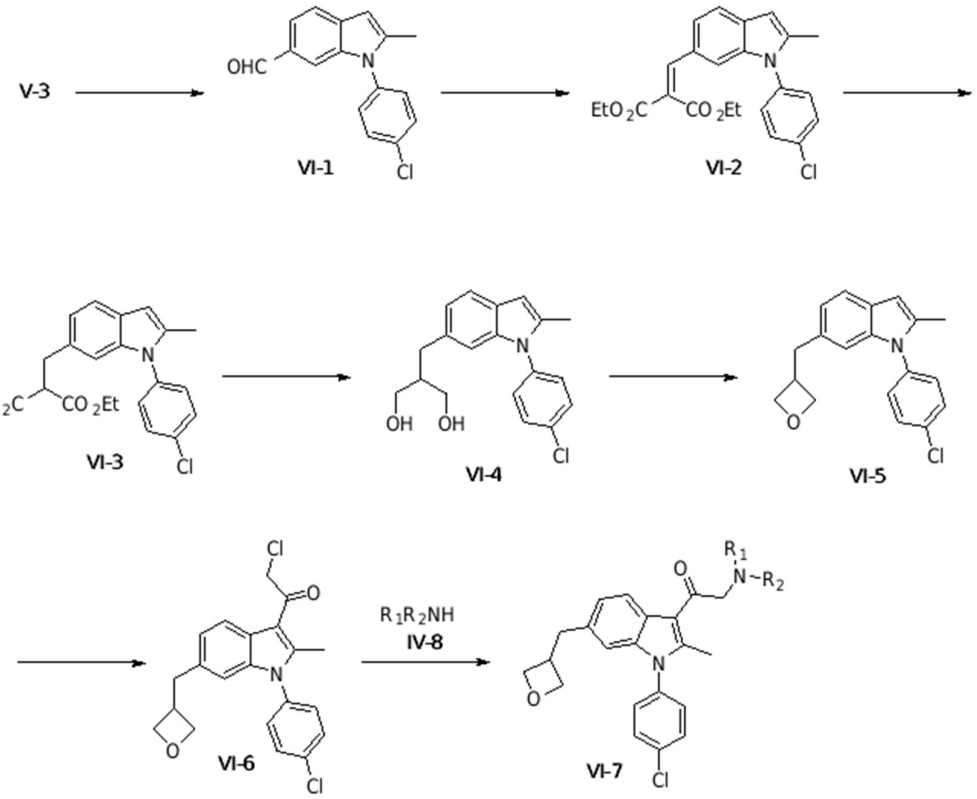
Esquema IV


Br
N
H
IV-1
Boc2O
protección
Br
N
O
O
IV-2
R
IV-3
Reacción de
Heck
R
N
H
IV-4
hidrogenación
R
N
H
IV-5
I
Cl
Arilación
R
N
Cl
IV-6
O
Cl
Cl
Acilación
Cl
O
R
N
Cl
IV-7
R1R2NH
IV-8
Base
R2
N
R1
O
R
N
Cl
IV-9

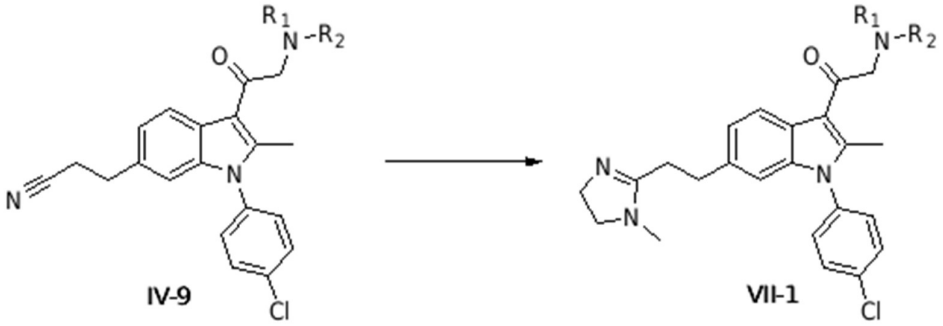
Esquema V


Arilación
Reducción
Acilación
R_1R_2NH
IV-8
V-1
V-2
V-3
V-4
V-5
V-6
V-7

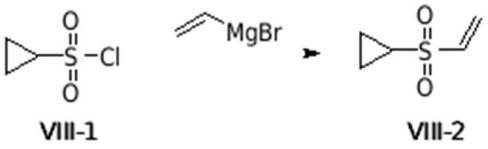
Esquema VI



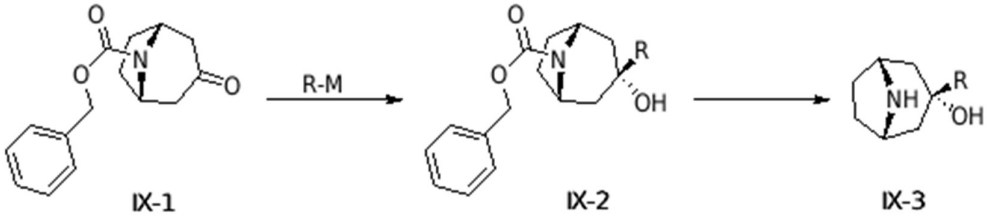
Esquema VII



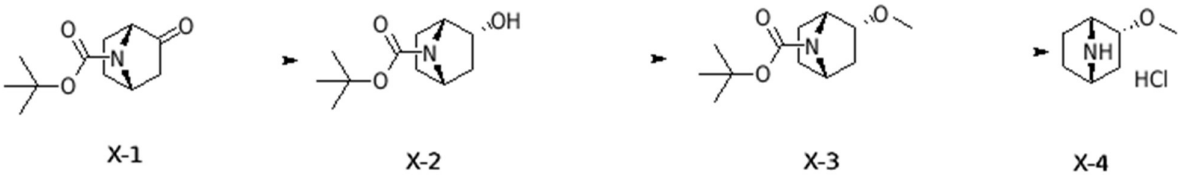
Esquema VIII



Esquema IX



Esquema X



Ejemplo 5A: Ensayo de inhibición de Usp14

Mediante el uso de la metodología descrita anteriormente [B. H. Lee y otros, Nature 2010, 467 (9), 179, cuyo contenido se incorpora expresamente como referencia en la presente descripción], se encontró que los compuestos seleccionados, descritos en la presente descripción, inhiben a USP14 como se describe en la Tabla 4. "I" en la Tabla siguiente designa un IC_{50} de >0,1 μM, "II" en la Tabla siguiente designa una IC_{50} entre 0,05 y 0,1 μM y "III" designa una IC_{50} <0,05 μM. Los valores IC_{50} en la Tabla siguiente representan el valor promedio de un mínimo de dos determinaciones experimentales.

Tabla 4.

Compuesto núm.	Categoría IC_{50} de Usp14
1A	III
2A	III
3A	II
4A	III
5A	III
6A	III
7A	III
8A	III
9A	I
10A	III
11A	III
12A	II
13A	III
14A	II
15A	III
16A	III
17A	III
18A	III
19A	III
20A	I
21A	II

Compuesto núm.	Categoría IC_{50} de Usp14
22A	II
23A	III
24A	II
25A	I
26A	I
27A	I
28A	III
29A	III
30A	II
31A	I
32A	II
33A	III

EJEMPLIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LAS FÓRMULAS (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe)

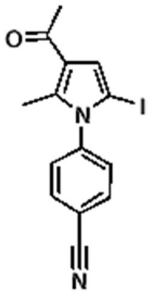
Listado de abreviaturas

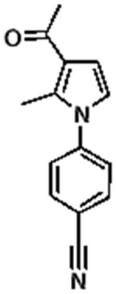
Abreviaturas	**Significado**
THF	Tetrahidrofurano
EtOAc	Acetato de etilo
MeOH	Metanol
Etanol	Etanol
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
TA	Temperatura ambiente
DIPEA	Diisopropiletilamina
dppf	1,1′-ferrocenodiil-bis(difenilfosfina)
TEA	Trietilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
h	Hora(s)
min	Minuto(s)
Pd/C	Paladio sobre carbono
Dioxano	1,4-dioxano
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio

Abreviaturas	Significado
Comp.	Compuesto
Satd	Saturado
Ac	Acuoso
TsCl	Cloruro de 4-metilbencenosulfonilo
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
Boc_2O	Di-terc-butil dicarbonato
ACN	Acetonitrilo
MeCN	Acetonitrilo
Et_2AlCl	Cloruro de dietilaluminio
n-BuLi	n-butil litio
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
TLC	Cromatografía de capa fina

Ejemplo B. Preparación de Productos intermedios de IB a XXXIB

Preparación de Producto intermedio IB: 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

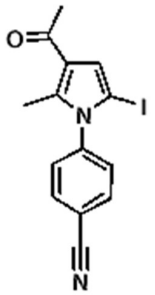




A. 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2 l se colocó una mezcla de 1-(2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (30,0 g, 244 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (44,0 g, 363 mmol), Cs_2CO_3 (156 g, 479 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (400 ml). La mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 16 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla

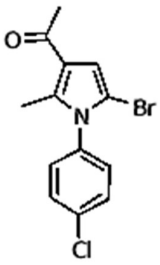
se diluyó con agua (1,2 l) y después se extrajo con acetato de etilo (3x600 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x200 ml) y después se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como el eluyente, para producir 45 g (82 %) de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{14}H_{12}N_2O$: 225 (M+H); encontrada 225. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83-7,81 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,72 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

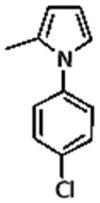


B. 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2 l, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (20,0 g, 89,2 mmol) en diclorometano (1 l). A la solución se le añadió *N*-yodosuccinimida sólida (40,0 g, 178 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40 ºC durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada y acuosa de $Na_2S_2O_3$ (3x400 ml) y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como el eluyente, para producir 30 g (96 %) de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanquecino. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{14}H_{11}IN_2O$: 350 (M+H); encontrada 350. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86-7,84 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

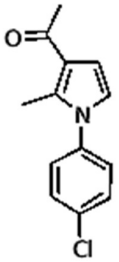
Preparación de Producto intermedio IIB: 1-(5-bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona





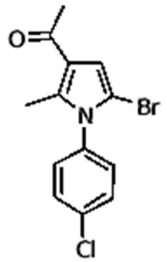
A. 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol

Una mezcla de 4-oxo-pentanal (5,00 g, 50,00 mmol) y 4-cloroanilina (6,35 g, 50,00 mmol) en ácido acético (50 ml) se calentó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto restante crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de poro 60-120 y se eluyó con hexano para producir 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol (3,0 g, 31 %) como un líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,72 (brt, *J*= 2,1 Hz 1H), 6,18 (brt, *J*= 3,1 Hz, 1H), 6,03 (brs, 1H), 2,19 (s, 3H).



B. 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

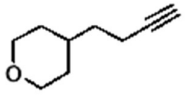
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se colocó una solución de 1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol (4,0 g, 20,87 mmol) en diclorometano (40 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C, después de lo cual se añadieron cloruro de acetilo (2,46 g, 31,34 mmol) y una solución de cloruro de dietilaluminio (25 % en peso en tolueno, 35 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C antes de diluirse con agua helada (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexanos (1:20) como el eluyente, para producir 1,7 g (35 %) de 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{12}ClNO$: 234 (M+H); encontrada 234. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, *J*= 1,5Hz, 1H), 7,59 (d, *J*= 8,4Hz, 2H), 7,50 (d, *J*= 8,7Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).



C. 1-(5-bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

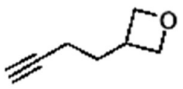
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (1,10 g, 4,71 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La solución se enfrió hasta -10 ºC y después se añadió NBS sólido (838 mg, 4,71 mmol) al matraz. La mezcla resultante se dejó en agitación a -10 ºC durante 2 h antes de diluirse con agua helada (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexanos (20:1) como el eluyente, para producir 1,45 g (99 %) de 1-(5-bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{11}BrClNO$: 312 (M+H); encontrada 312. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63-7,68 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

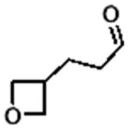
Preparación de Producto intermedio IIIB: 4-(but-3-in-1-il)tetrahidro-2*H*-pirano



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (1,5 g, 7,81 mmol) en metanol (30 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (2,2 g, 15,92 mmol) y 3-(oxan-4-il)propanal (560 mg, 3,94 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h a temperatura ambiente antes de diluirla con agua. La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) como el eluyente. Este procedimiento proporcionó 100 mg (18 %) de 4-(but-3-in-1-il)oxano parcialmente puro como un aceite incoloro.

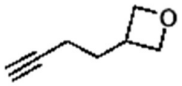
Preparación de Producto intermedio IVB: 3-(but-3-in-1-il)oxetano





A. 3-(oxetan-3-il)propanal

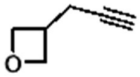
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 3-(oxetan-3-il)propan-1-ol (700 mg, 6,03 mmol) en diclorometano (30 ml). A la solución se le añadió el reactivo de Dess-Martin (2,68 g, 6,32 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla heterogénea se concentró y el residuo restante se trató con 30 ml de éter de petróleo/acetato de etilo (5:1). La mezcla se dejó en agitación durante 10 min antes de filtrarse. El filtrado se concentró para producir 0,7 g (crudo) de 3-(oxetan-3-il)propanal como un aceite amarillo claro.



B. 3-(but-3-in-1-il)oxetano

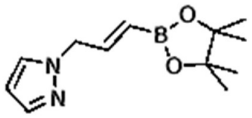
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (1,2 g) en metanol (20 ml). A la solución se le añadió carbonato de potasio (1,45 g, 10,42 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla heterogénea después se trató con una solución de 3-(oxetan-3-il)propanal (600 mg, 5,26 mmol) en metanol (2 ml) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir 600 mg (crudo) de 3-(but-3-in-1-il)oxetano como un aceite amarillo claro.

Preparación de Producto intermedio VB: 3-(prop-2-in-1-il)oxetano



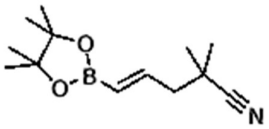
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de carbonato de potasio (4,14 g, 29,95 mmol) y metanol (75 ml). El matraz se enfrió hasta 0 ºC y después se añadió al matraz dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (3,45 g, 17,96 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 h a 0 ºC y después se añadió 2-(oxetan-3-il)acetaldehído (1,5 g, 14,98 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h antes de diluirla con agua (75 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x70 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para producir 1,44 g (crudo) de 3-(prop-2-in-1-il)oxetano como un aceite incoloro.

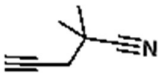
Preparación de Producto intermedio VIB: (*E*)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-1*H*-pirazol



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol (330 mg, 3,11 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,19 g, 4,67 mmol) en etanol (10 ml). Después se añadieron al matraz arena de cobre (20 mg) y metóxido de sodio (34 mg) La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y después la fase orgánica se lavó con salmuera (3x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir 1,2 g (crudo) de (*E*)-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-1*H*-pirazol como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{19}BN_2O_2$: 235 (M+H); encontrada 235.

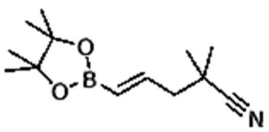
Preparación de Producto intermedio VIIB: (*E*)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enonitrilo





A. 2,2-dimetilpent-4-inonitrilo

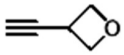
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se colocó una solución de 2-metilpropanonitrilo (750 mg, 10,85 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). El sistema se enfrió hasta -78 ºC y después se añadió una solución de LDA en tetrahidrofurano (2,0 M, 8,25 ml) gota a gota en 15 min. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min a -78 ºC y después se añadió 3-bromoprop-1-ino (2,6 g, 21,86 mmol) gota a gota en 5 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron al vacío para producir 1,0 g (crudo) de 2,2-dimetilpent-4-inonitrilo como un aceite amarillo.



B. (*E*)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enonitrilo

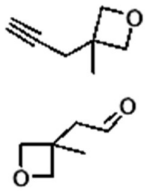
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 2,2-dimetilpent-4-inonitrilo (1,0 g, 9,33 mmol) en etanol (30 ml). Se añadieron al matraz arena de cobre (64 mg, 1,01 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,08 g, 20,00 mmol) y metóxido de sodio (540 mg, 3,00 mmol, 0,30 equiv). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante el uso de éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) como el eluyente, para producir 1,1 g (50 %) de (*E*)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{22}BNO_2$: 236 (M+H); encontrada 236.

Preparación de Producto intermedio VIIIB: 3-etiniloxetano



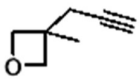
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una mezcla de dimetil 1-diazo-2-oxopropilfosfonato (3,74 g, 19,48 mmol), K_2CO_3 (4,42 g, 31,75 mmol) y metanol (75 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y después se añadió oxetano-3-carbaldehído (1,17 g, 13,59 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y después se extrajo con diclorometano (2x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron para producir 1,37 g (crudo) de 3-etiniloxetano como un aceite amarillo claro.

Preparación de Producto intermedio IXB: 3-metil-3-(prop-2-in-1-il)oxetano



A. 2-(3-metiloxetan-3-il)acetaldehído

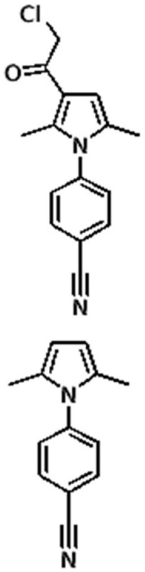
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-(3-metiloxetan-3-il)etan-1-ol (1,1 g, 9,47 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadió periodinano de Dess-Martin (4,8 g, 11,3 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se disolvió nuevamente en acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (1x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío para producir 1,0 g (93 %) de 2-(3-metiloxetan-3-il)acetaldehído crudo como un aceite amarillo.



B. 3-metil-3-(prop-2-in-1-il)oxetano

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-(3-metiloxetan-3-il)acetaldehído (800 mg, 7,01 mmol) en metanol (20 ml). Después de enfriar hasta 0 °C, la solución se trató con carbonato de potasio sólido (1,90 g, 13,8 mmol), seguido por una solución de dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (1,62 g, 8,37 mmol) en metanol (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, antes de concentrarse al vacío. Los materiales restantes se disolvieron nuevamente en acetato de etilo (200 ml). La mezcla orgánica se lavó con salmuera (3x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 770 mg (crudo) de 3-metil-3-(prop-2-in-1-il)oxetano como un aceite amarillo crudo.

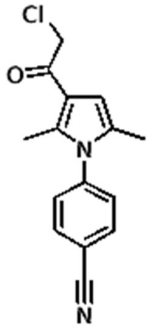
Preparación de Producto intermedio XB: 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo



A. 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

Una mezcla de *p*-aminobenzonitrilo (2,0 g, 0,01 mol) y hexano-2,5-diona (5,7 g, 0,05 mol) en ácido acético (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente el exceso de ácido acético se eliminó al vacío y el material restante se diluyó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de poro 100-200 mediante el uso de acetato de etilo al 2 % en hexanos como el eluyente, para producir 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (3,0 g, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN

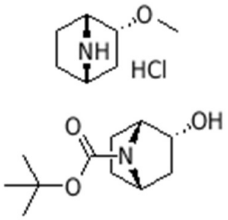
(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 5,92 (s, 2H), 2,03 (s, 6H).



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

A una suspensión fría de tricloruro de aluminio anhidro (2,6 g, 0,019 mol) en diclorometano seco (50 ml) se le añadió cloruro de cloroacetilo (2,2 g, 0,019 mol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 0,5 h a 0 °C y después se le añadió una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (3,3 g, 0,018 mol) en diclorometano (30 ml) en una porción única. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de verterse en agua helada. La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de poro 100-200, mediante el uso de acetato de etilo al 30 % en hexanos como el eluyente, para producir 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,4 g, 31 %) como un sólido negro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

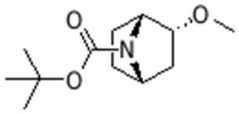
Preparación de Producto intermedio XIB: Clorhidrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano



A. (1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

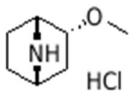
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 4,26 mmol) en MeOH (15 ml) y después se añadió $NaBH_4$ (243 mg, 6,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó por la adición de 100 ml de agua, después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1:4) para proporcionar 550 mg (61 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{11}H_{20}NO_3$: 214 (M+H); encontrada: 214.



B. (1*R*,2*R*,4*S*)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

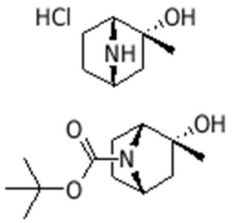
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N_2, se colocó una solución de (1R,2S,4S)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (358 mg, 1,68 mmol, según se preparó en la etapa anterior) y NaH (81 mg, 3,38 mmol) en DMF (5 ml). A esto le siguió la adición de yodometano (477 mg, 3,36 mmol), después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó por la adición de 100 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con el uso de una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/éter de petróleo (1:4) para proporcionar 281 mg (74 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{22}NO_3$: 228 (M+H); encontrada: 228. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,29-4,26 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,11-1,08 (m, 1H).



C. clorhidrato de **(±)-**(1*R*,2*R*,4*S*)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

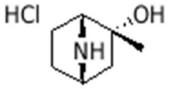
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado con N_2, se colocó (1*R*,2*S*,4*S*)-2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 1,23 mmol, según se preparó en la etapa anterior) y una solución de HCl en dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 140 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_7H_{14}NO$: 128 (M+H); encontrada: 128.

Preparación de Producto intermedio XIIB: Clorhidrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol



A. (1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

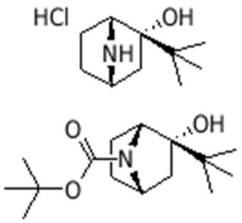
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (1,5 g, 7,10 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La solución se enfrió hasta -10 ºC y después se le añadió bromuro de metilmagnesio (7,1 ml, 3 M en éter). La mezcla resultante se dejó en agitación a -10 ºC durante 1 h antes de diluirse con cloruro de amonio acuoso. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, antes de concentrarse al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 hasta 1:3) como el eluyente, para producir 680 mg (42 %) de 2-hidroxi-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{21}NO_3$: 228 (M+H); encontrada: 228. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,15 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,87-1,51 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,39-1,29 (m, 1H).



B. clorhidrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

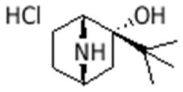
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó 2-hidroxi-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (300 mg, 1,32 mmol), que después se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 300 mg de cloruro de 2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol hidrógeno racémico crudo como un sólido marrón claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_7H_{13}NO$: 128 (M+H); encontrada: 128.

Preparación de Producto intermedio XIIIB: Clorhidrato de (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*terc*-butil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol



A. (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*terc*-butil)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

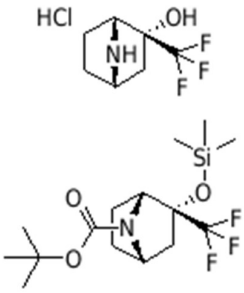
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (1,08 g, 5,11 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), seguido por $LaCl_3(LiCl)_2$ (3,6 ml, 1,20 equiv). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con una solución de cloruro de *terc*-butilmagnesio (6 ml, 1,20 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se condensaron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como el eluyente, para producir 570 mg (41 %) de 2-*terc*-butil-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico como un sólido blanquecino. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{27}NO_3$: 270 (M+H); encontrada: 270.



B. clorhidrato de (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*terc*-butil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

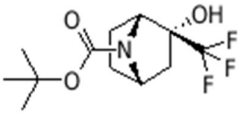
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-*terc*-butil-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (570 mg, 2,12 mmol), que después se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Al concentrar la mezcla de reacción al vacío se proporcionaron 358 mg de 2-*terc*-butil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico crudo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{10}H_{19}NO$: 170 (M+H); encontrada: 170.

Preparación de Producto intermedio XIVB: Clorhidrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol



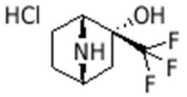
A. (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-2-((trimetilsilil)oxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (1,05 g, 4,97 mmol), trimetil(trifluorometil)silano (860 mg, 6,05 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (20 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) como el eluyente, para producir 1,5 g (85 %) de 2-(trifluorometil)-2-[(trimetilsilil)oxi]-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico como un aceite incoloro.



B. (1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

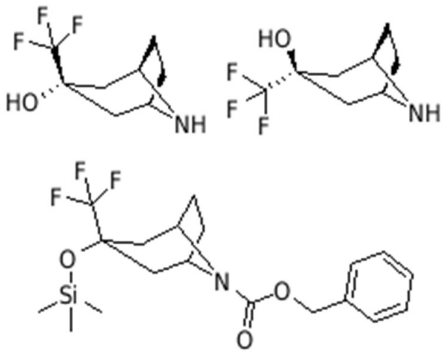
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 7,10 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (2,2 g, 8,41 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como el eluyente, para producir 500 mg (25 %) de 2-hidroxi-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico como un sólido blanco.



C. clorhidrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

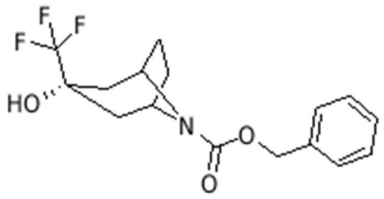
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-hidroxi-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (560 mg, 1,99 mmol), que después se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, antes de concentrarse al vacío. Este proceso proporcionó 700 mg de clorhidrato de 2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol crudo racémico como un sólido crudo marrón claro.

Preparación de Productos intermedios XVB y XVIB: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol y (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol



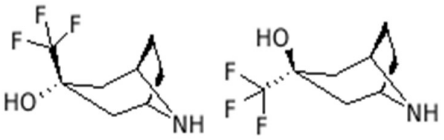
A. 3-(trifluorometil)-3-((trimetilsilil)oxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo (5,2 g, 20,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y después se le añadieron trimetil(trifluorometil)silano (3,4 g) y fluoruro de tetrabutilamonio (40 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El pH de la mezcla de reacción se neutralizó por la adición de bicarbonato de sodio acuoso y después se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) como el eluyente, para producir 7,2 g (87 %) de 3-(trifluorometil)-3-((trimetilsilil)oxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{26}F_3NO_3Si$: 402 (M+H); encontrada: 402.



B. 3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo

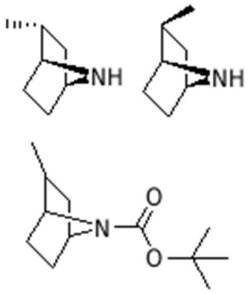
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 3-(trifluorometil)-3-((trimetilsilil)oxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo (7,2 g, 17,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), que después se trató con una solución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes que el pH se neutralizara con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexano (1:8 a 1:2) como el eluyente, para producir 2,5 g (42 %) de 3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{16}H_{18}F_3NO_3$: 330 (M+H); encontrada: 330. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,39-7,29 (m, 5H), 5,98-5,75 (m, 1H), 5,13-5,05 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,10-1,57 (m, 6H)



C. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol y (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol

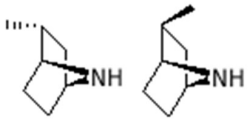
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de bencilo (1,5 g, 4,55 mmol) en metanol (25 ml), a la que después se le añadió paladio sobre carbono (225 mg). La mezcla resultante se roció con gas hidrógeno y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se filtraron a partir de la reacción y el filtrado se concentró al vacío para producir 700 mg (79 %) de una mezcla de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol y (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_8H_{12}F_3NO$: 196 (M+H); encontrada: 196. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5,54 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,20-1,96 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 6H)

Preparación de Productos intermedios XVIIB y XVIIIB: Clorhidrato de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano y clorhidrato de (±)-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano



A. (1*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

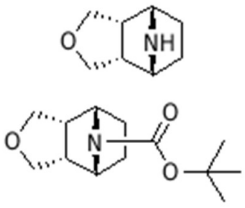
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 2-metilen-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 3,83 mmol) en metanol (10 ml), a la que se le añadió paladio sobre carbono (200 mg). La mezcla resultante se roció con hidrógeno y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (20 ml) y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para producir 770 mg (95 %) de 2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite crudo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{21}NO_2$: 213 (M+H); encontrada: 213.



B. clorhidrato de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano y clorhidrato de (±)-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

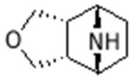
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (670 mg, 3,17 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), que después se trató con cloruro de hidrógeno concentrado acuoso (2 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 620 mg de una mezcla de clorhidrato de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano crudo y clorhidrato de (±)-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como un aceite amarillo.

Preparación de Producto intermedio XIXB: Clorhidrato de (±)-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminoisobenzofurano



A. (±)-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminoisobenzofuran-8-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se colocó una solución de (2*R*,3*S*)-2,3-bis(hidroximetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (880 mg, 3,42 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadió *n*-butil litio (1,4 ml, 2,45 M en hexanos). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 30 min. Después al matraz se le añadió una solución de cloruro de tosilo (650 mg, 3,41 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a 0 ºC. Al matraz se le añadió otra porción de *n*-butil litio (1,4 ml, 2,5 M en hexanos) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min a 0 ºC antes de diluirla con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) como el eluyente, para producir 560 mg (68 %) de (3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminoisobenzofuran-8-carboxilato de *terc*-butilo racémico como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{21}NO_3$: 240 (M+H); encontrada: 240.

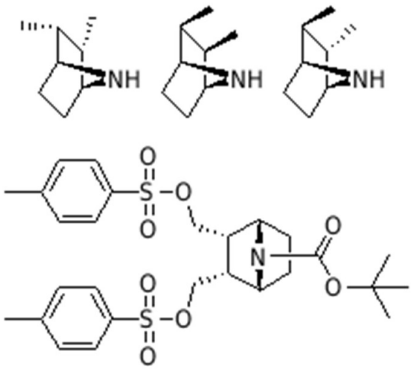


B. clorhidrato de (±)-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminoisobenzofurano

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de (3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminoisobenzofuran-8-carboxilato de *terc*-butilo racémico (560 mg, 2,34 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml), que después se trató con cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (1 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 470 mg de clorhidrato de (3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminoisobenzofurano racémico crudo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_8H_{13}NO$: 140 (M+H); encontrada: 140.

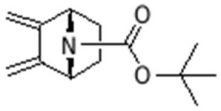
Preparación de Productos intermedios XXB, XXIB y XXIIB: Clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano y clorhidrato de

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano y clorhidrato de (±)-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano



A. (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-bis((tosiloxi)metil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

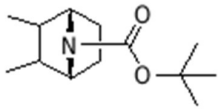
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de cloruro de tosilo (10,4 g, 0,055 mol) en piridina (30 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con una solución de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-bis(hidroximetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (680 mg, 2,64 mmol) en piridina (2 ml). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como el eluyente, para producir 719 mg (48 %) de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-bis((tosiloxi)metil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{35}NO_8S_2$: 566 (M+H); encontrada: 566.



B. (1*R*,4*S*)-2,3-dimetilen-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

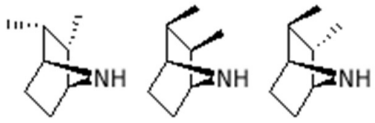
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-bis((tosiloxi)metil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (719 mg, 1,27 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml), que después se trató con *terc*-butóxido de potasio (356 mg, 3,17 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío para producir 280 mg (crudo) de (1*R*,4*S*)-2,3-dimetilen-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-

7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{19}NO_2$: 222 (M+H); encontrada: 222.



C. (1*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

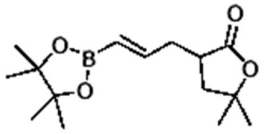
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de (1*R*,4*S*)-2,3-dimetilen-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg crudo, 1,27 mmol) en acetato de etilo (20 ml), que después se trató con Pd/C sólido (28 mg). La suspensión se desgasificó al vacío y se volvió a llenar con gas hidrógeno varias veces. La mezcla se dejó en agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró al vacío. Este proceso proporcionó 280 mg (98 %) de (1*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{23}NO_2$: 226 (M+H); encontrada: 226.



D. clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano y clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano y clorhidrato de (±)-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de (1*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), que después se trató con cloruro de hidrógeno concentrado acuoso (1 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío para producir 220 mg (crudo) de una mezcla de clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano, clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano y clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como un sólido amarillo.

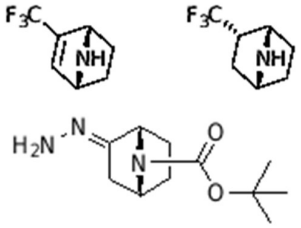
Preparación de Producto intermedio XXIIIB: (±)-(*E*)-5,5-dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona



En un tubo sellado de 5 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 5,5-dimetil-3-(prop-2-in-1-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (152 mg, 1,00 mmol) en etanol (3 ml). A la solución se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-

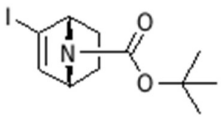
2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (381 mg, 1,50 mmol), metóxido de sodio (11 mg, 0,20 mmol) y polvo de cobre (6,4 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como el eluyente, para producir 240 mg (86 %) de (±)-(*E*)-5,5-dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona como un aceite amarillo.

Preparación de Productos intermedios XXIVB y XXVB: Clorhidrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno y clorhidrato de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano



A. (±)-(1*S*,4*R*)-2-hidrazono-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

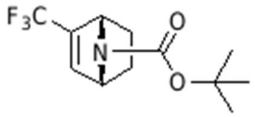
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (2,11 g, 10,0 mmol) en metanol (50 ml). La solución se trató con $N_2H_4.H_2O$ (5,0 g, 100 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente, para producir 3,0 g (crudo) de (±)-(1*S*,4*R*)-2-hidrazono-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{11}H_{19}N_3O_2$: 226 (M+H); encontrada: 226.



B. (±)-(1*S*,4*R*)-2-yodo-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butilo

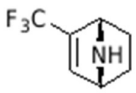
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de yodo (6,76 g, 26,6 mmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (7,59 g, 66,5 mmol), tetrahidrofurano (40 ml) y dietiléter (20 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se dejó en agitación durante 30 min antes de tratarse con una solución de (±)-(1*S*,4*R*)-2-hidrazono-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (2,99 g, 13,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura

ambiente y se agitó durante 20 h más. La reacción se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio acuoso y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:15) como el eluyente, para producir 340 mg (8 %) de (±)-(1*S*,4*R*)-2-yodo-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{11}H_{16}INO_2$: 322 (M+H); encontrada: 322.



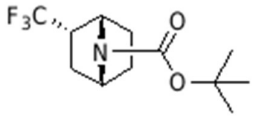
C. (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de (±)-(1*S*,4*R*)-2-yodo-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butilo (561 mg, 1,75 mmol), hexametilfosforamida (3,76 g, 21,0 mmol), yoduro de cobre (I) (2,00 g, 10,5 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla resultante se trató con metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (3,36 g, 17,5 mmol) y después se calentó a 70 ºC durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y después se lavó con cloruro de amonio acuoso (3x50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:15) como el eluyente, para producir 398 mg (87 %) de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{16}F_3NO_2$: 264 (M+H); encontrada: 264.



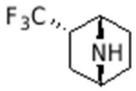
D. clorhidrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butilo (398 mg, 1,51 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 10 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse al vacío para producir 300 mg (crudo) de clorhidrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_7H_8F_3N$: 164 (M+H); encontrada: 164.



E. (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

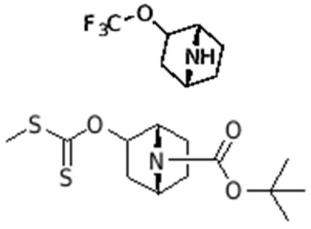
En un reactor de tanque de presión de 30 ml se colocó una solución de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butilo (428 mg, 1,63 mmol) en metanol (25 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (86 mg) y la mezcla resultante se roció con hidrógeno. El reactor se presurizó con hidrógeno hasta 5 atm y después se calentó a 50 ºC durante 3 h. Después de enfriar y ventilar el reactor, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para producir 322 mg (75 %) de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{18}F_3NO_2$: 266 (M+H); encontrada: 266.



F. clorhidrato de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (322 mg, 1,22 mmol) y cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (8 ml, 4 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse al vacío para producir 105 mg (43 %) de clorhidrato de (±)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como un aceite amarillo.

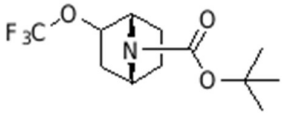
Preparación de Producto intermedio XXVIB: Clorhidrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometoxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano



A. (±)-(1*S*,4*R*)-2-(((metiltio)carbonotioil)oxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

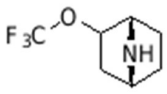
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (1,07 g, 5,00 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con hidruro de sodio (240 mg, 10,0 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante

1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0 ºC y después al matraz se le añadió disulfuro de carbono (1,9 g, 25,0 mmol, 5,00 equiv) gota a gota en 5 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC, seguido de la adición de CH_3I (1,42 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura reducida durante 1 h y se diluyó con cloruro de amonio acuoso. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como el eluyente, para producir 1,1 g (73 %) de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(((metiltio)carbonotioil)oxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo.



B. (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometoxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de *N*-bromosuccinimida (4,45 g, 25,0 mmol) en diclorometano (30 ml). La solución se enfrió hasta -40 ºC y después se añadieron fluoruro de hidrógeno-piridina (70 %, 5 ml) y piridina (2,3 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 5 min y después se enfrió hasta 0 ºC. La mezcla se trató con 2-[[(metilsulfanil)metanotioil]oxi]-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,52 g, 5,00 mmol) y se dejó en agitación durante 1 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso y después se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como el eluyente, para producir 200 mg (14 %) de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometoxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{18}F_3NO_3$: 282 (M+H); encontrada: 282.

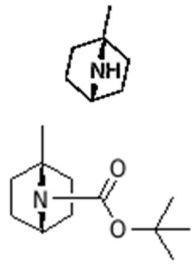


C. clorhidrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometoxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una mezcla de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometoxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (281 mg, 1,00

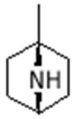
mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (8 ml, 4,0 M). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío para producir 217 mg (crudo) de clorhidrato de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(trifluorometoxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como un aceite amarillo.

Preparación de Producto intermedio XXVIIB: Clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano



A. (1*s*,4*s*)-1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

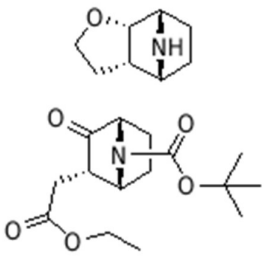
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una mezcla de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 5,08 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina (884 mg, 7,62 mmol) en dietiléter (30 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con *s*-butil litio (1 M, 7,62 ml, 7,62 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 3 h y después al matraz se le añadió yodometano puro (1,44 g, 10,2 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de diluirse con una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para producir 1,12 g (crudo) de 1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{21}NO_2$: 212 (M+H); encontrada: 212.



B. clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano

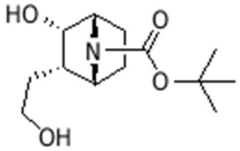
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una mezcla de 1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (670 mg, 3,17 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 14 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse al vacío para producir 572 mg (crudo) de clorhidrato de (1*s*,4*s*)-1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano como un aceite amarillo.

Preparación de Producto intermedio XXVIIIB: (±)-(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminobenzofuran hidro-4-metilbecenosulfonato



A. (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

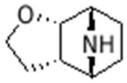
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de n-butil litio (16 ml, 2,5 M, 2,00 equiv) en tetrahidrofurano (100 ml). La solución se enfrió hasta -78 ºC y después al matraz se le añadió (1*R*,4*S*)-2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (4,22 g, 20,0 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura reducida durante 30 min antes de tratarse con 2-bromoacetato de etilo (9 ml, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y después se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente, para producir 4,23 g (71 %) de (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{23}NO_5$: 298 (M+H); encontrada: 298.



B. (±)-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (297 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con hidruro de aluminio y litio (114 mg, 3,00 mmol) en porciones. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 3 h antes de tratarse con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir 115 mg (45 %) de

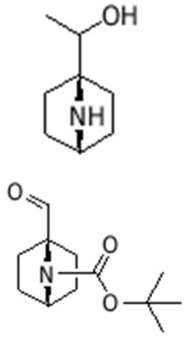
(±)-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{23}NO_4$: 258 (M+H); encontrada: 258.



C. (±)-(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminobenzofuran hidro-4-metilbecenosulfonato

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (±)-(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (464 mg, 1,80 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La solución después se trató con *n*-butil litio (0,74 ml, 1,00 equiv) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min y después se trató con una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (343 mg, 1,80 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir 210 mg (37 %) de (±)-(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminobenzofuran hidro-4-metilbencenosulfonato como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_8H_{13}NO$: 140 (M+H); encontrada: 140.

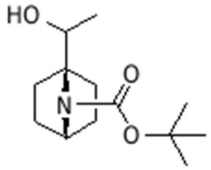
Preparación de Producto intermedio XXIXB: Clorhidrato de (±)-1-((1*s*,4*s*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-1-il)etan-1-ol



A. (1*s*,4*s*)-1-formil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

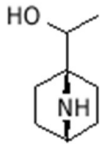
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,18 g, 5,99 mmol), *N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina (1,04 g, 8,98 mmol) y dietiléter (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con *s*-butil litio (576 mg, 1,50 equiv) gota a gota. La mezcla se dejó en agitación a 0 ºC durante 1,5 h y después se trató con una solución de formiato de etilo (1,33 g, 18,0 mmol) en dietiléter (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante

14 h más antes de diluirse con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como el eluyente, para producir 352 mg (26 %) de (1*s*,4*s*)-1-formil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{19}NO_3$: 226 (M+H); encontrada: 226.



B. (±)-(1*s*,4*s*)-1-(1-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

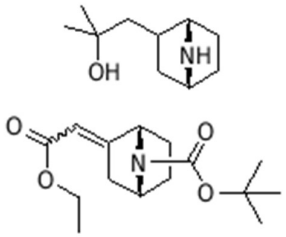
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (1*s*,4*s*)-1-formil-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (291 mg, 1,30 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con una solución de bromuro de metilmagnesio (1 M, 2,62 ml, 2,62 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de diluirse con salmuera. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para producir 152 mg (49 %) de (±)-(1*s*,4*s*)-1-(1-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{23}NO_3$: 242 (M+H); encontrada: 242.



C. clorhidrato de (±)-1-((1*s*,4*s*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-1-il)etan-1-ol

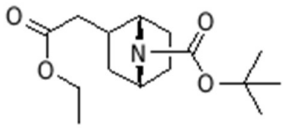
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de (±)-(1*s*,4*s*)-1-(1-hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (352 mg, 1,46 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (8 ml, 4 M). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 312 mg (crudo) de clorhidrato de (±)-1-((1*s*,4*s*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-1-il)etan-1-ol como un aceite amarillo.

Preparación de Producto intermedio XXXB: Clorhidrato de (±)-1-((1S,4R)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpropan-2-ol



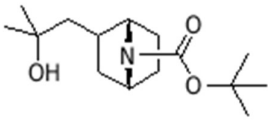
A. (±)-(1*S*,4*R*)-2-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de etil 2-(dietoxifosforil)acetato (2,7 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con *terc*-butóxido de potasio (1,34 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h, que después se trató con una solución de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo racémico (848 mg, 4,01 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 h, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) como el eluyente, para producir 1,02 g (90 %) de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{23}NO_4$: 282 (M+H); encontrada: 282.



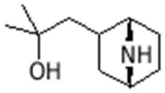
B. (±)-(1*S*,4*R*)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de (1*S*,4*R*)-2-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,78 mmol) en metanol (20 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (0,1 g) y la mezcla resultante se roció con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h antes que los sólidos se filtraran a partir de la mezcla. El filtrado se concentró al vacío para producir 0,46 g (91 %) de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{25}NO_4$: 284 (M+H); encontrada: 284.



C. (±)-(1*S*,4*R*)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo

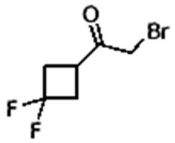
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con una solución de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (1 M, 17,6 ml, 17,6 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h antes de diluirla con agua (15 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío para producir 343 mg (72 %) de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{27}NO_3$: 270 (M+H); encontrada: 270.



D. clorhidrato de (±)-1-((1*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpropan-2-ol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (±)-(1*S*,4*R*)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 1,60 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), que después se trató con ácido clorhídrico concentrado (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse al vacío para producir 253 mg (94 %) de clorhidrato de (±)-1-((1*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpropan-2-ol como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{10}H_{19}NO$: 170 (M+H); encontrada: 170.

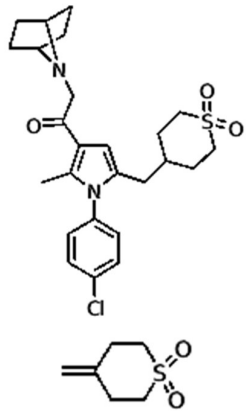
Preparación de Producto intermedio XXXIB: 2-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)etan-1-ona



En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una mezcla de ácido 3,3-difluorociclobutano-1-carboxílico (4,0 g, 29,4 mmol), tetrahidrofurano (60 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se trató con cloruro de oxalilo (5,6 g, 44,1 mmol)

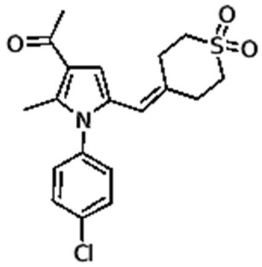
gota a gota y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla después se trató con trimetilsilil diazometano (14,7 ml, 1,00 equiv). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir el bromuro de hidrógeno (7,14 g, 88,2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h más antes de diluirla con agua (500 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 6,4 g de 2-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)etan-1-ona como un aceite crudo amarillo.

Ejemplo 1B. 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (25B)



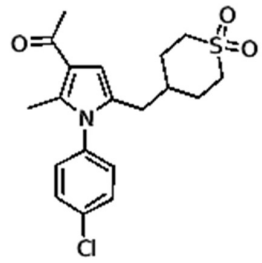
A. 4-metilentetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, purgado y que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de metal zinc (0,79 g, 12,1 mmol) y diyodometano (1,81 g, 6,76 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 0,5 h a 0 ºC. Se añadió al recipiente de reacción una solución de tetracloruro de titanio (256 mg, 1,35 mmol) en THF (1,35 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 0,5 h a 0 ºC. Se añadió al recipiente de reacción una solución de tetrahidro-4*H*-tiopiran-4-ona 1,1-dióxido (200 mg, 1,35 mmol) en oxolano (4 ml) y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (5x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía sobre sílice, mediante el uso de acetato de etilo-hexano (1:5) como el eluyente, para obtener 160 mg (81 %) de 4-metilentetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,95 (s, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H).



B. 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-4*H*-tiopiran-4-iliden)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

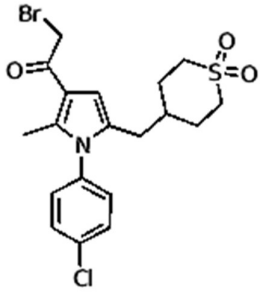
En un tubo sellado de 25 ml que se encuentra bajo atmósfera de nitrógeno se colocó una mezcla de 1-(5-bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (500 mg, 1,60 mmol), metilentetrahidro-2*H*-tiopiran 1,1-dióxido (469 mg, 3,21 mmol) y diisopropiletilamina (622 mg, 4,81 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (15 ml). A la mezcla se le añadieron $P(o\text{-}Tol)_3$ (195 mg, 0,64 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (72 mg, 0,32 mmol). El sistema resultante se calentó durante 1 hora a 160 ºC y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como el eluyente, para producir 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-4*H*-tiopiran-4-iliden)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (225 mg, 37 %) como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{20}ClNO_3S$: 378 (M+H); encontrada 378.



C. 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

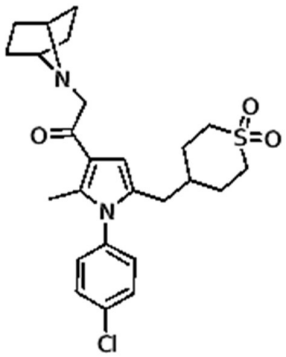
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocaron una mezcla de 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-4*H*-tiopiran-4-iliden)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (280 mg, 0,74 mmol) y PtO_2 (30 mg) en acetato de etilo (5 ml). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a llenar con gas hidrógeno. El sistema se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró después y el filtrado se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como el eluyente, para producir

1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (150 mg, 53 %) como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{22}ClNO_3S$: 380 (M+H); encontrada 380.



D. 2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, purgado y que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una solución de 1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (120 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). Al matraz se le añadió diisopropiletilamina (163 mg, 1,26 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h. Al matraz después se le añadieron TMSOTf (140 mg, 0,63 mmol) y una solución de NBS (56 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 10 min y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionó 2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona cruda (120 mg, crudo) como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{21}BrClNO_3S$: 458 (M+H); encontrada 458.

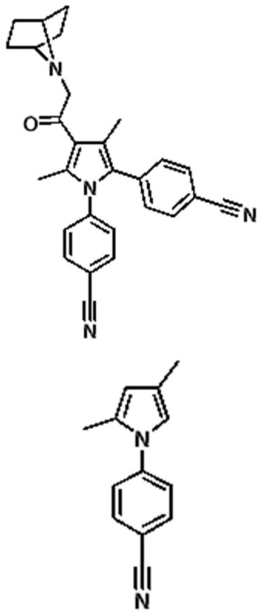


E. 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**25B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de 2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-

ona (120 mg, 0,26 mmol), 7-azabiciclo[2.2.1]heptano cloruro de hidrógeno (70 mg, 0,52 mmol) y carbonato de potasio (144 mg, 1,04 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó después con agua. El sólido que se formó se recogió por filtración y después se lavó con agua y metanol para producir 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-5-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**25B**) (24 mg, 19 %) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{31}ClN_2O_3S$: 475 (M+H); encontrada 475. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,63-7,61 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,37-7,34 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,06-2,94 (m, 4H), 2,27-2,25 (d, 2H, *J*=6,6 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 5H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,24-1,22 (m, 5H), 0,85-0,83 (m, 1H).

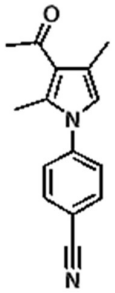
Ejemplo 2B. 4,4'-(4-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo (16B)



A. 4-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

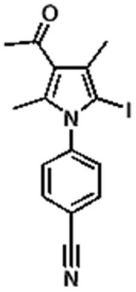
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2,4-dimetil-1*H*-pirrol (6,01 g, 63,2 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (30 ml). A la solución se le añadieron 4-fluorobenzonitrilo (11,5 g, 94,7 mmol) y Cs_2CO_3 (30,9 g, 94,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) como el eluyente, para producir 9,05 g (73 %) de 4-(2,4-

dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{12}N_2$: 197 (M+H); encontrada 197.



B. 4-(3-acetil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

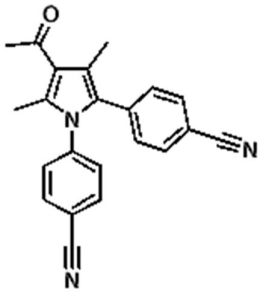
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (3,00 g, 15,3 mmol) en diclorometano (25 ml). A la solución se le añadieron cloruro de acetilo (1,43 g, 18,2 mmol) y clorodietilaluminio (3,70 g, 30,7 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como el eluyente, para producir 875 mg (24 %) de 4-(3-acetil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{14}N_2O$: 239 (M+H); encontrada 239. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).



C. 4-(3-acetil-5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

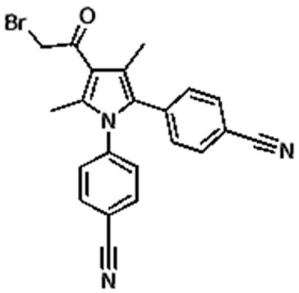
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (600 mg, 2,52 mmol) en diclorometano (7 ml). A esta solución se le añadió 1-yodopirrolidin-2,5-diona (1,13 g, 5,04 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con tiosulfato de sodio acuoso (100 ml) y la mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al

vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como el eluyente, para producir 860 mg (94 %) de 4-(3-acetil-5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{13}IN_2O$: 365 (M+H); encontrada 365. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85-7,83 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).



D. 4,4'-(4-acetil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo

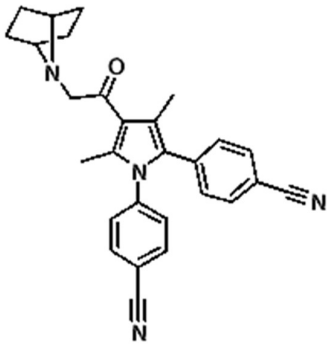
En un tubo sellado de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-yodo-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (300 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). A la solución se le añadieron Cs_2CO_3 (538 mg, 1,65 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (243 mg, 1,65 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (59 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente, para producir 150 mg (54 %) de 4,4'-(4-acetil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{22}H_{17}N_3O$: 340 (M+H); encontrada 340.



E. 4,4'-(4-(2-bromoacetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4,4'-(4-acetil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo (264 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A esta solución se le añadieron diisopropiletilamina (403 mg, 3,12 mmol), TMSOTf (346 mg, 1,56 mmol) y 1-

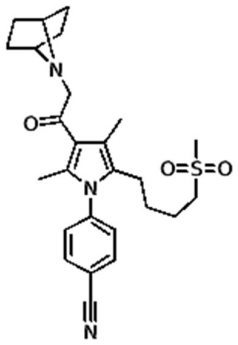
bromopirrolidin-2,5-diona (139 mg, 0,78 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h y se diluyó con tiosulfato de sodio acuoso (100 ml). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente, para producir 80 mg (crudo) de 4,4'-(4-(2-bromoacetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{22}H_{16}BrN_3O$: 418 (M+H); encontrada 418.



F. 4,4'-(4-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo (**16B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4,4'-(4-(2-bromoacetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo (30 mg, 0,07 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml). A la solución se le añadieron K_2CO_3 (19 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (19 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de diclorometano/metanol (10:1) como el eluyente, para producir 25 mg (79 %) de 4,4'-(4-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-1,2-diil)dibenzonitrilo (**16B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{28}H_{26}N_4O$: 435 (M+H); encontrada 435. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,80-7,76 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 3,99 (brs, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 4H), 1,72-1,70 (m, 4H).

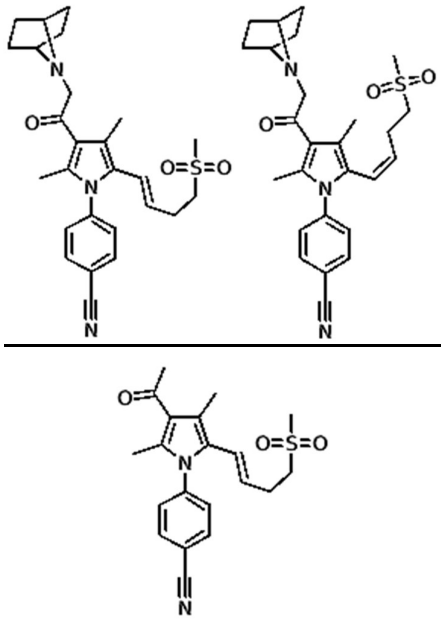
Ejemplo 3B. 4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1B)



A. 4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

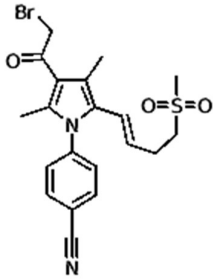
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 4-[3-(2-[7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il]acetil)-5-[(1*E*)-4-metanosulfonilbut-1-en-1-il]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il]benzonitrilo (Compuesto **36B**) (21 mg, 0,05 mmol) en acetato de etilo (10 ml). A esta solución se le añadió paladio sobre carbono sólido (5 mg). La mezcla y el recipiente de reacción se purgaron con gas hidrógeno y el sistema resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente, el producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna XBridge TM Prep C18 5 µm OBDTM 19*100 mm; fase móvil- agua con 0,05 % de NH_4HCO_3 y CH_3CN (10,0 % de CH_3CN incrementando hasta 90,0 % en 10 min, incrementando hasta 95,0 % en 1,5 min, disminuyendo hasta 10,0 % en 1,5 min); Detector- 254 nm. La purificación proporcionó 4 mg (19 %) de 4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**1B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{33}N_3O_3S$: 468 (M+H); encontrada 468. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,01-7,98 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,50 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,52-2,48 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 5H), 1,89-1,87 (m, 4H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 4B. (*E*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (32) y (*Z*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (36B)



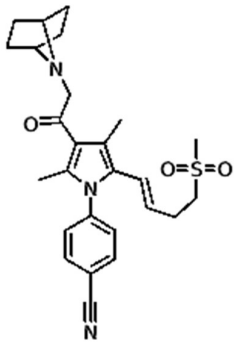
A. (*E*)-4-(3-acetil-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-yodo-2,4-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo (600 mg, 1,65 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). A la solución se le añadieron diisopropiletilamina (426 mg, 3,30 mmol), 4-metanosulfonilbut-1-eno (442 mg, 3,29 mmol), P(*o*-Tol)$_3$ (148 mg, 0,49 mmol) y acetato de (acetiloxi)paladio (100 mg, 0,33 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la reacción se diluyó con agua (100 ml) y la mezcla se extrajo después con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente, para producir 200 mg (33 %) de (*E*)-4-(3-acetil-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{22}N_2O_3S$: 371 (M+H); encontrada 371.



B. (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

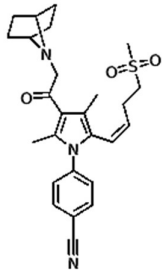
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-4-(3-acetil-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (256 mg, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), diisopropiletilamina (357 mg, 2,76 mmol), trimetilsilil trifluorometanosulfonato (307 mg, 1,38 mmol) y 1-bromopirrolidin-2,5-diona (123 mg, 0,69 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con tiosulfato de sodio acuoso (100 ml). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente, para producir 60 mg (19 %) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{21}BrN_2O_3S$: 449 (M+H); encontrada 449.



C. (*E*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**32B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (50 mg, 0,11 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (30 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato de 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (30 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna- XBridge TM Prep C18 5 µm OBDTM 19*100 mm; fase móvil- agua con 0,05 % de NH_4HCO_3 y CH_3CN (20,0 % de CH_3CN incrementando hasta 80,0 % en 15 min, incrementando hasta 95,0 % en 5 min, disminuyendo hasta 10,0 % en 3 min); Detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 17 mg de (*E*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**32B**) como un sólido blanco y 4 mg (7 %) de (*Z*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**36B**). Espectro de

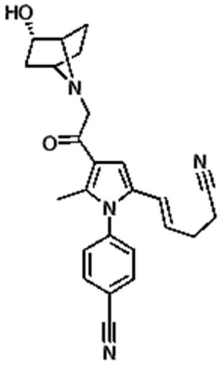
masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{31}N_3O_3S$: 466 (M+H); encontrada 466. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,95-7,93 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,01-5,97 (d, *J*= 15,6Hz, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,12 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 4H), 1,70-1,68 (m, 4H), 1,29 (brs, 5H).

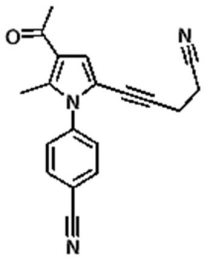


D. (*Z*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**36B**)

Véase la entrada C (arriba) durante el procedimiento de síntesis. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{31}N_3O_3S$: 466 (M+H); encontrada 466. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 5,78-5,62 (m, 2H), 5,08-5,04 (m, 1H), 3,74-3,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,48-3,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,20-2,19 (d, *J*= 2,8 Hz, 3H), 2,13 (s, 1H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 4H)

Ejemplo 5B. (±)-4-(5-((*E*)-4-cianobut-1-en-1-il)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (20B)

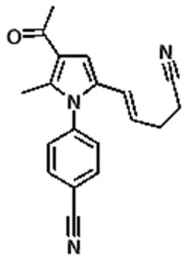




A. 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

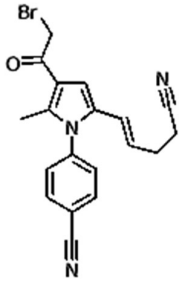
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-

pirrol-1-il)benzonitrilo (2,0 g, 5,71 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), seguido por CuI (54 mg, 0,28 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (200 mg, 0,28 mmol). A esta mezcla se le añadieron pent-4-inonitrilo (686 mg, 8,67 mmol) y trietilamina (5,77 g, 57,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 a 1:4) como el eluyente, para producir 1,3 g (76 %) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como una espuma marrón. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{15}N_3O$: 302 (M+H); encontrada 302.



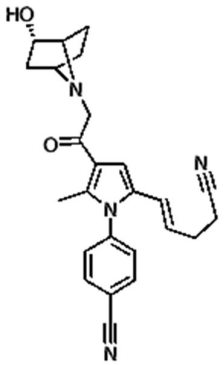
B. (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (2,0 g, 6,64 mmol) en tolueno (35 ml), seguido por $Pd(dppf)Cl_2$ (308 mg, 0,42 mmol), dppf (770 mg, 1,39 mmol), $CuSO_4$ (672 mg, 4,21 mmol), trietilsilano (2,44 g, 20,3 mmol) y agua (3,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:6 a 1:2) como el eluyente, para producir 1,5 g del compuesto del título. Este material después se purificó por SFC preparativa en las siguientes condiciones: Columna (prep SFC 350)-Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5*25 cm, 5 µm; fase móvil- CO_2 (70 %), 2-propanol (30 %); Detector- UV 220 nm. Este proceso proporcionó 520 mg (26 %) de (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{17}N_3O$: 304 (M+H); encontrada 304. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06-8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,98-5,83 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H).



C. (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se colocó una solución de (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (120 mg, 0,40 mmol) y diisopropiletilamina (205 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se enfrió hasta -30 ºC y después se le añadió TMSOTf (132 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0 ºC y después se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (78 mg, 0,44 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como el eluyente, para producir 80 mg (53 %) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{16}BrN_3O$: 382 (M+H); encontrada 382.

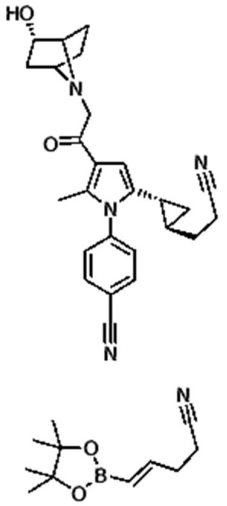


D. (±)-4-(5-((*E*)-4-cianobut-1-en-1-il)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**20B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-[3-(2-bromoacetil)-5-[(1E)-4-cianobut-1-en-1-il]-2-metil-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo (80 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron clorhidrato de (±)-(1R,2R,4S)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (63 mg, 0,42 mmol, 2.01

equiv) y carbonato de potasio (116 mg, 0,84 mmol, 4,01 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con H_2O. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters): Columna, XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm 13 nm; fase móvil, agua con 0,5 % de NH_4HCO_3 y ACN (30,0 % de ACN incrementando hasta 70,0 % en 8 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 23,4 mg (27 %) de 4-[5-[(1E)-4-cianobut-1-en-1-il]-3-[2-[(1R,2R,4S)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il]acetil]-2-metil-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo (**20B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_2$: 415 (M+H); encontrada 415. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,98-5,88 (m, 2H), 4,66 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 5H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 1H), 0,85-0,72 (m, 1H).

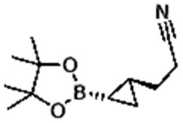
Ejemplo 6B. (±)-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (17B)



A. (*E*)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enonitrilo

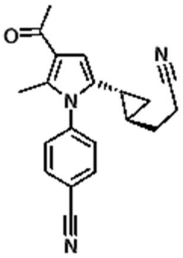
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (11,6 g, 45,7 mmol), polvo de cobre (248 mg, 3,90 mmol), metóxido de sodio (1,4 g, 25,9 mmol, 30 % en metanol) y etanol (50 ml). A la mezcla se le añadió pent-4-inonitrilo (3,0 g, 37,9 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:80 a 1:40) como el eluyente, para producir 1,5 g (19 %) de (*E*)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enonitrilo como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,60-6,54 (m, 1H), 6,59-6,53 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 2,52-2,43 (m, 4H), 1,27 (s, 12H).



B. (±)-3-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)propanonitrilo

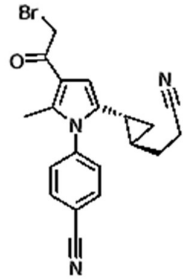
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (10 ml), seguido por una solución de dietilzinc (5 ml, 1 M en hexano). La solución se enfrió hasta -78 ºC y después se le añadió CH_2I_2 (2,60 g, 9,71 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura reducida durante 30 min y después se le añadió a la mezcla una solución de (*E*)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enonitrilo (500 mg, 2,41 mmol). El sistema resultante se calentó hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con HCl acuoso 1 M (5 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de sodio acuoso (3x15 ml), salmuera (2x20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración del filtrado orgánico proporcionó 600 mg de (±)-3-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)propanonitrilo crudo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{12}H_{20}BNO_2$: 222 (M+H); encontrada 222.



C. (±)-4-(3-acetil-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

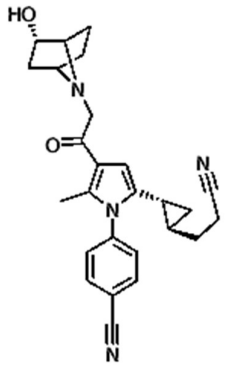
En un tubo sellado de 20 ml, purgado y que se encuentra con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-(3-acetil-5-bromo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (300 mg, 0,99 mmol), (±)-3-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)propanonitrilo (350 mg, 1,58 mmol), Cs_2CO_3 (1,02 g, 3,13 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (75 mg, 0,10 mmol), dioxano (12 ml) y agua (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 2 horas en un reactor de microondas. Después de enfriar hasta

temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente para producir 100 mg (32 %) de (±)-4-(3-acetil-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{19}N_3O$: 318 (M+H); encontrada 318.



D. (±)-4-(3-(2-bromoacetil)-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

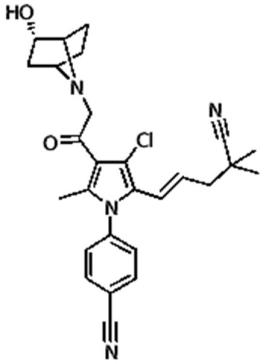
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (±)-4-(3-acetil-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (100 mg, 0,32 mmol) en THF (15 ml). A esta solución se le añadió después diisopropiletilamina (170 mg, 1,32 mmol) y TMSOTf (150 mg, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se dejó en agitación durante 1 h, antes se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (70 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 min más a 0 °C antes de diluirla con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para producir 40 mg (32 %) de (±)-4-(3-(2-bromoacetil)-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{18}BrN_3O$: 396 (M+H); encontrada 396.

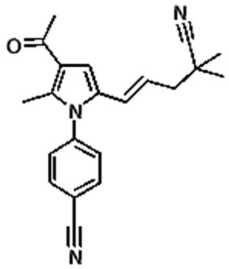


E. (±)-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**17B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron (±)-4-(3-(2-bromoacetil)-5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (35 mg, 0,09 mmol), (±)-(1*R*, 2*R*, 4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (30 mg, 0,27 mmol), K_2CO_3(68 mg, 0,49 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h antes de diluirla con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa mediante el uso de diclorometano/metanol (10:1) como el eluyente para producir 8 mg (21 %) de (±)-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(2-cianoetil)ciclopropil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**17B**) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 429 (M+H); encontrada 429. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,67 (brs, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,30 (brs, 2H), 2,32-2,30 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,45-1,23 (m, 6H), 0,90-0,88 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H), 0,59-0,53 (m, 1H).

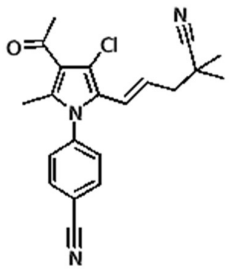
Ejemplo 7B. (±)-4-(3-cloro-2-((*E*)-4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (46B)





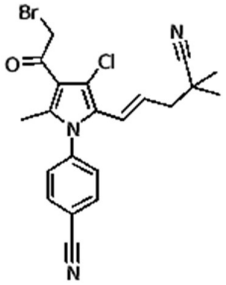
A. (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-bromo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (900 mg, 2,97 mmol), (*E*)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-4-enonitrilo (860 mg, 3,66 mmol), carbonato de cesio (2,95 g, 9,05 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (225 mg, 0,31 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 6 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:6 a 1:2) como el eluyente, para producir (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{21}H_{21}N_3O$: 332 (M+H); encontrada 332. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,87 (d, *J*= 15,0 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H).



B. (*E*)-4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

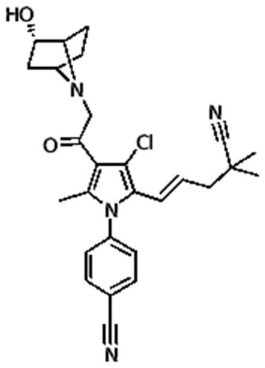
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-4-(3-acetil-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (500 mg, 1,51 mmol) en acetonitrilo (30 ml). A la solución se le añadió *N*-clorosuccinimida (300 mg, 2,25 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se diluyó con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa sobre sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como la solución en desarrollo, para producir 240 mg (43 %) de (*E*)-4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{21}H_{20}ClN_3O$: 366 (M+H); encontrada 366. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 5,97-5,85 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H).



C. (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadieron diisopropiletilamina (290 mg, 2,24 mmol) y trimetilsilil trifluorometilsulfonato (280 mg) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC 1,5 h y después se trató con *N*-bromosuccinimida (150 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 10 min más y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró al vacío para producir 150 mg (62 %) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite

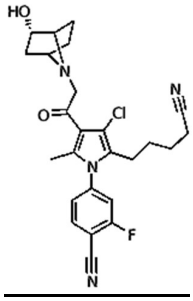
marrón. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{21}H_{19}BrClN_3O$: 444 (M+H); encontrada 444.

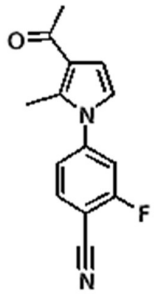


D. (±)-4-(3-cloro-2-((*E*)-4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**46B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,34 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (120 mg, 1,06 mmol), carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge C18 OBD Prep, 19 mm X 250 mm; fase móvil A-agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %, fase móvil B-acetonitrilo, Gradiente: 20 % de B hasta 65 % de B en 7 min; Detector-UV 254/220 nm. Este proceso proporcionó 34 mg (21 %) de (±)-4-(3-cloro-2-((*E*)-4-ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**46B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{29}ClN_4O_2$: 477 (M+H); encontrada 477. ^{1}H RMN (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,96 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,04 (d, *J*= 16,2 Hz, 1H), 5,91-5,81 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,24 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,22 (s, 6H).

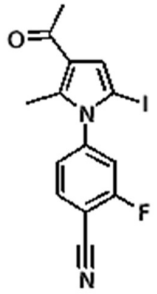
Ejemplo 8B. (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (48B)





A. 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

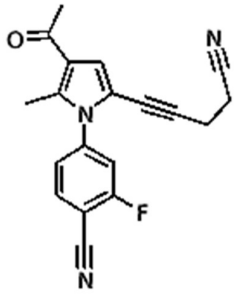
En un tubo sellado de 20 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 1-(2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (615 mg, 5,00 mmol), fosfato de potasio (2,12 g, 10,0 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,99 g, 10,0 mmol), yoduro de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (228 mg, 2,00 mmol) racémico y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como el eluyente, para producir 320 mg (26 %) de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{14}H_1FN_2O$: 243 (M+H); encontrada 243.



B. 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

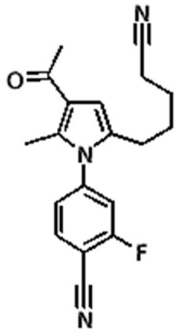
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-

fluorobenzonitrilo (1,37 g, 5,66 mmol), *N*-yodosuccinimida (1,40 g, 6,22 mmol) y diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirse con diclorometano (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera (3x15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como el eluyente, para producir 760 mg (37 %) de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{14}H_{10}FIN_2O$: 368 (M+H); encontrada 368.



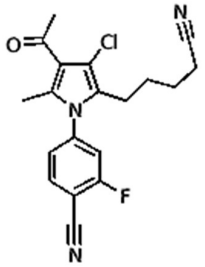
C. 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un tubo sellado de 20 ml, purgado y que se encuentra con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (1,34 g, 5,00 mmol), trietilamina (5,05 g, 49,9 mmol), pent-4-inonitrilo (790 mg, 10,00 mmol), yoduro de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,40 g, 2,00 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (3x15 ml), se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente, para producir 882 mg (76 %) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{14}FN_3O$: 320 (M+H); encontrada 320.



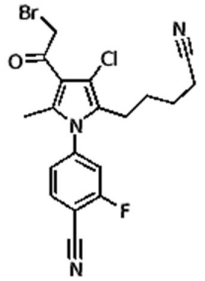
D. 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (274 mg, 0,86 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (55 mg) y la mezcla resultante se roció con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirse con acetato de etilo (50 ml). Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el filtrado después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente, para producir 172 mg (62 %) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{18}FN_3O$: 324 (M+H); encontrada 324.



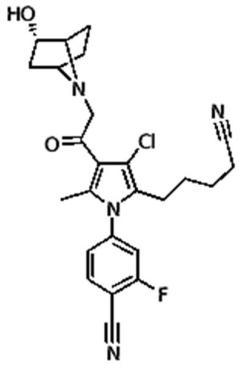
E. 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (323 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (30 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con cloruro de sulfurilo gota a gota en 5 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de diluirla con salmuera. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml) y el extracto orgánico se lavó con salmuera (3x20 ml) y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente, para producir 183 mg (51 %) de 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{17}ClFN_3O$: 358 (M+H); encontrada 358.



F. 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (183 mg, 0,51 mmol), diisopropiletilamina (199 mg, 1,54 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con trimetilsilil trifluorometilsulfonato (217 mg). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h y después se le añadió *N*-bromosuccinimida (110 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más antes diluirla con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera (3x20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como el eluyente, para producir 360 mg (semicrudo) de 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{16}BrClFN_3O$: 436 (M+H); encontrada 436.

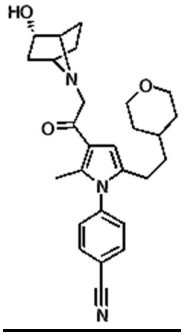


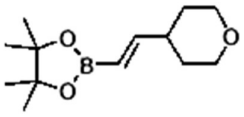
G. (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (**48B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (228 mg, 0,52 mmol), carbonato de potasio (144 mg, 1,04 mmol), clorhidrato de (1*R*, 2*R*, 4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (138 mg, 0,92 mmol) y en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 nm; fase móvil-H_2O (NH_4HCO_3 10 mmol/L) y acetonitrilo (30 % de acetonitrilo incrementando hasta 60 % en 10 min); Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 32 mg (13 %) de (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (**48B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{26}ClFN_4O_2$: 469 (M+H); encontrada 469. ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6): δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,23-3,22 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 5H), 0,82-0,75 (m, 1H).

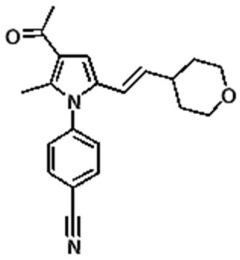
Ejemplo 9B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (9B)





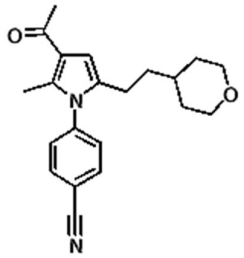
A. (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1,3,2-dioxaborolano

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-etiniltetrahidro-2*H*-pirano (2,0 g, 18,2 mmol) en etanol (20 ml). A la solución se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,5 g, 25,6 mmol), polvo de cobre (110 mg, 1,72 mmol) y metóxido de sodio (899 mg, 16,7 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró al vacío para producir 1,2 g (28 %) de (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1,3,2-dioxaborolano como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,57-6,49 (m, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 4H), 1,24-1,19 (m, 12H).



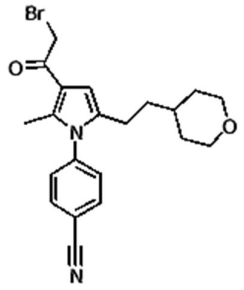
B. (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1,3,2-dioxaborolano (358 mg, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). A la solución se le añadieron 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (527 mg, 1,51 mmol), una solución de carbonato de potasio (623 mg, 4,51 mmol) en agua (2 ml) y Pd(dppf)Cl_2 (110 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron al vacío para producir 150 mg (30 %) de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{21}H_{22}N2O_2$: 335 (M+H); encontrada 335.



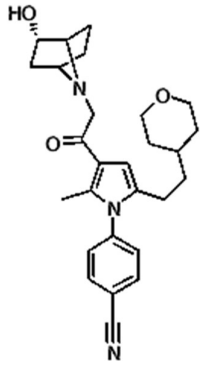
C. 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)vinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (100 mg, 0,30 mmol) en acetato de etilo (10 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (25 mg) y la mezcla resultante se roció con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirla con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 90 mg (89 %) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{21}H_{24}N_2O_2$: 337 (M+H); encontrada 337.



D. 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (100 mg, 0,30 mmol), diisopropiletilamina (153 mg, 1,18 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con trimetilsilil trifluorometanosulfonato (132 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 0,5 y después al matraz se le añadió *N*-bromosuccinimida sólida (180 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró al vacío para producir 120 mg (crudo) de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{21}H_{23}BrN_2O_2$: 415 (M+H); encontrada 415.



E. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**9B**)

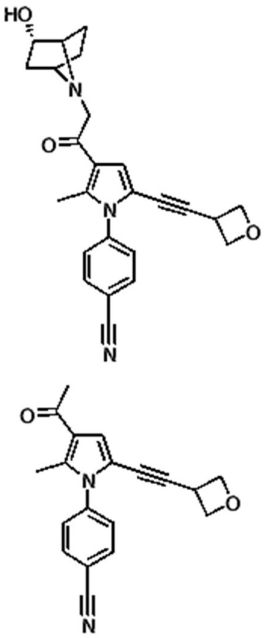
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (130 mg, 0,31 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (130 mg, 0,94 mmol) y clorhidrato de (1*R*, 2*R*, 4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (37 mg, 0,25 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- XBridge Jrep shield RP18, 5 nm, 19X150 mm; fase móvil-agua con 0,05 % de NH_4HCO_3 y acetonitrilo (20 % de acetonitrilo incrementando hasta 60 % en 8 min); detector-UV 254/220 nm. Este proceso proporcionó 40 mg (26 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-

1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**9B**) como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{33}N_3O_3$: 448 (M+H); encontrada 448. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,26-3,14 (m, 4H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 1H), 1,55-1,34 (m, 7H), 1,10-0,95 (m, 2H), 0,81-0,73 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 9B, los reactivos, los materiales de partida y las condiciones que conoce el experto en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

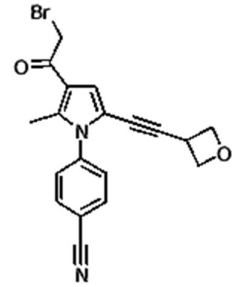
Comp.	**Datos**
153B	**(±)-4-(5-((*E*)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)prop-1-en-1-il)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{31}H_{28}N_4O_4$: 521 (M+H); encontrada: 521. ^{1}H RMN (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,83-7,81 (m, 6H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,99-5,94 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,91-1,90 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,51-1,48 (m, 1H), 1,00-0,97 (m, 1H).
156B	**(±)-4-(5-((*E*)-3-aminoprop-1-en-1-il)-3-(2-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2$: 391 (M+H); encontrada: 391. ^{1}H RMN (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,95 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,09-6,00 (m, 1H), 5,93 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,24 (d, *J*= 4,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,22-2,220 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H), 0,97-0,94 (m, 1H).

Ejemplo 10B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (57B)



A. 4-(3-acetil-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

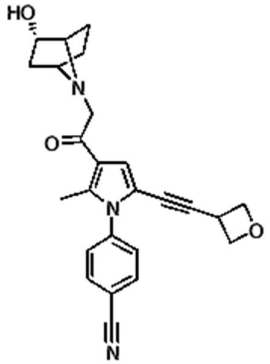
En un tubo sellado de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (612 mg, 1,75 mmol), 3-etiniloxetano (715 mg, 8,71 mmol), yoduro de cobre (I) (66 mg, 0,35 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (509 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 30 °C durante 2 días antes de diluirla con diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se lavó con salmuera (2x20 ml) y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como el eluyente, para producir 315 mg (59 %) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{16}N_2O_2$: 305 (M+H); encontrada 305.



B. 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,49 mmol) en anhidro tetrahidrofurano (5 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y después se le añadieron al

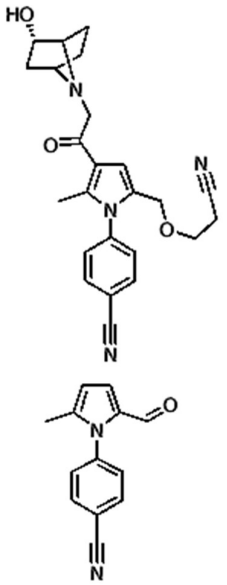
matraz diisopropiletilamina (255 mg, 1,98 mmol) y trimetilsilil trifluorometilsulfonato (240 mg). La mezcla se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h y después se trató con una solución de *N*-bromosuccinimida (132 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 0,5 h y después se calentó temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (5x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir 180 mg de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo crudo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{15}BrN_2O_2$: 383 (M+H); encontrada 383.



C. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**57B**)

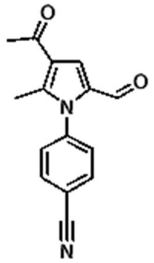
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (176 mg, 0,46 mmol), carbonato de potasio (329 mg, 2,38 mmol), (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (159 mg, 1,07 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm C-0013; fase móvil-Fase A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/L), Fase B: acetonitrilo (23 % de B incrementando hasta 42 % en 8 min); Detector-UV 254/220 nm. Este proceso proporcionó 21 mg (11 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-iletinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**57B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_3$: 416 (M+H); encontrada 416. ^{1}H RMN (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,98 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 1H).

Ejemplo 11B. (±)-4-(5-((2-cianoetoxi)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (5B)



A. 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

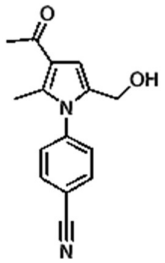
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 5-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (8 g, 73,4 mmol) en DMF (80 ml). A esta solución se le añadió 4-fluorobenzonitrilo (17,8 g, 147 mmol) y Cs_2CO_3 (47,9 g, 147 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) como el eluyente, para producir 7 g (45 %) de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{13}H_{10}N_2O$: 211 (M+H); encontrada 211.



B. 4-(3-acetil-5-formil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

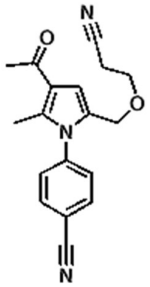
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (7,7 g, 36,7 mmol) en diclorometano (100 ml). A la solución se le añadieron anhídrido acético (5,61 g, 55 mmol) y $SnCl_4$ (20,1 g, 77 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirla

con carbonato de sodio acuoso (500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x500 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente y proporcionó 4 g (43 %) de 4-(3-acetil-5-formil-2-metil-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{12}N_2O_2$: 253 (M+H); encontrada 253.



C. 4-(3-acetil-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

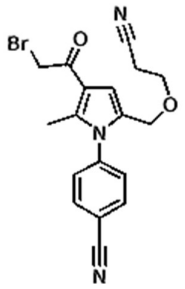
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-formil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (110 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadió $ZnBH_4$ (32 mg, 0,40 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente, para producir 100 mg (90 %) de 4-[3-acetil-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il]benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{14}N_2O_2$: 255 (M+H); encontrada 255. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,31 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,45(s, 3H), 2,33 (s, 3H).



D. 4-(3-acetil-5-((2-cianoetoxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

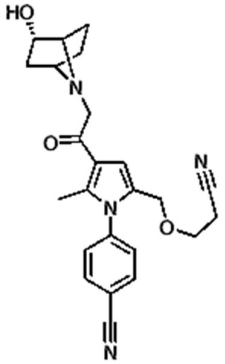
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una mezcla de 4-[3-acetil-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il]benzonitrilo (300 mg, 1,18 mmol) y 3-bromopropanonitrilo (1,58 g, 11,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se enfrió

hasta 0 ºC y después se le añadió hidruro de sodio (566 mg, 23.58 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente, para producir 70 mg (19 %) de 4-(3-acetil-5-((2-cianoetoxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{18}H_{17}N_3O_2$: 308 (M+H); encontrada 308.



E. 4-(3-(2-bromoacetil)-5-((2-cianoetoxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

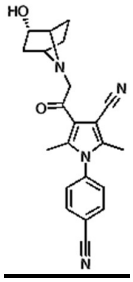
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-((2-cianoetoxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (70 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). A esta solución se le añadieron diisopropiletilamina (118 mg, 0,91 mmol) y TMSOTf (101 mg, 0,45 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se dejó en agitación durante 30 min antes de añadírsele 1-bromopirrolidin-2,5-diona (41 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de diluirse con tiosulfato de sodio acuoso (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como el eluyente, para producir 35 mg (40 %) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-((2-cianoetoxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{18}H_{16}BrN_3O_2$: 386 (M+H); encontrada 386.

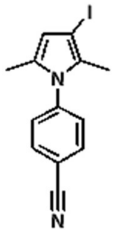


F. (±)-4-(5-((2-cianoetoxi)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**5B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-((2-cianoetoxi)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (35 mg, 0,09 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol) y (±)-(1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (41 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el precipitado, el producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- XBridge Prep C18 OBD 19*100 mm 5 µm C-0013; fase móvil- agua con 0,05 % de NH_4HCO_3 y CH_3CN (33,0 % de CH_3CN incrementando hasta 67,0 % en 10 min, incrementando hasta 95,0 % en 1,5 min, disminuyendo hasta 30,0 % en 1,5 min); Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 14 mg (37 %) de (±)-4-(5-((2-cianoetoxi)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**5B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{24}H_{26}N_4O_3$: 419 (M+H); encontrada 419. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,96-7,94 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 4H), 2,60 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 1H).

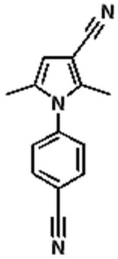
Ejemplo 12B. (±)-1-(4-cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (33B)





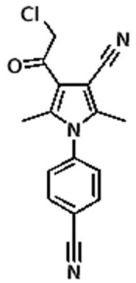
A. 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (4,0 g, 20,38 mmol) en acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadió NIS (4,82 g, 21,42 mmol) en porciones en 10 min. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min antes de diluirse con una solución acuosa de sulfito de sodio (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para producir 6,2 g (94 %) de 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05-7,98 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).



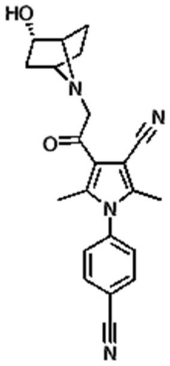
B. 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

En un tanque de presión de 25 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (322 mg, 1,00 mmol) en dimetilacetamida (2 ml). Después se le añadieron al recipiente de reacción carbonato de sodio (106 mg, 1,00 mmol, $K_4[Fe(CN)_6]$ (74 mg, 0,20 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como el eluyente, para producir 95 mg (43 %) de 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{14}H_{11}N_3$: 222 (M+H); encontrada 222. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10-8,07 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).



C. 4-(2-cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de $AlCl_3$ (451 mg, 3,39 mmol) en diclorometano (3 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (383 mg, 3,39 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 0,5 h y después se le añadió a la mezcla de reacción una solución de 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación 0,5 horas a 0 ºC y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para producir 200 mg (99 %) de 4-(2-cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{16}H_{12}ClN_3O$: 298 (M+H); encontrada 298.

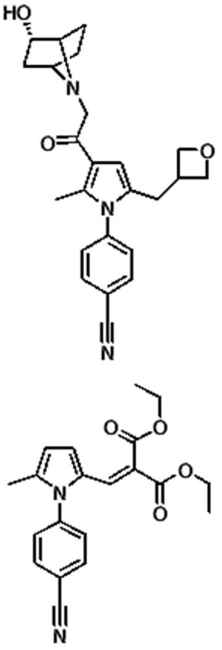


D. (±)-1-(4-cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (**33B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (200 mg, 0,67 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml). Después se le añadieron al matraz carbonato de potasio (139 mg, 1,01 mmol) y (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (121 mg, 0,81 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se purificó por HPLC preparativa en las siguientes

condiciones: Columna- SunFire C18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvil- Agua con 0,05 % de NH_4HCO_3 y acetonitrilo (30,0 % de acetonitrilo incrementando hasta 60,0 % en 8 min); Detector-UV 254&220 nm. Este proceso proporcionó 143 mg (57 %) de (±)-1-(4-cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (**33B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{22}H_{22}N_4O_2$: 375 (M+H); encontrada 375. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,70 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 1H), 0,88-0,72 (m, 1H).

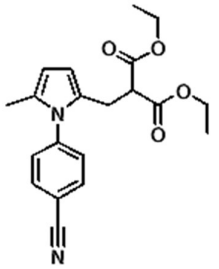
Ejemplo 13B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (39B)



A. 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonato de dietilo

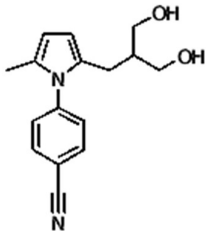
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (2,0 g, 9,51 mmol; del Ejemplo 11B) en tolueno (200 ml). A la solución se le añadieron ácido benzoico (128 mg, 1,05 mmol), 1,3-dietil propanodioato (3,28 g, 20,5 mmol) y piperidina (399 mg, 4,69 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C y después de enfriar hasta temperatura ambiente se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) como el eluyente, para producir 3,83 g de 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonato de dietilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{20}N_2O_4$: 353 (M+H); encontrada 353. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13-8,08 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 6,67

(d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 6,28 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,26 (t, *J*= 6,0 Hz, 3H), 1,22 (t, *J*= 6,0 Hz, 3H).



B. 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)malonato de dietilo

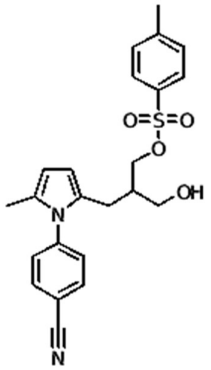
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonato de dietilo (3,83 g, 10,9 mmol) en acetato de etilo (200 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (386 mg) y la mezcla resultante se roció con hidrógeno. El sistema se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Los sólidos se filtraron después a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:11) como el eluyente, para producir 2,18 g (57 %) de 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)malonato de dietilo como un aceite verde amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{22}N_2O_4$: 355 (M+H); encontrada 355. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54-7,51 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,10-3,95 (m, 4H), 3,54-3,49 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,11-1,06 (m, 6H).



C. 4-(2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

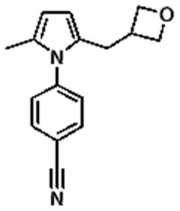
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 2-((1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)malonato de dietilo (1,04 g, 2,93 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). A la solución se le añadió borohidruro de litio (165 mg). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (5 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente, para producir 286 mg de 4-(2-(3-hidroxi-2-

(hidroximetil)propil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{16}H_{18}N_2O_2$: 271 (M+H); encontrada 271.



D. 3-(1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(hidroximetil)propil-4-metilbencenosulfonato

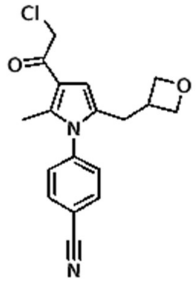
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,56 g, 5,75 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura reducida durante 0,5 h y después se trató con una solución de cloruro de tosilo (1,10 g, 5,74 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 0,5 h más a 0 ºC antes de diluirla con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como el eluyente, para producir 995 mg (41 %) de 3-(1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(hidroximetil)propil-4-metilbencenosulfonato como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{23}H_{24}N_2O_4S$: 425 (M+H); encontrada 425.



E. 4-(2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

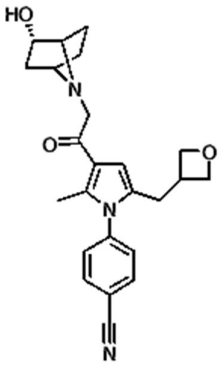
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-(1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(hidroximetil)propil-4-metilbencenosulfonato (995 mg, 2,34 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La solución se trató con hidruro de sodio (160 mg, 6,67 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (5 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío

y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como el eluyente, para producir 420 mg (71 %) de 4-(2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{16}H_{16}N_2O$: 253 (M+H); encontrada 253.



F. 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 3-(1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2-(hidroximetil)propil-4-metilbencenosulfonato (277 mg, 1,10 mmol) en diclorometano (30 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadieron cloruro de 2-cloroacetilo (0,25 ml) y cloruro de dietilaluminio (1 M en tolueno, 2,44 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 6 h a 0 ºC antes de diluirla con salmuera (5 ml). El pH de la mezcla acuosa se ajustó a 8 mediante la adición de una solución saturada y acuosa de bicarbonato de sodio, que después se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir 376 mg de 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo crudo como un sólido rojo oscuro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{18}H_{17}ClN_2O2$: 329 (M+H); encontrada 329.



G. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**39B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (162 mg, 0,49 mmol), carbonato de potasio (369 mg, 2,67 mmol), clorhidrato de (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (160 mg, 1,07 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (6 ml). La mezcla resultante se

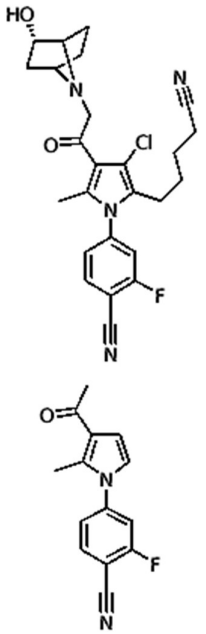
dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm C-0013; fase móvil- Fase A Agua (NH_4HCO_3 10 mmol/L), Fase B ACN (30 % de B incrementando hasta 40 % en 10 min); Detector- UV 254/220 nm. Este proceso proporcionó 28 mg de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**39B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{24}H_{27}N_3O_3$: 406 (M+H); encontrada 406. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,69 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,64- 4,60 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,63 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,39- 1,28 (m, 1H), 0,85-0,75 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 13B, los reactivos, los materiales de partida y las condiciones que conoce el experto en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	**Datos**
44B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{31}N_3O_3$: 390 (M+H); encontrada: 390. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,11-3,68 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,14 (t, *J*= 11,4 Hz, 2H), 2,22 (brs, 5H), 2,03 (brs, 2H), 1,80 (brs, 1H), 1,56 (brs, 1H), 1,43-1,01 (m, 4H), 0,99-0,85 (m, 2H), 0,85 (d, *J*= 11,1 Hz, 1H).

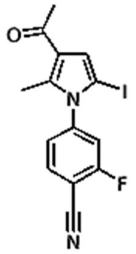
Comp.	Datos
53B	**(±)-4-(2-metil-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); encontrada: 404. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,68 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 2,35-2,30 (m, 4H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 1H), 1,00 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H), 0,75-0,71 (m, 1H). Los compuestos 53B y 56B se prepararon como una mezcla y después se separaron por HPLC en las siguientes condiciones. Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm C-0013; fase móvil, Fase A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) Fase B: acetonitrilo; Detector, UV 254/220.
54B	**4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 434 (M+H); encontrada: 434. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,64-4,60 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,50- 3,36 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,77-1,66 (m, 4H), 1,26-1,24 (m, 4H).
56B	**(±)-4-(2-metil-3-(2-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); encontrada: 404. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,38 (brs, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,07 (brs, 1H), 2,69-2,67 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 3H), 1,07 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H). Los compuestos 53 y 56 se prepararon como una mezcla y después separaron por HPLC en las siguientes condiciones. Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm C-0013; fase móvil, Fase A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) Fase B: acetonitrilo; Detector, UV 254/220.

Ejemplo 14B. (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (40B)



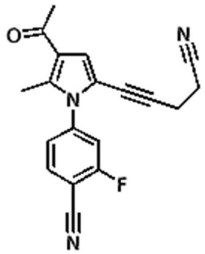
A. 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un tubo sellado de 20 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 1-(2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (615 mg, 5,00 mmol), fosfato de potasio (2,12 g, 10,0 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,99 g, 10,0 mmol) yoduro de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (228 mg, 2,00 mmol) racémico y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se enfrió en un baño con agua/hielo y después se diluyó con salmuera. La mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como el eluyente, para producir 320 mg (26 %) de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{14}H_{11}FN_2O$: 243 (M+H); encontrada 243.



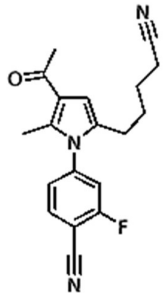
B. 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (1,37 g, 5,66 mmol) y *N*-yodosuccinimida (1,40 g, 6,22 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con salmuera (3x15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como el eluyente, para producir 760 mg (37 %) de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{14}H_{10}FIN_2O$: 368 (M+H); encontrada 368.



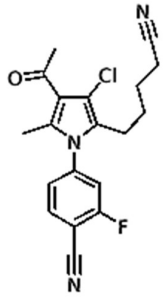
C. 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un tubo sellado de 20 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (1,34 g, 5,00 mmol), trietilamina (5,05 g, 49,9 mmol), pent-4-inonitrilo (790 mg, 10,0 mmol), yoduro de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,40 g, 2,00 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y la mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3x15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente, para producir 882 mg (76 %) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{14}FN_3O$: 320 (M+H); encontrada 320.



D. 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

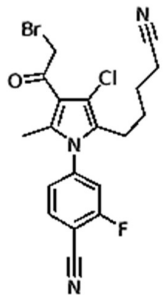
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (274 mg, 0,86 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (55 mg) y la mezcla heterogénea resultante se roció con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente, para producir 172 mg (62 %) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{18}FN_3O$: 324 (M+H); encontrada 324.



E. 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

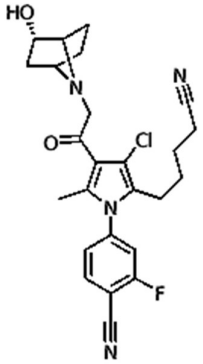
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (323 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (30 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con cloruro de sulfurilo puro gota a gota en 5 min. Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y la solución resultante se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3x20 ml) y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como el eluyente, para producir 183 mg (51 %) de 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un aceite

amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{17}ClFN_3O$: 358 (M+H); encontrada 358.



F. 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (183 mg, 0,51 mmol), diisopropiletilamina (199 mg, 1,54 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). El recipiente de reacción se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadió TMSOTf (218 mg) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a 0 ºC y después al matraz se le añadió *N*-bromosuccinimida sólida (110 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con salmuera (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como el eluyente, para producir 360 mg de 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo semicrudo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{16}BrClFN_3O$: 436 (M+H); encontrada 436.

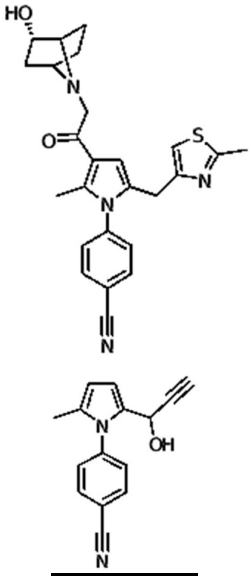


G. (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (**40B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-4-cloro-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (228 mg, 0,52 mmol), carbonato de potasio (144

mg, 1,04 mmol), 5-amino-2-clorociclohexan-1-ol (138 mg, 0,92 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los sólidos se filtraron a partir de la mezcla. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 nm; fase móvil- H_2O (NH_4HCO_3 10 mmol/L) y acetonitrilo (30 % de acetonitrilo incrementando hasta 60 % en 10 min); Detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 32 mg (13 %) de (±)-4-(3-cloro-2-(4-cianobutil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (**40B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{26}ClFN_4O_2$: 469 (M+H); encontrada 469. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,23-3,22 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 5H), 0,82-0,75 (m, 1H).

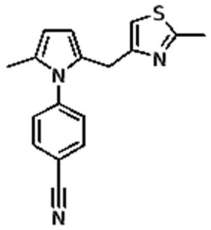
Ejemplo 15B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (41B)



A. 4-(2-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

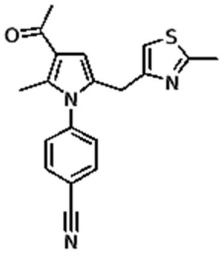
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (4,0 g, 19,0 mmol; del Ejemplo 11B) en tetrahidrofurano (30 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con una solución de bromo(etinil)magnesio (2,6 g, 20,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h, antes de diluirla con cloruro de amonio acuoso (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para producir 4,0 g (89 %) de

4-(2-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido marrón. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{15}H_{12}N_2O$: 237 (M+H); encontrada 237.



B. 4-(2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

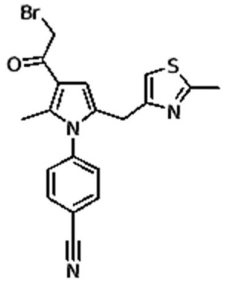
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(2-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (4,0 g, 16,9 mmol) en clorobenceno (50 ml). A la solución se le añadieron etanotioamida (1,52 g, 20,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (I) (440 mg, 1,71 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 ºC durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el material restante se disolvió en diclorometano (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (2x100 ml) y después la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexano (1:20 a 1:15) como el eluyente, para producir 3,0 g (60 %) de 4-(2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite negro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{17}H_{15}N_3S$: 294 (M+H); encontrada 294. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69-7,65 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,97-5,96 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).



C. 4-(3-acetil-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

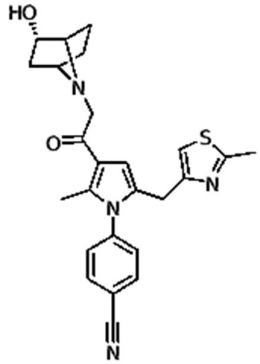
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,0 g, 3,41 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con una solución de cloruro de dietilaluminio en tolueno (25 % en peso, 7,5 ml) gota a gota en 2 min. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min a 0 ºC y después se le añadió una solución de cloruro de acetilo (534 mg, 6,80 mmol) en diclorometano (10 ml) gota a gota en 2 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua helada (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con

diclorometano (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1) para producir 0,7 g (61 %) de 4-(3-acetil-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite negro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{17}N_3OS$: 336 (M+H); encontrada 336. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80-7,72 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,48 (dd, *J*=3,9, 1,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,65 (d, *J*= 1,4 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).



D. 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

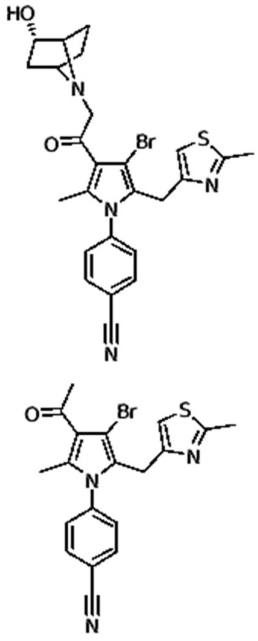
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,45 mmol), diisopropiletilamina (231 mg) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se le añadió una solución de TMSOTf (149 mg, 1,50 equiv) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min a 0 ºC y después se trató con una solución de *N*-bromosuccinimida (96 mg, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h antes de diluirla con agua helada (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración de la fase orgánica al vacío proporcionó 150 mg (81 %) de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo crudo como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{16}BrN_3OS$: 414 (M+H); encontrada 414.



E. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**41B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,36 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (150 mg, 1,09 mmol) y clorhidrato de (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (65 mg, 0,43 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 13 h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 9:1) para producir 90 mg (56 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**41B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_2S$: 447 (M+H); encontrada 447. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,93 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,08 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11-1,92 (m, 2H), 1,76 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 1,34 (s, 1H), 0,94-0,71 (m, 1H).

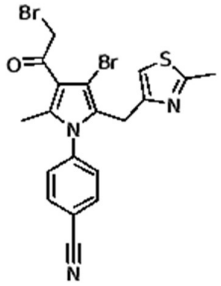
Ejemplo 16B. (±)-4-(3-bromo-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (129B)



A. 4-(3-acetil-4-bromo-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

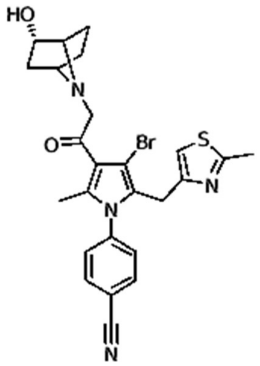
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (360 mg, 1,07 mmol, del Ejemplo 15B) en diclorometano (10 ml). A esta solución se le añadió *N*-bromosuccinimida (192 mg, 1,08 mmol) y después la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se

extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como el eluyente, para producir 270 mg (61 %) de 4-(3-acetil-4-bromo-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{16}BrN_3OS$: 414 (M+H); encontrada 414. ^{1}H RMN (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,86-7,82 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,25 (s, 2H).



B. 4-(3-bromo-4-(2-bromoacetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-4-bromo-2-metil-5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (272 mg, 0,66 mmol), diisopropiletilamina (339 mg, 2,62 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con trimetilsilil trifluorometanosulfonato (292 mg, 1,31 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h y después al matraz se le añadió *N*-bromosuccinimida sólida (129 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 min antes de diluirla con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío para producir 200 mg (62 %) de 4-(3-bromo-4-(2-bromoacetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{15}Br_2N_3OS$: 493 (M+H); encontrada 493.



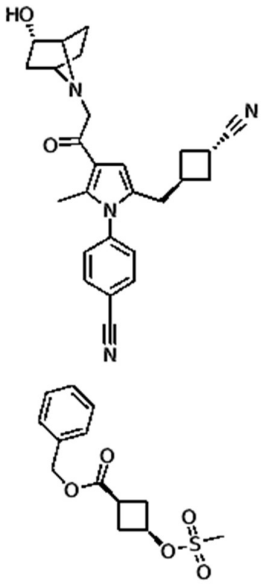
C. (±)-4-(3-bromo-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**129B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-bromo-4-(2-bromoacetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,41 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (224 mg, 1,62 mmol) y clorhidrato de (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (92 mg, 0,61 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil-agua (0,05 % de ácido trifluoroacético) y acetonitrilo (15 % de acetonitrilo incrementando hasta 50 % en 8 min); Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 23 mg (11 %) de (±)-4-(3-bromo-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**129B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{25}BrN_4O_2S$: 525 (M+H); encontrada 525. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H), 0,81-0,75 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 16B, los reactivos, los materiales de partida y las condiciones que conoce el experto en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

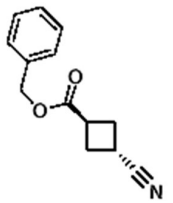
Comp.	Datos
128B	**(±)-4-(3-cloro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-2-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{25}ClN_4O_2S$: 481 (M+H); encontrada: 481. ^{1}H RMN (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,87 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,80-4,71 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 17B. (±)-4-(5-(((1*r*,3*R*)-3-cianociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (45B)



A. (1*s*,3*s*)-3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de bencilo

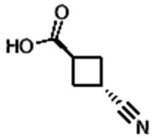
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una mezcla de (1s,3s)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de bencilo (5,0 g, 24,2 mmol), trietilamina (4,9 g, 48,5 mmol) y diclorometano (50 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (3,33 g, 29,1 mmol) en diclorometano (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con diclorometano (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para producir 6,0 g (87 %) de (1*s*,3*s*)-3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26-7,24 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,83-4,80 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,84-2.62 (m, 1H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H).



B. (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxilato de bencilo

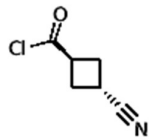
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de (1*s*,3*s*)-3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de bencilo (6,0 g, 21,1 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 ml). A la solución se le añadieron después cianuro de sodio (2.07 g, 42.2 mmol) y 15-corona-5 (464 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con

una solución saturada acuosa de $FeSO_4$ y después se extrajo con diclorometano (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexano (1:20 a 1:10) como el eluyente, para producir 2.0 g (44 %) de (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxilato de bencilo como un líquido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46-7,27 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,48-3,15 (m, 2H), 2.83-2.53 (m, 4H).



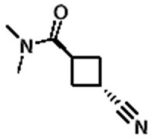
C. Ácido (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxilato de bencilo (2.0 g, 9,29 mmol) en acetato de etilo (30 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (300 mg). La mezcla resultante se roció con hidrógeno y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró al vacío para producir 1,0 g (86 %) de ácido (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxílico como un líquido incoloro.



D. cloruro de (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonilo

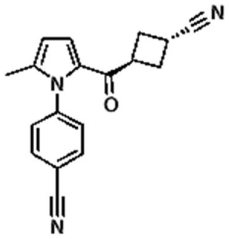
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de ácido (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carboxílico (1,0 g, 7,99 mmol) en diclorometano (10 ml). A la solución se le añadieron *N*,*N*-dimetilformamida (100 mg, 1,37 mmol) y dicloruro de oxalilo (2.03 g). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse al vacío para producir 1,0 g (87 %) de cloruro de (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonilo como un aceite marrón.



E. (1*r*,3*r*)-3-ciano-*N*,*N*-dimetilciclobutano-1-carboxamida

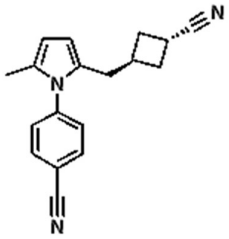
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de dimetilamina (70 % en H_2O, 5 ml) en tetrahidrofurano (20 ml), que después se enfrió hasta 0 °C. La solución de dimetilamina se trató después con una solución de cloruro de (1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonilo (1,0 g, 6,97 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2h, antes de concentrarse al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna

de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexanos (1:5 a 1:2) como el eluyente, para producir 0,7 g (66 %) de (1*r*,3*r*)-3-ciano-*N*,*N*-dimetilciclobutano-1-carboxamida como un líquido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,45-3,34 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H).



F. 4-(2-((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

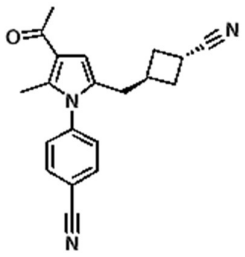
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de (1*r*,3*r*)-3-ciano-*N*,*N*-dimetilciclobutano-1-carboxamida (700 mg, 4,60 mmol), tricloruro de fosforoilo (1,06 g, 6,91 mmol) y cloroformo (10 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y después se le añadió a la mezcla 4-(2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo puro (1,25 g, 6,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se calentó después a 70 °C durante 14 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de carbonato de potasio (50 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h más y después se extrajo con diclorometano (3x20 ml) después de enfriarse hasta temperatura ambiente. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexanos (1:10 a 1:5) como el eluyente, para producir 1,0 g (75 %) de 4-(2-((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80-7,76 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,92 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,13 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).



G. 4-(2-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

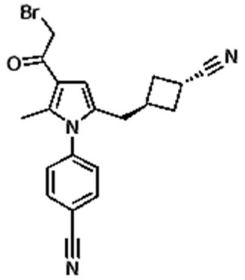
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(2-((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (500 mg, 1,73 mmol) en acetonitrilo (50 ml), que después se trató con una solución de BH_3 (1,0 M en THF, 14 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la reacción se diluyó con agua helada (30 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por TLC preparativa

(éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para producir 170 mg (36 %) de 4-(2-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82-7,78 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 5,95 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 5,88 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,51-2,40 (m, 4H), 2,06-1,96 (m, 5H).



H. 4-(3-acetil-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

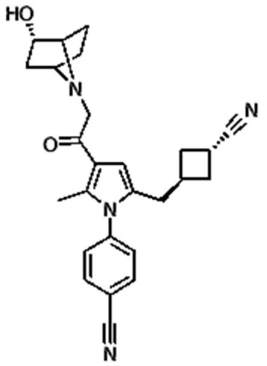
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 4-(2-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (170 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se trató con cloruro de acetilo (145 mg, 1,85 mmol) gota a gota. La mezcla resultante después se trató con una solución de cloruro de dietilaluminio en tolueno (1 M, 1,37 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (10 ml) y después se extrajo con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo restante se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para producir 100 mg (51 %) de 4-(3-acetil-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,49-2,46 (d, *J*= 12 Hz, 2H), 2,39-2,30 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 2H).



I. 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (140 mg, 0,44 mmol), diisopropiletilamina (230 mg, 1,78 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y después se trató en porciones con una solución de TMSOTf (195 mg, 0,88

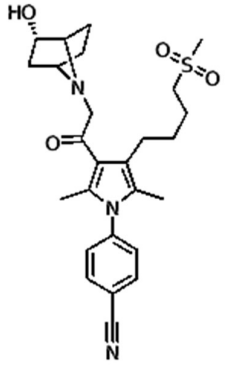
mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h y después se le añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (94 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h y se diluyó con agua helada (20 ml). La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío para producir 70 mg (40 %) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{18}BrN_3O_2$: 396 (M+H); encontrada 396.

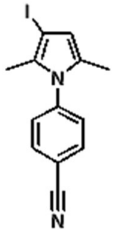


J. (±)-4-(5-(((1*r*,3*R*)-3-cianociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**45B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(((1*r*,3*r*)-3-cianociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (70 mg, 0,18 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio sólido (100 mg, 0,72 mmol) y clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (47 mg, 0,31 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h, antes de concentrarse al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa sobre sílice (diclorometano/metanol = 10:1) para producir 57 mg (76 %) de (±)-4-(5-(((1*r*,3*R*)-3-cianociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**45B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 492 (M+H); encontrada 492. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,68 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,26-3,25 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 1H).

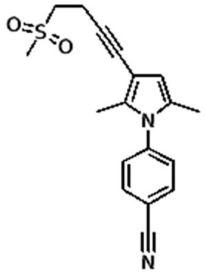
Ejemplo 18B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (19B)





A. 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

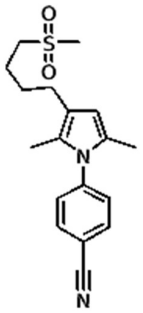
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (4,0 g, 20,38 mmol) en acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadió NIS (4,82 g, 21,42 mmol) en porciones en 10 min. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min antes de diluirse con una solución acuosa de sulfito de sodio (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para producir 6,2 g (94 %) de 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05-7,98 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).



B. 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

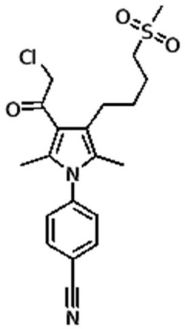
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (2,0 g, 6,21 mmol) en acetonitrilo (40 ml). A la solución se le añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (693 mg, 0,60 mmol), yoduro de cobre (I) (114 mg, 0,60 mmol), trietilamina (20 ml) y 4-(metilsulfonil)but-1-ino (1,58 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y después se

extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) como el eluyente, para producir 320 mg (16 %) de 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: 327 (M+H); encontrada 327.



C. 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

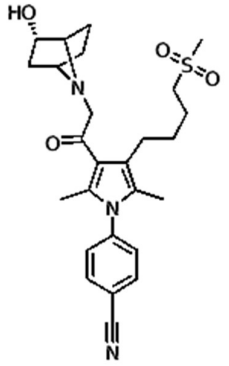
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (315 mg, 0,97 mmol) en acetato de etilo (10 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (32 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y después se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 h. Los sólidos se filtraron después a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró al vacío para producir 280 mg (88 %) de 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: 331 (M+H); encontrada 331.



D. 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (280 mg, 0,85 mmol) en diclorometano (20 ml). A la solución se le añadieron una solución de cloruro de dietilaluminio (25 % en peso en tolueno, 2,54 ml) y cloruro de 2-cloroacetilo (287 mg, 2,54 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h antes de diluirla con

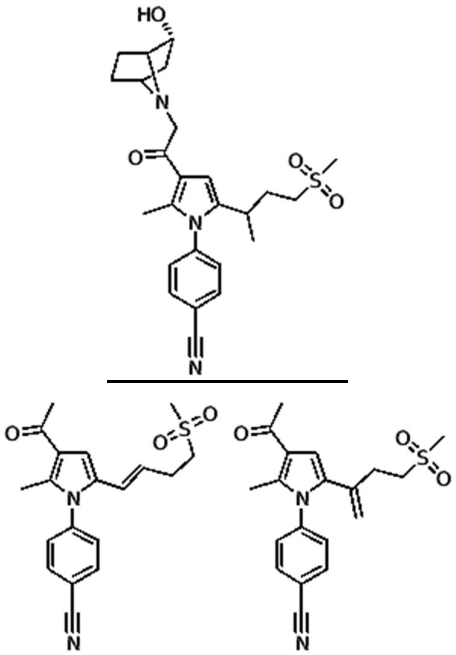
una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para producir 350 mg (crudo) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S$: 407 (M+H); encontrada 407.



E. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**19B**)

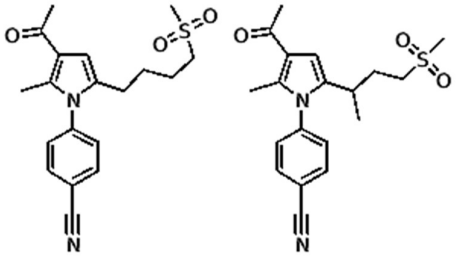
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,37 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (153 mg, 1,11 mmol) y clorhidrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (55 mg, 0,37 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de filtrarse. El filtrado se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge Phenyl OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil-agua con 0,5 % de NH_4HCO_3 y acetonitrilo (40,0 % de acetonitrilo incrementando hasta 60,0 % en 8 min); Detector-UV 254/220 nm. Este proceso proporcionó 25 mg (14 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**19B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{33}N_3O_4S$: 484 (M+H); encontrada 484. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,54 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,67 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,64 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 3H), 1,38-1,24 (m, 1H), 0,75-0,71 (m, 1H).

Ejemplo 19B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (11B)



A. (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo y 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado de 20 ml se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,18 g, 3,37 mmol), 4-metanosulfonilbut-1-eno (905 mg, 6,74 mmol, diisopropiletilamina (1,31 g, 10,1 mmol), acetato de paladio (II) (76 mg, 0,34 mmol, tri-o-tolilfosfina (205 mg, 0,67 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h antes de dejarse enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y los sólidos se filtraron a partir de la mezcla. El filtrado se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo:éter de petróleo (3:1) como el eluyente, para producir 885 mg (74 %) de la mezcla de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo y 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{20}N_2O_3S$: 357 (M+H); encontrada 357.

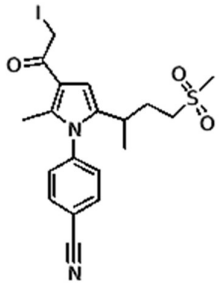


B. 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo y 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una mezcla de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo y 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,25 g, 3,51 mmol) en acetato de etilo (20 ml). Al matraz se le añadió paladio sobre carbono (400 mg) y la mezcla resultante se roció con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y los sólidos se filtraron a partir de la mezcla. El filtrado se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (2:3) como el eluyente, para producir 83 mg (7 %) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanquecino y 110 mg de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanquecino.

Datos analíticos para 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo: Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H); encontrada 359. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ δ 7,85 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H)), 6,38 (s, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 3H).

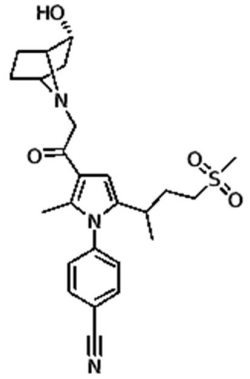
Datos analíticos para 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo: Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H); encontrada 359. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,66-1,44 (m, 4H).



C. 4-(3-(2-yodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (106 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se enfrió hasta -20 ºC y después se trató con diisopropiletilamina (152 mg, 1,18 mmol) y trimetilsilil trifluorometanosulfonato (132 mg, 1,00 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a -20 ºC durante 1 h y después al matraz se le añadió *N*-yodosuccinimida sólida (71 mg, 0,32 mmol). La mezcla de

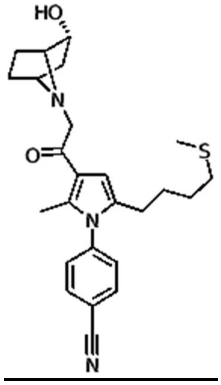
reacción se dejó en agitación durante10 min a -20 ºC antes de diluirla con agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como el eluyente, para producir 79 mg (55 %) de 4-(3-(2-yodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{21}IN_2O_3S$: 485 (M+H); encontrada 485.

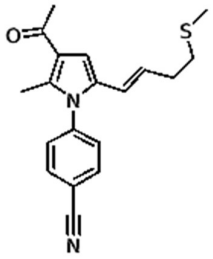


D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**11B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-yodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (80 mg, 0,22 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (50 mg, 0,44 mmol) racémico y carbonato de potasio (118 mg, 0,86 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil-agua con 0,05 % de NH_4HCO_3 y acetonitrilo (20 % de acetonitrilo incrementando hasta 70 % en 8 min); Detector-UV 254/220 nm. Este proceso proporcionó 20 mg (19 %) de una mezcla diastereomérica de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**11B**) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{31}N_3O_4S$: 470 (M+H); encontrada 470. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 6H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,04 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 0,80-0,76 (m, 1H).

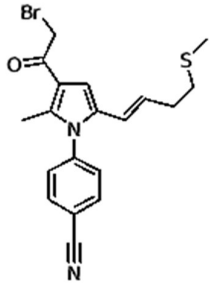
Ejemplo 20B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (37B)





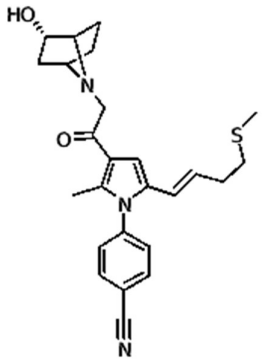
A. (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado de 20 ml, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-bromo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (2,00 g, 6,60 mmol) y but-3-en-1-il(metil)sulfano (1,34 g, 13,1 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). A la mezcla se le añadieron P(*o*-Tol)$_3$ (800 mg, 2,63 mol), diisopropiletilamina (2,50 g, 19,38 mmol) y Pd(OAc)$_2$ (300 mg, 1,34 mol). El sistema se calentó en un reactor de microondas a 160 ºC durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo/hexanos (1:15) como el eluyente. El material obtenido después de la cromatografía en columna se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- IntelFlash-1 C18; fase móvil- CH_3CN/H_2O=0/100 incrementando hasta CH_3CN/H_2O=90/10 en 30 min; Detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 600 mg (28 %) de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{20}N_2OS$: 325 (M+H); encontrada 325.



B. (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

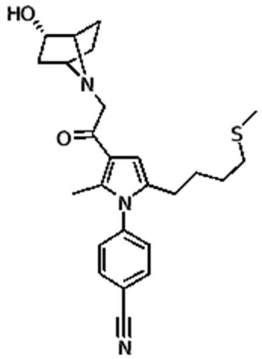
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,46 mmol) en THF (20 ml). La solución se enfrió hasta 0 ºC y después se le añadieron diisopropiletilamina (179 mg, 1,39 mmol) y TMSOTf (154 mg, 0,693 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h. Después se le añadió a la mezcla de reacción una solución de NBS (90 mg, 0,51 mmol) en THF (2 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación 0 ºC durante 5 min antes de diluirse con agua helada (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta sequedad. El residuo restante se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1) para producir 70 mg (38 %) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{19}N_2OS$: 403 (M+H); encontrada 403.



C. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una mezcla de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (120 mg, 0,30 mmol) y (±)-(2*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (68 mg, 0,60 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). A la mezcla se le añadió carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol) y la mezcla heterogénea resultante se dejó en agitación durante la noche a

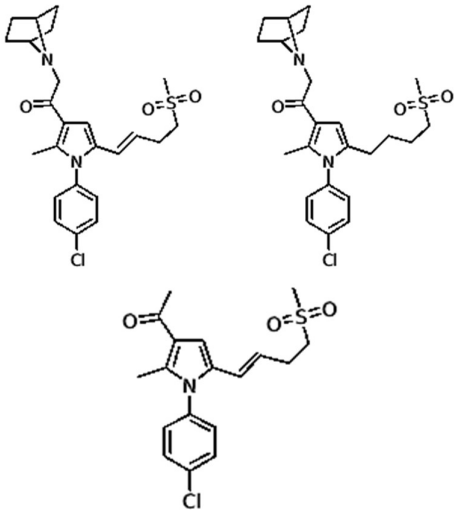
temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- IntelFlash-2 C18; fase móvil- $CH_3CN:H_2O$=0:100 incrementando hasta $CH_3CN:H_2O$=90:10 en 30 min; Detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 100 mg (77 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{29}N_3O_2S$: 436 (M+H); encontrada 436.



D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**37B**)

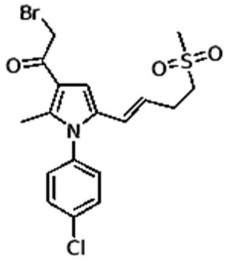
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-4-(metiltio)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (100 mg, 0,23 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (100 mg). La mezcla se purgó con hidrógeno y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) y después se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- C18; fase móvil, agua con 0,05 % de NH_4HCO_3, 0,1 % de NH_4OH y CH_3CN (incrementando de 10 % de CH_3CN hasta 90 % en 30 min); Detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 16 mg (16 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metiltio)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**37B**) como un sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{31}N_3O_2S$: 438 (M+H); encontrada 438. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 3,75-3,92 (m, 1H), 3,42-3,63 (m, 2H), 3,31(s, 2H), 2,35-2,45 (m, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,15-2,32 (m, 2H), 2,01(s, 3H), 1,82-2,01 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,42-1,59 (m, 5H), 0,91-1,13 (m, 1H).

Ejemplos 21B y 22B. 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1H-pirrol-3-il)etan-1-ona (18B) y (*E*)-2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (34B)



A. (*E*)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

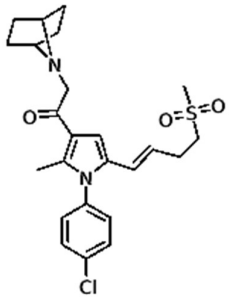
En un tubo sellado de 5 ml, que se encuentra bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le colocó una mezcla de 1-(5-bromo-1-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (400 mg, 1,28 mmol), 4-metanosulfonilbut-1-eno (343 mg, 2,56 mmol), diisopropiletilamina (0,5 ml) y acetato de paladio (II) (60 mg, 0,27 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3,5 ml). Al matraz se le añadió P(*o*-Tol)$_3$ (160 mg, 0,53 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 160 ºC durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=1:2) para producir 190 mg (41 %) de (*E*)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona como un aceite amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{18}H_{20}ClNO_3S$: 366 (M+H); encontrada 366.



B. (*E*)-2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

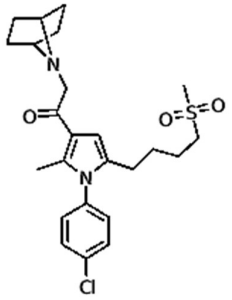
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se colocaron (*E*)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (200 mg, 0,55 mmol), diisopropiletilamina (1 ml, 5,74 mmol), trimetilsilil trifluorometanosulfonato (0,5 ml, 2,76 mmol) y tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 ºC y se dejó en agitación durante 0,5 h. La mezcla de reacción se trató después con una solución de NBS (195 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se dejó en

agitación a 0 ºC durante 1 h antes de diluirse con agua helada (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración de la fase orgánica al vacío proporcionó 200 mg de (*E*)-2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona cruda como un aceite marrón. El residuo crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{18}H_{19}BrClNO_3S$: 444 (M+H); encontrada 444.



C. (*E*)-2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**34B**)

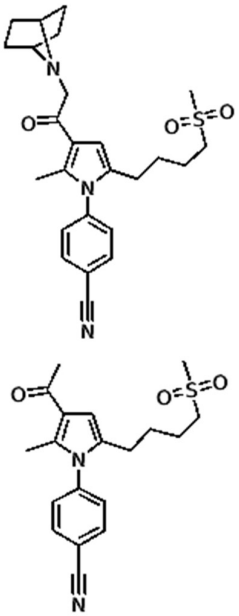
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocaron (*E*)-2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (100 mg, 0,22 mmol), 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (60 mg, 0,62 mmol), K_2CO_3 (120 mg, 0,86 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (4 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente antes que los sólidos se filtraran a partir de la mezcla. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-C18; fase móvil, metanol/H_2O=0:100 incrementando hasta metanol/H_2O=90:10 en 20 min; Detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 100 mg de (*E*)-2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**34B**). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$: 461 (M+H); encontrada 461. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62-7,65 (m, 2H), 7,35 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,72-5,75 (m, 1H), 5,48-5,54 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,25-3,27 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,73-2,80 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,69 (m, 4H), 1,23-1,25 (m, 4H).



D. 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**18B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de (*E*)-2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**34B**) (200 mg, 0,43 mmol) en acetato de etilo (20 ml), a la que después se le añadió paladio sobre carbono (50 mg). La mezcla se purgó con gas hidrógeno y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna (Waters)-XBridge C18, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil A-agua con 0,5 % de NH_4HCO_3, fase móvil B-ACN; Velocidad de flujo-20 ml/min; Gradiente-35 % de B hasta 65 % de B en 10 min; Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 12 mg (6 %) de 2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (**18B**) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$: 463 (M+H); encontrada: 463. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,62-7,64 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 2H), 6,77 (s, 0,3H), 6,49 (s, 0,7H), 3,51 (s, 2H), 3,33-3,34 (m, 4H), 3,00-3,02 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28-2,32 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,49-1,67 (m, 8H), 1,23-1,25 (m, 4H).

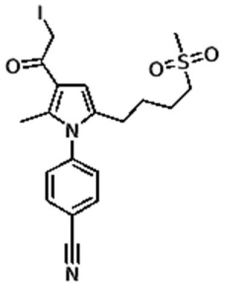
Ejemplo 23B. 4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (30B)



A. 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

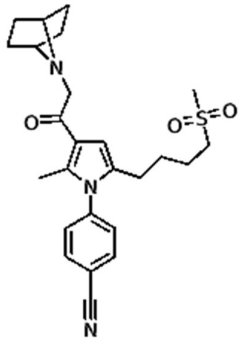
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una mezcla de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,25 g, 3,51 mmol; preparado por los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 19B), acetato de etilo

(20 ml) y paladio sobre carbono (400 mg). El purgado con hidrógeno y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (2:3) como el eluyente, para producir 83 mg (7 %) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanquecino. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H); encontrada 359. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,55 (s, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,66-1,44 (m, 4H).



B. 4-(3-(2-yodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (83 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). A la solución se le añadió TMSOTf (103 mg, 0,46 mmol) y diisopropiletilamina (120 mg, 0,93 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a -16 ºC durante 1 h y después se le añadió *N*-yodosuccinimida (66 mg, 0,30 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a -16 ºC durante 1 h antes de diluirla con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (3;1) como el eluyente, para producir 80 mg (71 %) de 4-(3-(2-yodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{21}IN_2O_3S$: 485 (M+H); encontrada 485.



C. 4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**30B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-yodoacetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (83 mg, 0,17 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron carbonato de potasio (118 mg, 0,86 mmol) y 7-azabiciclo[2.2.1]heptano (50 mg, 0,51 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El material insoluble se filtró a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- XBridge C18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm X 150 mm; fase móvil- agua con 0,5 % de NH_4HCO_3 y ACN (15,0 % de ACN incrementado hasta 45,0 % en 6 min); Detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 49 mg (62 %) de 4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**30B**) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{31}N_3O_3S$: 454 (M+H); encontrada 454. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,54 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,63-1,57 (m, 6H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,27-1,25 (m, 4H).

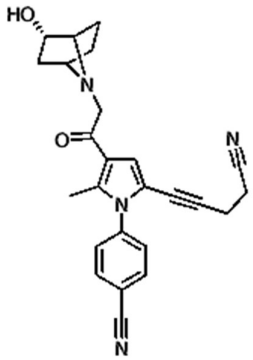
Mediante el uso de los procedimientos descritos en los Ejemplos del 19B al 23B, los reactivos, los materiales de partida y las condiciones que conoce el experto en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

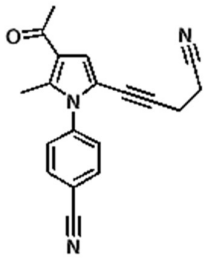
Comp.	**Datos**
4B	**(±)-4-(5-(((1*s*,3*S*)-3-cianociclobutil)metil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 429 (M+H); encontrada: 429. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,68-4,67 (m, 1H), 4,05 (brs, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,99-97 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H), 0,80-0,77 (m, 1H).

Comp.	Datos
7B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{33}N_3O_4S$: 484 (M+H); encontrada: 484. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,59 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,57 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,82 (brs, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,13 (brs, 2H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,92-1,91 (m, 2H), 1,82-1,81 (m, 2H), 1,64-4,56 (m, 6H).
8B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{31}N_3O_4S$: 470 (M+H); encontrada: 470. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,59 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 4,67 (d, 1H, *J*= 4,0 Hz), 4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,03-3,02 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,79-0,76 (m, 1H).
26B	**(*Z*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{29}N_3O_3S$: 452 (M+H); encontrada: 452. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,55 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 5,72-5,69 (m, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,66 (m, 4H), 1,23-1,22 (m, 4H).
29B	**(±)-5-(1-(4-clorofenil)-4-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)pentanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$: 426 (M+H); encontrada: 426. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,63 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,87-4,63 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,61-1,47 (m, 5H), 1,39-1,36 (m, 1H), 0,90-0,81 (m, 1H).

Comp.	Datos
31B	**5-(4-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1-(4-clorofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)pentanonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 410 (M+H); encontrada: 410. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,65-7,60 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,68-1,65 (m, 4H), 1,48-1,46 (m, 4H), 1,24-1,18 (m, 4H).
35B	**(*E*)-4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)but-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{29}N_3O_3S$: 452 (M+H); encontrada: 452. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,54 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,00-5,93 (m, 1H), 5,84 (d, 1H, *J*= 16,0 Hz), 3,57 (s, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,67-1,66 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 4H).
38B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(5-(metiltio)pentil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{26}H_{33}N_3O_2S$: 452 (M+H); encontrada: 452. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), δ 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,03-4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,23-3,26 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,99-2,03 (m, 5H), 1,76-1,94 (m, 1H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,15-1,49 (m, 7H), 0,75-0,81 (m, 1H).

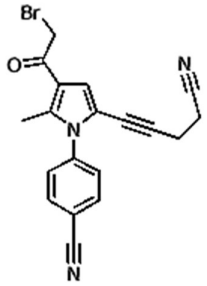
Ejemplo 24B. (±)-4-(5-(4-cianobut-1-in-1-il)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (10B)





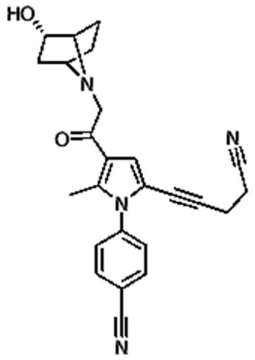
A. 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (5,00 g, 14,3 mmol), pent-4-inonitrilo (1,7 g, 21,5 mmol), yoduro de cobre (I) (135 mg, 0,71 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (500 mg, 0,71 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml). A esta mezcla se le añadió trietilamina (14,2 g, 140 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como el eluyente, para producir 3,78 g (88 %) de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido marrón. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{15}N_3O$: 302 (M+H); encontrada: 302. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (300 mg, 1,00 mmol), diisopropiletilamina (516 mg, 3,99 mmol) y tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla después se enfrió hasta 0 ºC y se trató con TMSOTf (450 mg, 2,02 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h y después se le añadió NBS (190 mg, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 min antes de diluirla con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para producir 50 mg (13 %) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{19}H_{14}BrN_3O$: 380 (M+H); encontrada: 380.



C. (±)-4-(5-(4-cianobut-1-in-1-il)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**10B**)

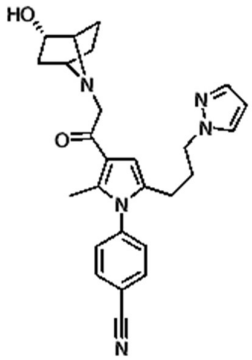
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se encuentra bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,53 mmol), clorhidrato de (±)-(1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (298 mg, 1,99 mmol), carbonato de potasio (460 mg, 3,33 mmol) y tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente antes de diluirla con agua (30 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo restante se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm; fase móvil A: agua con 0,05 % de NH_4HCO_3, fase móvil B: ACN, Gradiente- 30 % de B incrementando hasta 65 % B en 7 min; Detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 29 mg (13 %) de (±)-4-(5-(4-cianobut-1-in-1-il)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**10B**) como un

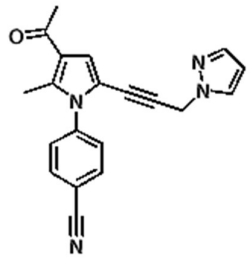
sólido blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{24}N_4O_2$: 413 (M+H); encontrada: 413. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02-8,01 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 1H), 0,78-0,74 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 24B, los reactivos, los materiales de partida y las condiciones que conoce el experto en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	Datos
3B	**4-(3-(2-(7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{25}H_{24}N_4O$: 397 (M+H); encontrada: 397. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,65-2,60 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,66-1,64 (m, 4H), 1,28-1,23 (m, 4H).
21B	**4-(3-(2-((1r,3r,5r,7r)-2-oxa-6-azaadamantan-6-il)acetil)-5-(4-cianobut-1-in-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calculada para $C_{27}H_{26}N_4O_2$: 439 (M+H); encontrada: 439. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,16-3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,59 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 4H).

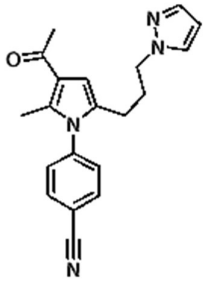
Ejemplo 25B. (±)-4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (24B)





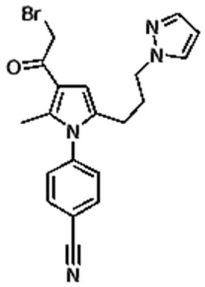
A. 4-(5-(3-(1*H*-Pirazol-1-il)prop-1-in-1-il)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (350 mg, 1,00 mmol) y 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol (159 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). A esta mezcla se le añadió trietilamina (1,01 g, 9,98 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (35 mg, 0,05 mmol). El producto resultante se calentó a 60 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (3x50 ml). Después la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:4) como eluyente para proporcionar 140 mg (43 %) de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)prop-1-in-1-il)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{16}N_4O$: 329 (M+H); encontrado: 329. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,25-6,24 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).



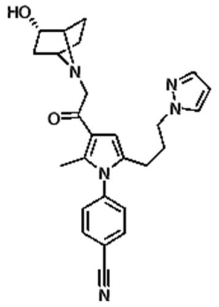
B. 4-(5-(3-(1*H*-Pirazol-1-il)propil)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)prop-1-in-1-il)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (300 mg, 0,91 mmol) en acetato de etilo (40 ml). Después, al matraz se le añadió paladio sólido sobre carbono (60 mg). La mezcla resultante se purgó con hidrógeno y después se mantuvo bajo una atmósfera estable de hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente, antes se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 290 mg (95 %) de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{20}N_4O$: 333 (M+H); encontrado: 333.



C. 4-(5-(3-(1*H*-Pirazol-1-il)propil)-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

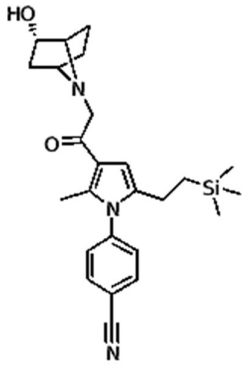
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (310 mg, 0,93 mmol) y diisopropiletilamina (361 mg, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se trató con TMSOTf (415 mg, 1,87 mmol) en forma de gotas. La solución se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h y después una solución de NBS (199 mg, 1,12 mmol) en THF se le añadió en forma de gotas. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de diluirla con salmuera (50 ml). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente para proporcionar 250 mg (65 %) de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{19}BrN_4O$: 411 (M+H); encontrado: 411.

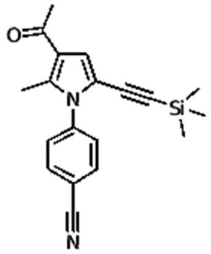


D. (±)-4-(5-(3-(1*H*-Pirazol-1-il)propil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**24B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (250 mg, 0,61 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). A esto se le añadió carbonato de potasio sólido (252 mg, 1,82 mmol) y (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (137 mg, 0,91 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente, antes se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto crudo restante se purificó por HPLC preparativa bajo las siguientes condiciones: Columna-XBridge C18 OBD Columna Prep., 19 mm X 250 mm; fase móvil-Fase Móvil A: agua con 0,05 % NH_4HCO_3, Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo-25 ml/min; Gradiente-35 % B a 40 % B en 8 min; Detector- 254 nm. Este proceso proporcionó 148 mg (55 %) de (±)-4-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**24B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{26}H_{29}N_5O_2$: 444 (M+H); encontrado: 444. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*= 1,8Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,16-6,15 (m, 1H), 4,65 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 5H), 2,00-1,70 (m, 5H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,37-1,24 (m, 1H), 0,82-0,70 (m, 1H).

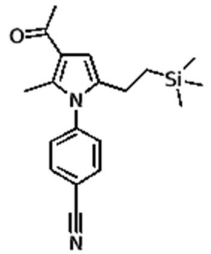
Ejemplo 26B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (50B)





A. 4-(3-Acetil-2-metil-5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

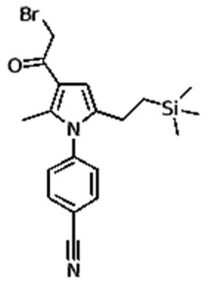
En un tubo sellado de 20 ml que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,05 g, 3,00 mmol), trietilamina (3,03 g, 30,0 mmol), etiniltrimetilsilano (588 mg, 6,00 mmol), yoduro de cobre(I) (114 mg, 0,60 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (843 mg, 1,20 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente, para proporcionar 945 mg (99 %) de 4-(3-acetil-2-metil-5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{19}H_{20}N_2OSi$: 321 (M+H); encontrado 321.



B. 4-(3-Acetil-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

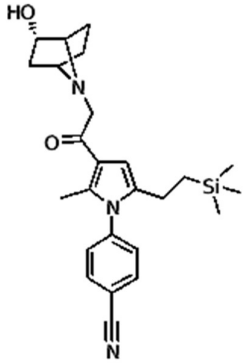
En un tanque reactor presurizado de 30 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (302 mg, 0,94 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A la solución se le añadió paladio sobre carbono (60 mg) y la mezcla resultante se burbujeó con hidrógeno. El reactor se presurizó con hidrógeno a 5 atm y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de ventilar el reactor, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente, para proporcionar 280 mg (92 %) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{19}H_{24}N_2OSi$: 325 (M+H); encontrado 325. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,82

(m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).



C. 4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (172 mg, 0,53 mmol), diisopropiletilamina (206 mg, 1,59 mmol) y tetrahidrofurano (8 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se trató con trimetilsilil trifluorometilsulfonato (236 mg, 1,06 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1,5 horas a 0 ºC y después se le añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (142 mg, 0,80 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h antes de diluirla con salmuera. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Las capas orgánicas se concentraron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente, para proporcionar 340 mg (semicrudo) de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{19}H_{23}BrN_2OSi$: 403 (M+H); encontrado 403.



D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**50B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (340 mg, 0,84 mmol), (1*R*,2*R*,5*S*)-5-amino-2-clorociclohexan-1-ol (189 mg, 1,26 mmol) racémico, carbonato de potasio (232 mg, 1,68 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (8 ml). La mezcla de reacción se dejó en

agitación durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-X Bridge C18 OBD Columna Prep, 19 mm X 250 mm; fase móvil-Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y acetonitrilo (55 % acetonitrilo hasta 70 % en 8 min); Detector-UV 254/220 nm. Este proceso proporcionó 130 mg (35 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(trimetilsilil)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**50B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{33}N_3O_2Si$: 436 (M+H); encontrado 436. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,83 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 2H), 1,91-1,90 (m, 1H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H), 0,95-0,92 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en los Ejemplos 25B y 26B, reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

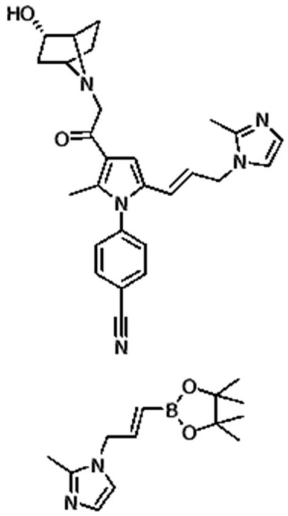
Comp.	Datos
2B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)propil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{28}H_{25}N_3O_3$: 462 (M+H); encontrado: 462. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,61 (brs, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 5H), 2,01-1,99 (m, 3H), 1,78 (brs, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, 10H), 1,14-1,13 (m, 5H), 0,89-0,80 (m, 2H).
12B	***(rel)-4-(3-(2-((1R,2R,4S)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(4-metoxibutil)-2-metil-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo*** *Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{31}N_3O_3$: 422 (M+H); encontrado: 422. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,57 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,13 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,52-1,31 (m, 7H), 0,80-0,75 (m, 1H). Tiempo de retención en una columna Phenomenex Lux 5u Celulosa-3, 5 x 25 cm, 5 µm con una fase móvil de hexanos y 0,1 % dietilamina/etanol (1:1): 1,6 min (primer pico).*

Comp.	Datos
13B	**(*rel*)-4-(3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-(4-metoxibutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{31}N_3O_3$: 422 (M+H); encontrado: 422. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 5H), 1,03-0,95 (m, 1H). Tiempo de retención en una columna Phenomenex Lux 5u Celulosa-3, 5 x 25 cm, 5 µm con una fase móvil de hexanos y 0,1 % dietilamina/etanol (1:1): 2,4 min (segundo pico).
14B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{29}H_{37}N_3O_3$: 476 (M+H); encontrado: 476. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,65 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,25-3,18 (m, 4H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,97-1,96 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 3H), 1,31-1,29 (m, 4H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 4H), 0,80-0,75 (m, 1H).
22B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(3-(oxetan-3-il)propil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_3$: 434 (M+H); encontrado: 434. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,67 (brs, 1H), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,11 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (brs, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 3H), 1,30-1,23 (m, 3H), 080-0,76 (m, 1H).
23B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(4-(oxetan-3-il)butil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_3$: 448 (M+H); encontrado: 448. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz), 7,58 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz), 6,50 (s, 1H), 4,67 (d, 1H, *J*= 3,9 Hz), 4,57 (t, 2H, *J*= 6,3 Hz), 4,14 (t, 2H, *J*= 6,3 Hz), 4,03-4,05 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,24-3,26 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 5H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 1H), 1,42-1,57 (m, 3H), 1,25-1,47 (m, 3H), 1,01-1,15 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 1H).

Comp.	Datos
28B	**4-(3-(2-((1r,3r,5r,7r)-2-Oxa-6-azaadamantan-6-il)acetil)-5-(4-cianobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_2$: 443 (M+H); encontrado: 443. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,97 (brs, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,01 (brs, 1H), 2,48-2,49 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,29-2,32 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,89-1,92 (m, 4H), 1,71-1,74 (m, 4H), 1,44-1,45 (m, 4H).
42B	**(±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(3-(3-metiloxetan-3-il)propil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_3$: 448 (M+H); encontrado: 448. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,76 (brs, 1H), 4,16-4,10 (m, 4H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,20 (brs, 2H), 2,28 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,46-1,25 (m, 5H), 1,10 (s, 3H), 0,88-0,82 (m, 1H).
43B	**(±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(oxetan-3-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{29}N_3O_3$: 420 (M+H); encontrado: 420. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4): δ 7,98 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,70-4,69 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 5H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,30 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 1,03-0,99 (m, 1H).
51B	**(±)-4-(5-(3-(5,5-Dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)propil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{29}H_{35}N_3O_4$: 490 (M+H); encontrado: 490. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 3H), 1,42-1,21 (m, 10H), 0,81-0,75 (m, 1H). El material es una mezcla de diastereómeros basados en la configuración del estereocentro del anillo de lactona.

Comp.	Datos
55B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(3-metiloxetan-3-il)etil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_3$: 434 (M+H); encontrado: 434. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06-8,05 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 5H), 3,54 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,74-1,73 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,78-0,75 (m, 1H).
155B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(3-(trifluorometoxi)propil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{26}F_3N_3O_3$: 462 (M+H); encontrado: 462. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,96 (dd, *J*= 2, 6,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J*= 2, 6,8 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,95 (t, *J*= 6 Hz, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,47 (dd, *J*= 0,8, 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,75-1,61 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 1H).

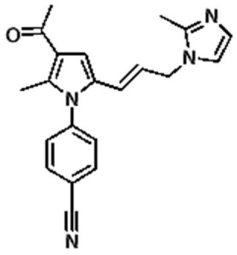
Ejemplo 27B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (6B)



A. (*E*)-2-Metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-1*H*-imidazol

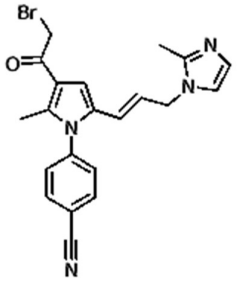
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 2-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-imidazol (120 mg, 1,00 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (381 mg, 1,50 mmol) en etanol (3 ml). Después, se añadieron al matraz arena de cobre (6 mg, 0,09 mmol) y

metóxido de sodio (11 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (3x50 ml). Después la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 340 mg de (*E*)-2-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-1*H*-imidazol como un aceite crudo gris. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{13}H_{21}BN_2O_2$: 249 (M+H); encontrado: 249.



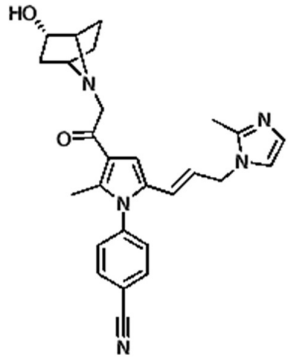
B. (*E*)-4-(3-Acetil-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,40 g, 4,00 mmol), (*E*)-2-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-1*H*-imidazol (1,98 g, 8,00 mmol) y carbonato de potasio (1,65 g, 11,94 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) y agua (6 ml). Después, al matraz se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (293 mg, 0,40 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1-10:1), para proporcionar 870 mg (63 %) de (*E*)-4-(3-acetil-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{20}N_4O$: 345 (M+H); encontrado: 345.



C. (*E*)-4-(3-(2-Bromoacetil)-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-2-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-1*H*-imidazol (250 mg, 0,73 mmol) y diisopropiletilamina (281 mg, 2,17 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). El matraz se enfrió a 0 ºC y después se le añadió TMSOTf (323 mg, 1,45 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante1 h y después se le añadió una solución de NBS (155 mg, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) en forma de gotas. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 0,5 hora a 0 ºC y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y después se lavó con salmuera (3x100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante el uso de diclorometano/metanol (15:1) como eluyente, para proporcionar 50 mg (16 %) de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{19}BrN_4O$: 423 (M+H); encontrado: 423.



D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**6B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*E*)-4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (50 mg, 0,12 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 ml). Después, se añadieron al matraz carbonato de potasio (24 mg, 0,17 mmol) y (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (21 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró después y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge C18 OBD Columna Prep, 19 mm X 250 mm, 5 µm 13 nm; Fase Móvil A-Agua con 0,05 % NH_4HCO_3, Fase Móvil B-acetonitrilo; Velocidad de flujo-20 ml/min; Gradiente-25 % B a 40 % B en 8 min; Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 5 mg (9 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-((*E*)-3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)prop-1-en-

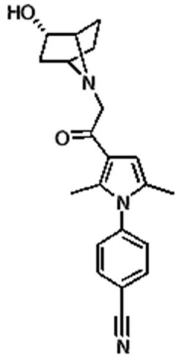
1-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**6B**) como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_2$: 456 (M+H); encontrado: 456. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,89 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,61 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,93-1,69 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 1H), 0,99-0,93 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 27B, reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	Datos
15B	**(±)-4-(5-((*E*)-4-Ciano-4-metilpent-1-en-1-il)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_2$: 443 (M+H); encontrado: 443. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,90 (d, *J*= 4,8 Hz, 2H), 4,69 (brs, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 5H), 1,99 (brs, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,23 (s, 5H), 0,80 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H).
27B	**(±)-4-(5-((*E*)-3-(1*H*-Pirazol-1-il)prop-1-en-1-il)-3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_2$: 442 (M+H); encontrado: 442. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,22-6,21 (m, 1H), 6,16-6,10 (m, 1H), 5,87 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*= 5,6 Hz, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,05 (brs, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,26 (brs, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (brs, 2H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 0,83-0,72 (m, 1H).

Comp.	Datos
52B	**(±)-4-(5-((*E*)-3-(5,5-Dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)prop-1-en-1-il)-3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_4$: 488 (M+H); encontrado: 488. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,93 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,89-5,80 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H). El material es una mezcla de diastereómeros basados en la configuración del estereocentro del anillo de lactona.

Ejemplo 28B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (64B)



En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (100 mg, 0,37 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se añadieron (±)-(1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (62 mg, 0,55 mmol) y carbonato de potasio (152 mg). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: IntelFlash-1 Columna-C18; fase móvil- H_2O:CH_3CN=75:25 que aumenta a H_2O:CH_3CN=25:75 dentro de 20 min; Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 71 mg (56 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**64B**) como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_2$: 350 (M+H); encontrado: 350. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 3,77 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 3,66 (brs, 1H), 3,57 (brs, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H),

2,32 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,06-1,03 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 28B, reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	Datos
63B	**4-(3-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{23}N_3O$: 334 (M+H); encontrado: 334. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,67-1,65 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 4H).
66B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,83 (brs, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,14 (brs, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H).
67B	**4-(3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,34 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 4H).
68B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidroxi-3-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,16 (brs, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 4H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,03 (s, 3H).

Comp.	Datos
69B	**4-(3-(2-(8-Azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); encontrado: 348. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,54-1,37 (m, 4H), 1,29-1,27 (m, 2H).
70B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,52 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,29 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 4H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,32-1,30 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 1H).
71B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,83 (d, *J*= 8,4Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 4H), 1,47-1,26 (m, 2H).
72B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-(*terc*-Butil)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{31}N_3O_2$: 406 (M+H); encontrado: 406. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,21 (brs, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,70 (brs, 1H), 1,52 (brs, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Comp.	Datos
73B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,48-6,52 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,41-3,60 (m, 2H), 3,31-3,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,06-2,09 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H).
74B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{24}F_3N_3O_2$: 432 (M+H); encontrado: 432. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07-8,04 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 5H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,52-1,48 (m, 4H). El Compuesto 74B se preparó como una mezcla a partir de los Productos intermedios 15B y 16B. Después, los Compuestos 74B y 75B se separaron.
75B	**4-(3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-Hidroxi-3-(trifluorometil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{24}F_3N_3O_2$: 432 (M+H); encontrado: 432. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 7H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H). El Compuesto 75B se preparó como una mezcla a partir de los Productos intermedios 15B y 16B. Después, los Compuestos 74B y 75B se separaron.

Comp.	Datos
80B	**4-(3-(2-((5*r*,7*r*)-2-Azaadamantan-2-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O$: 374 (M+H); encontrado: 374. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 4H), 2,07-1,99 (m, 5H), 1,87 (s, 2H), 1,69-1,60 (m, 4H).
81B	**4-(3-(2-((5*s*,7*s*)-5-Hidroxi-2-azaadamantan-2-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390 (M+H); encontrado: 390. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,01 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,91 (brs, 4H), 1,64 (s, 2H), 1,54-1,33 (m, 4H).
82B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,5*R*,6*R*)-6-Hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,76 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,60-1,31 (m, 3H), 1,15-1,12 (m, 1H).
83B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,5*R*,6*S*)-6-Hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08-8,05 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 6,49 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 4,68 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 3,97 (d, *J*= 16,8 Hz, 1H), 3,78 (d, *J*= 16,6 Hz, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,97-1,84 (m, 5H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,45-1,29 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 1H).

Comp.	Datos
84B	**4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-Oxa-6-azaadamantan-6-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); encontrado: 376. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 4H), 1,76-1,71 (m, 4H).
85B	**4-(3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-Hidroxi-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,59 (1H, s), 4,49 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,97 (3H, s), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 6H), 1,43-1,38 (m, 2H).
86B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Hidroxi-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (1H, s), 4,40 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H), 3,96-3,90 (1H, m), 3,67 (s, 2H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H).
87B	**4-(3-(2-((1*s*,5*s*)-9-Azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,80 (brs, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 9H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 4H).
88B	**4-(3-(2-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-Metoxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 6H), 1,73-1,69 (m, 2H).

Comp.	Datos
89B	**4-(3-(2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-Metoxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,52-1,47(m, 4H).
92B	**(±)-4-(3-(2-((2*R*,3a*S*,5*R*,6a*S*)-Hexahidro-4*H*-2,5-metanofuro[3,2-b]pirrol-4-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_2$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,73-3,64 (m, 3H), 3,28 (s, 1H), 2,24-2,19 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,87 (d, *J*= 11,2 Hz, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,59 (d, *J*= 12,4 Hz, 1H), 1,50 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 1,45-1,42 (m, 1H).
100B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); encontrado: 348. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,25 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,17 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,94 (d, *J*= 7,2 Hz, 3H), 0,66-0,62 (m, 1H). El Compuesto 100B se preparó como una mezcla a partir de los Productos intermedios 17B y 18B. Después, los Compuestos 100B y 122B se separaron.
102B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{22}F_3N_3O$: 376 (M+H); encontrado: 376. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,67 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,56 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,94-1,79 (m, 3H), 1,47-1,39 (m, 2H).

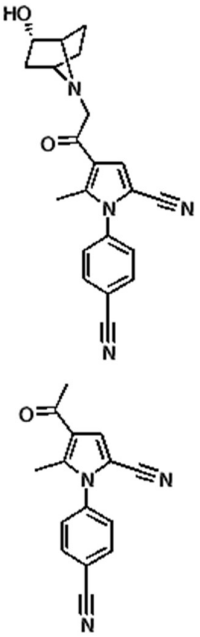
Comp.	Datos
105B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometoxi)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 3H), 3,42 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 1H).
106B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-octahidro-4,7-epiminoisobenzofuran-8-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 402 (M+H); encontrado: 402. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,02 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,68-3,61 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,45 (brs, 4H).
122B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); encontrado: 348. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 1H), 0,95 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H). El Compuesto 122B se preparó como una mezcla a partir de los Productos intermedios 17B y 18B. Después, los Compuestos 100B y 122B se separaron.
124B	**4-(3-(2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,31 (brs, 2H), 2,33 (brs, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,64-1,61 (m, 4H), 0,83-0,80 (m, 6H). El Compuesto 124B se preparó como una mezcla a partir de los Productos intermedios 19B, 20B y 21B. Después, los Compuestos 124B, 138b y 140B se separaron.

Comp.	Datos
125B	**4-(2,5-Dimetil-3-(2-(1-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); encontrado: 348. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,8-7,81 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).
126B	**4-(3-(2-(1-(Hidroximetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,58 (brs, 1H), 3,55-3,51 (m, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,76-1,59 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 4H).
127B	**Ácido 7-(2-(1-(4-Cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,97 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,03 (brs, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,34-2,12 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H).
130B	**(±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-(Hidroximetil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,92 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,82 (s, 2H, ocluido por disolvente), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 4H).

Comp.	Datos
138B	**4-(3-(2-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,97 (brs, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,69 (brs, 2H), 1,37-1,34 (m, 2H), 0,95 (d, *J*= 5,7 Hz, 6H). El Compuesto 138B se preparó como una mezcla a partir de los Productos intermedios 19B, 20B y 21B. Después, los Compuestos 124B, 138B y 140B se separaron.
139B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((3a*R*,4*S*,7*R*,7a*R*)-octahidro-4,7-epiminobenzofuran-8-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); encontrado: 376. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86-7,83 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,55 (s, 0,5H), 6,40 (s, 0,5H), 4,92-4,89 (m, 0,5H), 4,71 (brs, 0,5H), 4,46-4,42 (m, 0,5H), 4,20 (brs, 0,5H), 3,81 (brs, 0,5H), 3,66-3,51 (m, 0,5H), 2,98-2,57 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,98-1,72 (m, 4H), 1,70-1,59 (m, 1H).
140B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-Dimetil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); encontrado: 362. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,65 (d, *J*= 3,3 Hz, 2H), 3,26 (brs, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (d, *J*= 3,3 Hz, 4H), 1,87-1,57 (m, 4H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,08 (d, *J*= 1,5 Hz, 3H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,92 (d, *J*= 1,5 Hz, 3H). El Compuesto 140B se preparó como una mezcla a partir de los Productos intermedios 19B, 20B y 21B. Después, los Compuestos 124B, 138B y 140B se separaron.
141B	**(±)-4-(2,5-Dimetil-3-(2-((1*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-en-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{20}F_3N_3O$: 400 (M+H); encontrado: 400. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H).

Comp.	Datos
143B	**(±)-4-(3-(2-(1-((*R*)-1-Hidroxietil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 1,02-0,98 (m, 3H).
148B	**(±)-4-(3-(2-((2*S*)-2-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{31}N_3O_2$: 406 (M+H); encontrado: 406. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 4H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 4H), 1,06 (s, 6H).

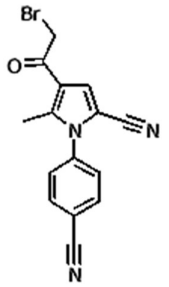
Ejemplo 29B. (±)-1-(4-Cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (47B)



A. 4-Acetil-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

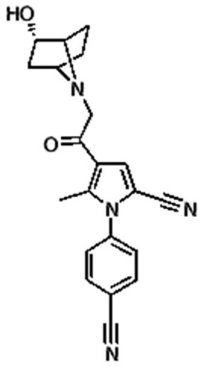
En un tubo sellado de 30 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (2,10 g, 6,01 mmol), cianuro de cobre(I) (815 mg) y *terc*-butóxido de potasio (141 mg, 1,26 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (20 ml). Después, a la mezcla se le añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$

(470 mg). La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 5 horas y después se diluyó con una solución de hidróxido de amonio (1 ml) después de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como eluyente, para proporcionar 368 mg de 4-acetil-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{11}N_3O$: 250 (M+H); encontrado: 250. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94-7,91 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).



B. 4-(2-Bromoacetil)-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50-ml que se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-acetil-1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (227 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv) y DIEA (475 mg, 3,68 mmol, 4,04 equiv) en tetrahidrofurano (20 ml). A la solución se le añadió TMSOTf (613 mg) a 0ºC en hielo/agua y la solución se agitó durante 2 horas. Después, NBS (230 mg, 1,29 mmol, 1,42 equiv) se añadió a 0ºC y la mezcla se agitó durante 0,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Esto resultó en 257 mg de 4-(2-bromoacetil)-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (crudo) como un sólido rojizo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{10}BrN_3O$: 328 (M+H); encontrado: 328.



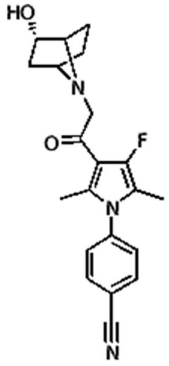
C. (±)-1-(4-Cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**47B**)

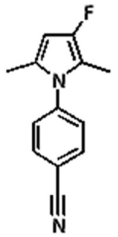
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-bromoacetil)-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (257 mg, 0,78 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). La solución se trató con carbonato de potasio (542 mg, 3,92 mmol) y (1*S*,2*S*,4*R*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (154 mg, 1,36 mmol) racémico. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (5x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-X Bridge BEH130 Columna Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm C-0013; fase móvil-Fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase B: acetonitrilo (25 % B hasta 45 % en 10 min, hasta 95 % en 1,5 min, se disminuye a 25 % en 1,5 min); Detector-UV 254. Este proceso proporcionó 108 mg (38 %) de (±)-1-(4-cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (**47B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{20}N_4O_2$: 361 (M+H); encontrado: 361. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,16-8,14 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 4,70 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H), 0,81-0,77 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 29B, reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	**Datos**
136B	**(±)-1-(4-Cianofenil)-5-metil-4-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{22}N_4O$: 359 (M+H); encontrado: 359. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,33 (brs, 1H), 3,01 (brs, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,30-1,29 (m, 1H), 1,05-1,03 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H).
137B	**4-(2-(7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1-(4-cianofenil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{20}N_4O$: 345 (M+H); encontrado: 345. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 3H), 3,50-3,49 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,40-1,39 (m, 4H).

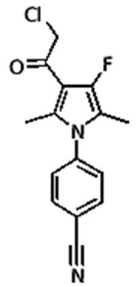
Ejemplo 30B. (±)-4-(3-Fluoro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (78B)





A. 4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

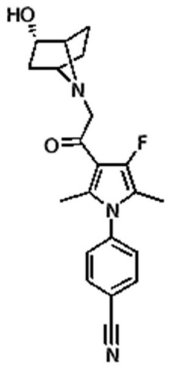
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (5,0 g, 25,5 mmol, de la preparación del Producto intermedio XB) en acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con Selectfluor (1,23 g, 51,3 mmol) en una forma fraccionada. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente, para proporcionar 280 mg (5 %) de 4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{13}H_{11}FN_2$: 215 (M+H); encontrado: 215. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (100 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (0,05

ml) y cloruro de dietilaluminio (0,78 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y el pH de la mezcla se ajustó a un valor de 8 mediante la adición de una solución acuosa de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente, para proporcionar 60 mg (44 %) de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{12}ClFN_2O$: 291 (M+H); encontrado: 291.



C. (±)-4-(3-Fluoro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**78B**)

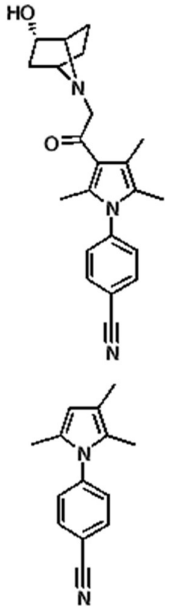
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (180 mg, 0,62 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). Después, a la solución se le añadió clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (112 mg, 0,75 mmol) racémico y carbonato de potasio (340 mg, 2,46 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirla con agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto restante crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-Xbridge C18 OBD Columna Prep, 5 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvil-agua con 0,05 % NH_4HCO_3 y acetonitrilo (26 % acetonitrilo hasta 62 % en 8 min); Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 31 mg (14 %) de (±)-4-(3-fluoro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**78B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{22}FN_3O_2$: 368 (M+H); encontrado: 368. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,69 (brs, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,74 (brs, 1H), 1,53-1,35 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 30B, reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	Datos
101B	**(±)-4-(3-Fluoro-2,5-dimetil-4-(2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{24}FN_3O$: 366 (M+H); encontrado: 366. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10-8,05 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,71-1,47 (m, 3H),1,25-1,20 (m, 1H), 0,92 (d, *J*= 6,9 Hz, 3H), 0,65-0,61 (m, 1H).
103B	**(±)-4-(3-Fluoro-2,5-dimetil-4-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{21}F_4N_3O$: 420 (M+H); encontrado: 420. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,96-7,94 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,68 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 3,56 (t, *J*= 4,4 Hz, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15-2,08 (m,1H), 1,94 (s, 3H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,48-1,41 (m, 2H).
104B	**4-(3-(2-((1*s*,4*s*)-7-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{21}FN_3O$: 352 (M+H); encontrado: 352. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,32-3,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,66-1,64 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 4H).
121B	**(±)-4-(3-Fluoro-2,5-dimetil-4-(2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-metil-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{24}FN_3O$: 366 (M+H); encontrado: 366. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,31 (brs, 1H), 2,97 (brs, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,09-1,07 (m, 1H), 0,92 (d, *J*= 6,6 Hz, 3H).

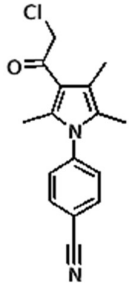
Comp.	Datos
149B	**(±)-4-(3-Fluoro-2,5-dimetil-4-(2-((1*R*,4*S*)-2-(trifluorometil)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-en-7-il)acetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{19}F_4N_3O$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,84 (brs, 5H), 1,06-1,03 (m, 2H).

Ejemplo 31B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (76B)



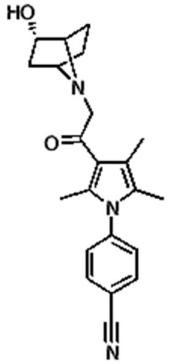
A. 4-(2,3,5-Trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado de 20 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,0 g, 3,10 mmol, del Ejemplo 12B) en 1,4-dioxano (15 ml). A la solución se añadieron ácido metilborónico (373 mg, 6,23 mmol), carbonato de cesio (2,02 g, 6,21 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (454 mg, 0,62 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo restante se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-C18; fase móvil-CH_3CN/H_2O=0:50 que aumenta a CH_3CN/H_2O=95:5 dentro de 20 min; Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 95 mg (15 %) de 4-(2,3,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2,3,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (95 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después, al matraz se añadieron cloruro de 2-cloroacetilo (0,11 ml) y cloruro de dietilaluminio (1,0 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h antes de diluirla con salmuera. El pH de la mezcla se ajustó a un valor de 8 mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después, la mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 129 mg de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (crudo) como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{16}H_{15}ClN_2O$: 287 (M+H); encontrado: 287.

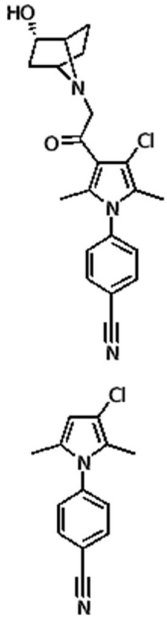


C. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**76B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (129 mg, 0,45 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (4 ml). A la solución se añadieron clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (136 mg, 0,91 mmol) racémico y carbonato de potasio (125 mg, 0,91 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, antes el precipitado se filtró a partir de la mezcla. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna-XBridge C18 OBD Columna Prep, 19x150 mm; fase móvil-agua (0,05 % NH_4HCO_3):CH_3CN (25 % CH_3CN hasta 85 % en 10 min, hasta 95 % en 1,5 min,

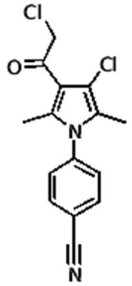
se disminuyó a 25 % en 1,5 min); detector- UV 254 nm. Este proceso proporcionó 65 mg (39 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**76B**) como un sólido blanquecino. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); encontrado: 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,65-4,64 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,20 (brs, 2H), 2,18-2,16 (m, 6H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,33-1,32 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H).

Ejemplo 32B. (±)-4-(3-Cloro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo (77B)



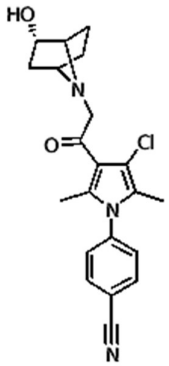
A. 4-(3-Cloro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,0 g, 5,10 mmol) en acetonitrilo (30 ml), que después se trató con *N*-clorosuccinimida (749 mg, 5,61 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna-C18; fase móvil-H_2O(0,5 % NH_4HCO_3)/acetonitrilo=80/20 que aumenta a H_2O (0,5 % NH_4HCO_3)/acetonitrilo=40/60 dentro de 35 min; detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 400 mg (34 %) de 4-(3-cloro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).



B. 4-(3-Cloro-4-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-cloro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (300 mg, 1,30 mmol) en diclorometano (30 ml). A la solución se añadieron cloruro de dietilamonio (3,9 ml) y cloruro de 2-cloroacetilo (441 mg, 3,90 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirla con una solución de bicarbonato de sodio (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x100 ml). El secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la concentración al vacío, proporcionó 370 mg (93 %) de 4-(3-cloro-4-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{12}Cl_2N_2O$: 307 (M+H); encontrado: 307.

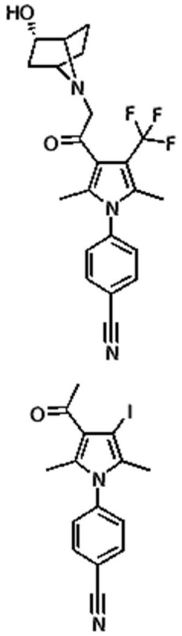


C. (±)-4-(3-Cloro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**77B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 4-(3-cloro-4-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (460 mg, 1,50 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). A la solución se añadieron carbonato de potasio (621 mg, 4,49 mmol) y clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (269 mg, 1,80 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna-C18; fase móvil-H_2O (0,5 % NH_4HCO_3)/acetonitrilo=95/5 que aumenta a H_2O (0,5 % NH_4HCO_3)/acetonitrilo=5/95 dentro de 35 min; detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 112 mg (19 %) de (±)-4-(3-cloro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-

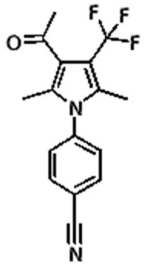
azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**77B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{22}ClN_3O_2$: 384 (M+H); encontrado: 384. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,69 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 5H), 1,74-1,72 (m, 1H), 1,55- 1,31 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 1H).

Ejemplo 33B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (79B)



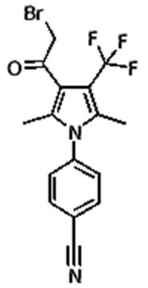
A. 4-(3-Acetil-4-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (4,0 g, 12,4 mmol, del Ejemplo 12B) en diclorometano (20 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de dietilaluminio (50 ml) y cloruro de acetilo (1,46 g, 18,6 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, seguido de concentración al vacío, para proporcionar 5 g de 4-(3-acetil-4-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (crudo) como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{13}IN_2O$: 365 (M+H); encontrado: 365.



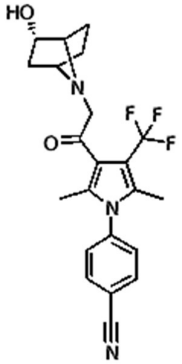
B. 4-(3-Acetil-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-4-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (2,0 g, 5,49 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (4,22 g, 22,0 mmol), yoduro de cobre(I) (1,05 g, 5,51 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante la noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexano (1:15-1:5) como eluyente, para proporcionar 1,4 g (83 %) de 4-(3-acetil-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{16}H_{13}F_3N_2O$: 307 (M+H); encontrado: 307.



C. 4-(3-(2-Bromoacetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

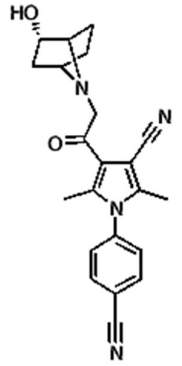
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,65 mmol), diisopropiletilamina (250 mg, 1,94 mmol), trimetilsilil trifluorometanosulfonato (216 mg, 0,97 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 hora y después se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (127 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 min adicionales antes de diluirla con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 200 mg de 4-(3-(2-bromoacetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (crudo) como un sólido amarillo, que se usó sin ninguna purificación adicional.

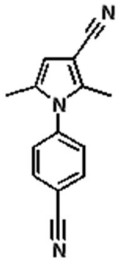


D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**79B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,52 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (88 mg, 0,78 mmol) racémico, carbonato de potasio (143 mg, 1,03 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas antes de concentrarlo al vacío. El residuo restante que se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano:metanol=10:1) proporcionó 60 mg (28 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**79B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 7,65 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz), 4,72 (s, 1H), 4,00 (brs, 1H), 3,51 (brs, 2H), 3,18 (brs, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,99-1,95 (m,2H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 0,79-0,76 (m, 1H).

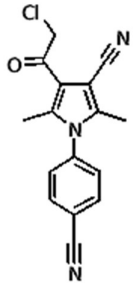
Ejemplo 34B. (±)-1-(4-Cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (95B)





A. 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

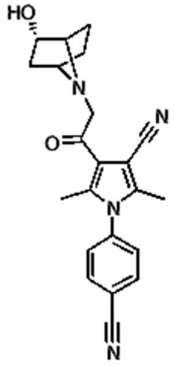
En un tanque reactor presurizado de 5 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-yodo-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (322 mg, 1,00 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (2 ml). Después, al reactor se añadieron carbonato de sodio (106 mg, 1,00 mmol), $K_4[Fe(CN)_6]$ (74 mg, 0,20 mmol) y acetato de paladio(II) (11 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante la noche antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente, para proporcionar 95 mg (43 %) de 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_{11}N_3$: 222 (M+H); encontrado: 222. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10-8,07 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).



B. 4-(2-Cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de cloruro de aluminio (451 mg, 3,39 mmol) en diclorometano (3 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (383 mg, 3,39 mmol) en forma de gotas. La mezcla se dejó en agitación a 0 ºC durante 0,5 hora, antes se añadió una solución de 1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (2 ml), en forma de gotas. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 0,5 hora y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con diclorometano (3x 50 ml). Los extractos

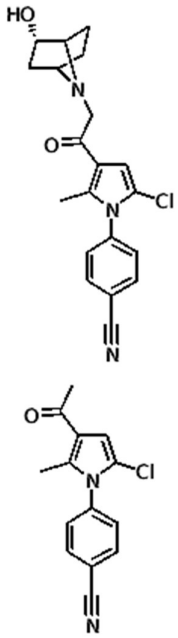
orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 200 mg (99 %) de 4-(2-cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{16}H_{12}ClN_3O$: 298 (M+H); encontrado: 298.



C. (±)-1-(4-Cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (**95B**)

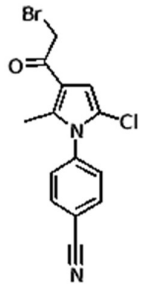
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-cloroacetil)-1-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (200 mg, 0,67 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml). Después, se añadieron carbonato de potasio (139 mg, 1,01 mmol) y (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (121 mg, 0,81 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, antes los sólidos se filtraron de la mezcla. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna-SunFire C18 OBD Columna Prep, 5 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvil-Agua con 0,05 % NH_4HCO_3 y acetonitrilo (30 % acetonitrilo hasta 60 % en 8 min); Detector-UV 254 & 220 nm. Este proceso proporcionó 143 mg (57 %) de (±)-1-(4-cianofenil)-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (**95B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{22}N_3O_2$: 375 (M+H); encontrado: 375. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,13 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,70 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 1H), 0,88-0,72 (m, 1H).

Ejemplo 35B. (±)-4-(5-Cloro-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (96B)



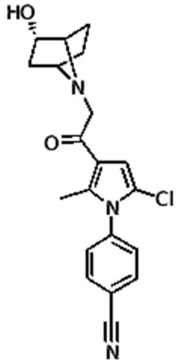
A. 4-(3-Acetil-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,0 g, 4,46 mmol, del Producto intermedio IB) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con SO_2Cl_2 (4,6 ml) en forma de gotas. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h antes de diluirla con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (1x20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó mediante TLC preparativa en sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como la solución en desarrollo, para proporcionar 600 mg (52 %) de 4-(3-acetil-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_{11}ClN_2O$: 259 (M+H); encontrado: 259. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (300 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después, al matraz se añadieron diisopropiletilamina (620 mg, 4,80 mmol) y trimetilsilil trifluorometanosulfonato (580 mg). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1,5 horas y después se añadió *N*-bromosuccinimida sólida (320 mg, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 1,5 h antes de diluirla con agua (20 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó mediante TLC preparativa en sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como la solución en desarrollo, para proporcionar 180 mg (46 %) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_{10}BrClN_2O$: 337 (M+H); encontrado: 337.

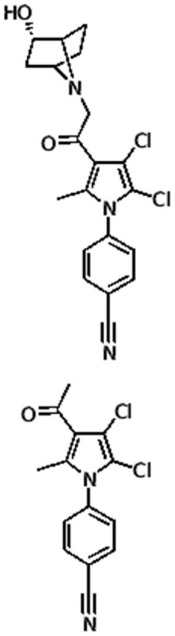


C. (±)-4-(5-Cloro-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**96B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,44 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (138 mg, 1,22 mmol) racémico, carbonato de potasio (320 mg, 2,32 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó mediante TLC preparativa en sílice, mediante el uso de diclorometano/metanol (10:1) como el agente en desarrollo, para proporcionar 49 mg (30 %) de (±)-4-(5-cloro-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**96B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS,

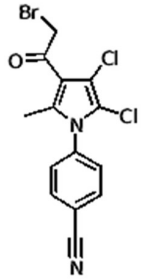
ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$: 370 (M+H); encontrado: 370. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,24 (brs, 2H), 2.27 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 1H), 1,52-1,50 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 1H).

Ejemplo 36B. (±)-4-(2,3-Dicloro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (97B)



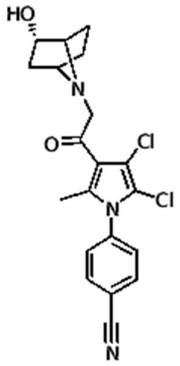
A. 4-(3-Acetil-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (700 mg, 3,12 mmol, del Producto intermedio IB) en diclorometano (25 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con SO_2Cl_2 (6,2 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 30 min antes de diluirla con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó mediante TLC preparativa en sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) como eluyente, para proporcionar 240 mg (26 %) de 4-(3-acetil-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$: 293 (M+H); encontrado: 293. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, *J*= 12,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*= 12.0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con diisopropiletilamina (360 mg, 2,79 mmol) y trimetilsilil trifluorometilsulfonato (300 mg). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 horas, antes se trató con *N*-bromosuccinimida (180 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 min adicionales a temperatura reducida y después se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 200 mg (79 %) de 4-(3-(2-bromoacetil)-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_9BrCl_2N_2O$: 371 (M+H); encontrado: 371.

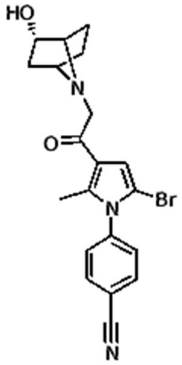


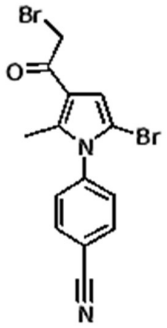
C. (±)-4-(2,3-Dicloro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**97B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-4,5-dicloro-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,54 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (168 mg, 1,48 mmol) racémico, carbonato de potasio (380 mg, 2,75 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 8 h antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml). La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó mediante TLC preparativa en sílice, mediante el uso de diclorometano/metanol (10:1) como la solución en desarrollo, para proporcionar 28 mg (13 %) de (±)-4-(2,3-dicloro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**97B**) como un sólido blanquecino. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,04-4,03 (m, 1H), 3,67 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 0,80-0,78 (m, 1H).

Ejemplo 37B. (±)-4-(5-Bromo-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (119B)

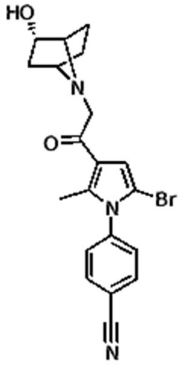




A. 4-(5-bromo-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50-ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-bromo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (250 mg, 0,82 mmol, preparada en una manera análoga al Producto intermedio IB mediante el uso de *N*-bromosuccinimida) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con trimetilsilil trifluorometilsulfonato (0,368 g) y diisopropiletilamina (428 mg, 3,31 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 0,5 hora y después, al matraz se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (163 mg, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una hora adicional a la temperatura reducida antes de diluirla con agua (5 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y los extractos orgánicos

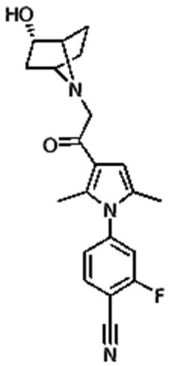
combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración de la fase orgánica al vacío proporcionó 0,25 g (79 %) de 4-(5-bromo-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_{10}Br_2N_2O$: 381 (M+H); encontrado: 381.

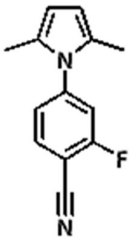


B. (±)-4-(5-Bromo-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**119B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(5-bromo-3-(2-bromoacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (180 mg, 0,47 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (82 mg, 0,72 mmol) racémico, carbonato de potasio (0,20 g) y *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirla con agua (5 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la concentración al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna-XBridge C18 OBD Columna Prep 100Å, 10 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvil A- Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B- acetonitrilo, velocidad de flujo: 20 ml/min, gradiente: 15 % B a 70 % B en 8 min; detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 60 mg (31 %) de (±)-4-(5-bromo-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**119B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{20}BrN_3O_2$: 416 (M+H); encontrado: 416. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,66 (brs, 1H), 4,04 (brs, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,74 (brs, 1H), 1,50 (brs, 1H), 1,31 (brs, 1H), 0,78-0,76 (m, 1H).

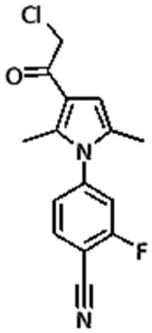
Ejemplo 38B. (±)-2-Fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (90B)





A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

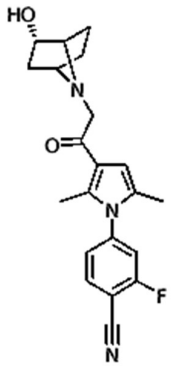
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-amino-2-fluorobenzonitrilo (5,0 g, 36,7 mmol) en tolueno (40 ml). A la solución se añadieron hexano-2,5-diona (6,3 g, 55,2 mmol) y ácido acético (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante la noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se trató con agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna en sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) como eluyente, para proporcionar 5,32 g (68 %) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{13}H_{11}FN_2$: 215 (M+H); encontrado: 215.



B. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (500 mg, 2,33 mmol) en diclorometano (15 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (0,264

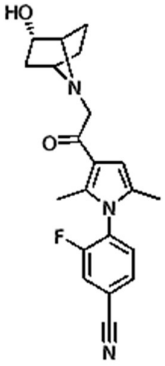
ml) en forma de gotas. A esto se le añadió cloruro de dietil aluminio (3,9 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH del sistema se ajustó a un valor de 8 mediante la adición de una solución acuosa de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente, para proporcionar 560 mg (83 %) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{12}ClFN_2O$: 291 (M+H); encontrado: 291.

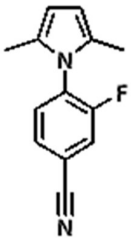


C. (±)-2-Fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**90B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (240 mg, 0,83 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). A la solución se añadieron clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (148 mg, 0,99 mmol) racémico y carbonato de potasio (456 mg, 3,30 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de diclorometano/metanol (10:1) como eluyente para proporcionar 48 mg (16 %) de (±)-2-fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**90B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{22}FN_3O_2$: 368 (M+H); encontrado: 368. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96-1,95 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H).

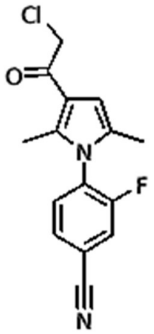
Ejemplo 39B. (±)-3-Fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (91B)





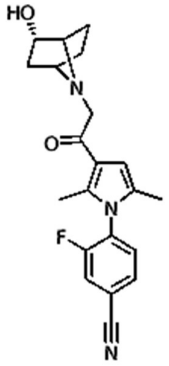
A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (5,5 g, 40,4 mmol) en tolueno (50 ml). A la solución se añadieron hexano-2,5-diona (6,8 g, 59,6 mmol) y ácido acético (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante la noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se diluyó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) el eluyente, para proporcionar 3,83 g (44 %) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{13}H_{11}FN_3$: 215 (M+H); encontrado: 215. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 1,93 (s, 6H).



B. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrilo (500 mg, 2,33 mmol) en diclorometano (15 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (0,264 ml) y después con cloruro de dietil aluminio (3,9 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después el pH de la mezcla se ajustó a un valor de 8 mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 470 mg (69 %) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{12}ClFN_2O$: 291 (M+H); encontrado: 291.

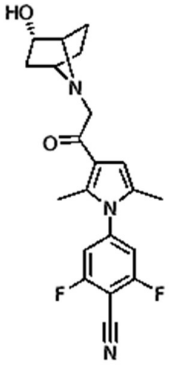


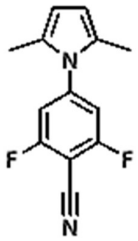
C. (±)-3-Fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**91B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fluorobenzonitrilo (470 mg, 1,62 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (8 ml). A la solución se añadieron clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (290 mg, 1,94 mmol) racémico y carbonato de potasio (892 mg, 6,45 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirla con agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x8 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de diclorometano/metanol (10:1) como eluyente, para proporcionar 124 mg (21 %) de (±)-3-fluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**91B**) como un sólido blanquecino. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{22}FN_3O_2$: 368 (M+H); encontrado: 368. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (dd, *J*= 9,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,01-1,97

(m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 1H), 0,82-0,75 (m, 1H).

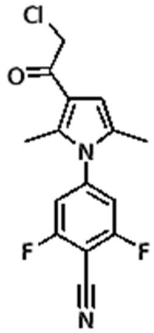
Ejemplo 40B. (±)-2,6-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (94B)





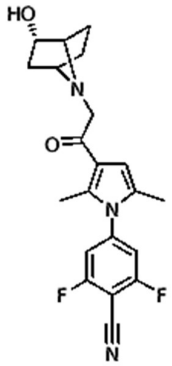
A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se colocó una solución de hexano-2,5-diona (2,2 g, 19,3 mmol) en tolueno (20 ml). A la solución se añadieron 4-amino-2,6-difluorobenzonitrilo (2,0 g, 13,0 mmol) y ácido acético (15 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 16 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) como eluyente, para proporcionar 2,2 g (73 %) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrilo como un sólido blanquecino. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); encontrado: 233. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,94-6,90 (m, 2H), 5,93 (s, 2H).



B. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (500 mg, 2,15 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de dietil aluminio (390 mg, 3,25 mmol) en forma de gotas. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 30 min y después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (360 mg, 3,19 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de diluirla con salmuera (10 ml). El valor de pH de la mezcla se ajustó a 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y después se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 503 mg (76 %) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrilo como un sólido blanquecino. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); encontrado: 309.

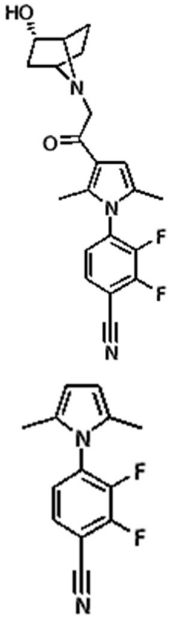


C. (±)-2,6-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**94B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (200 mg, 0,65 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (4 ml). A la solución se añadieron carbonato de potasio (134 mg, 0,97 mmol) y clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (97 mg, 0,65 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirla con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y después los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto crudo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente para proporcionar 70 mg (28 %) de (±)-2,6-difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**94B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$: 386 (M+H); encontrado: 386. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,74-7,62 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,55

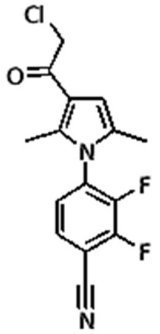
(s, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H), 0,78-0,74 (m, 1H).

Ejemplo 41B. (±)-2,3-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (99B)



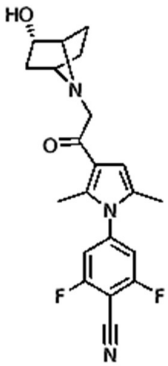
A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-amino-2,3-difluorobenzonitrilo (1,54 g, 9,99 mmol) en tolueno (12 ml). A la solución se añadieron hexano-2,5-diona (3,42 g, 30,0 mmol) y ácido acético (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de carbonato de sodio (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente, para proporcionar 2,15 g (93 %) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); encontrado: 233.



B. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo (942 mg, 4,06 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (1,36 g, 12,0 mmol) y cloruro de dietil aluminio (1,45 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de carbonato de sodio (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente, para proporcionar 1,03 g (82 %) de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); encontrado: 309.

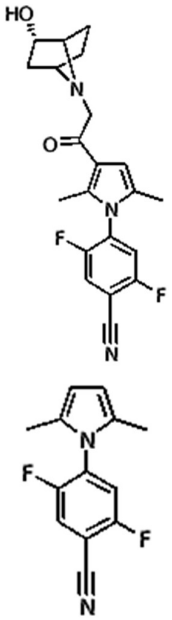


C. (±)-2,3-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**99B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo (100 mg, 0,32 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). A la solución se añadieron clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (94 mg, 0,63 mmol) racémico y K_2CO_3 (224 mg, 1,62 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas antes

de concentrarse. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge Prep C18 OBD Columna 19*100mm 5 µmC-0013; fase móvil-agua con 0,05 % NH_4HCO_3 y CH_3CN (30,0 % CH_3CN hasta 75,0 % en 10 min, hasta 95,0 % en 1,5 min, se disminuyó a 30,0 % en 1,5min); Detector, 254 nm. Este proceso proporcionó 28 mg (22 %) de (±)-2,3-difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**99B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$: 386 (M+H); encontrado: 386. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-7,99 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,68 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 5H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H).

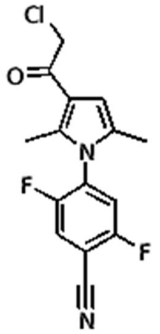
Ejemplo 42B. (±)-2,5-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (107B)



A. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrilo

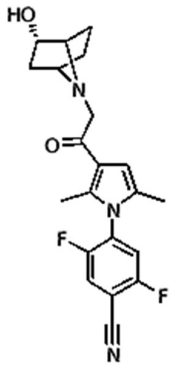
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo (1,54 g, 10 mmol) en tolueno (13 ml). A la solución se añadieron hexano-2,5-diona (3,42 g, 30 mmol) y ácido acético (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de carbonato de sodio (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente, para proporcionar 1,34 g (58 %) de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-

2,5-difluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); encontrado: 233.



B. 4-(3-(2-Cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrilo (800 mg, 3,44 mmol) en diclorometano (15 ml). A la solución se añadieron cloruro de 2-cloroacetilo (1,17 g, 10,4 mmol) y cloruro de dietil aluminio (835 mg, 6,93 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h antes de diluirla con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) como eluyente, para proporcionar 1,14 g de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); encontrado: 309.

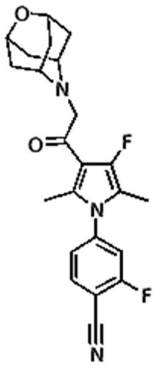


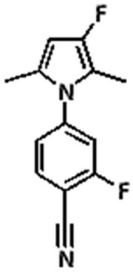
C. (±)-2,5-Difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**107B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2,5-difluorobenzonitrilo (200 mg, 0,65 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). A la solución se añadieron (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (146 mg, 0,98 mmol) racémico y carbonato de potasio (270

mg, 1,94 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente, antes esta se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-XBridge Prep C18 OBD Columna 19*100mm 5 µmC-0013; fase móvil-agua con 0,05 % NH_4HCO_3 y CH_3CN (10,0 % CH_3CN hasta 90,0 % en 10 min, hasta 95,0 % en 1,5mn, se disminuyó a 10,0 % en 1,5min); Detector-254 nm. Este proceso proporcionó 136 mg (54 %) de (±)-2,5-difluoro-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**107B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$: 386 (M+H); encontrado: 386. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38-9,33 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 5H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 1H).

Ejemplo 43B. (±)-4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-Oxa-6-azaadamantan-6-il)acetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (116B)

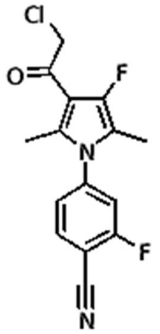




A. 2-fluoro-4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

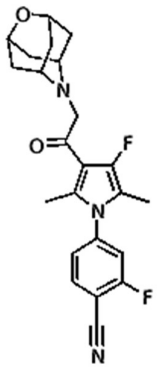
En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se colocó una solución de 4-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (2,5 g, 11,7 mmol; del Ejemplo 38B) en acetonitrilo (500 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con Selectfluor® (4,56 g, 12,9 mmol) en forma fraccionada. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante la noche antes de concentrarse al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:30), proporcionó 170 mg (6 %) de 2-fluoro-4-(3-fluoro-2,5-

dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); encontrado: 233.



B. 4-(3-(2-Cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-fluoro-4-(3-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (2,4 g, 10,3 mmol) en diclorometano (100 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de dietil aluminio (17,2 ml, 1,50 equiv) en forma de gotas. La mezcla resultante después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (1,16 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica después, se concentró al vacío para proporcionar 3 g (94 %) de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); encontrado: 309.

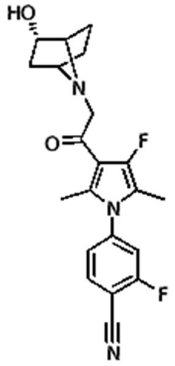


C. (±)-4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-Oxa-6-azaadamantan-6-il)acetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (**116B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una mezcla de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (265 mg, 0,85 mmol), carbonato de potasio (469 mg, 3,39 mmol) y clorhidrato de (1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-2-oxa-6-azaadamantano (150 mg, 0,85 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse al vacío. El

residuo restante se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de diclorometano/metanol (10:1) como eluyente, proporcionó 11 mg (3 %) de (±)-4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-Oxa-6-azaadamantan-6-il)acetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (**116B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{23}F_2N_3O_2$: 412 (M+H); encontrado: 412. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20-8,15 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 3,97 (brs, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,88-1,86 (m, 4H), 1,75-1,73 (m, 4H).

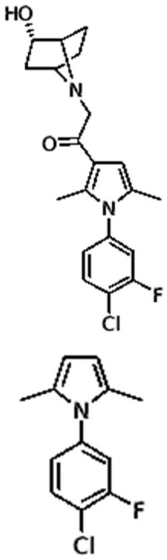
Ejemplo 44B. (±)-2-Fluoro-4-(3-fluoro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (120B)



En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (3 g, 9,72 mmol, del Ejemplo 38B) en *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml). A esto se le añadió carbonato de potasio (5,36 g, 38,8 mmol) y clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1,75 g, 11,7 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse al vacío. El residuo restante se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de diclorometano/metanol (10:1) como eluyente. El producto semicrudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-C18; fase móvil- acetonitrilo:agua (10 mmol/L NH_4HCO_3)=5:95 aumentando a acetonitrilo:agua (10 mmol/L NH_4HCO_3)=80:20 dentro de 30 min; Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 2,02 g (54 %) de (±)-2-fluoro-4-(3-fluoro-4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**120B**) como un sólido blanquecino Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$: 386 (M+H); encontrado: 386. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (t, *J*=

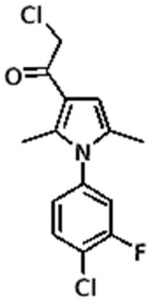
8,0 Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 4,69 (d, *J*= 4,4 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 1H), 0,80-0,72 (m, 1H).

Ejemplo 45B. (±)-1-(1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (117B)



A. 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol

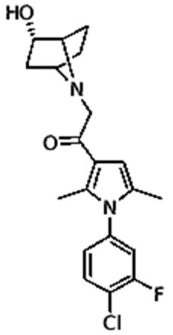
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-cloro-3-fluoroanilina (10 g, 68,7 mmol) y hexano-2,5-diona (11,8 g, 103 mmol), ácido acético (50 ml) y tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se condensó al *vacío* y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente, para proporcionar 7 g de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{12}H_{11}ClFN$: 224 (M+H); encontrado: 224.



B. 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (223 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató

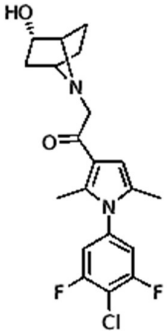
con cloruro de dietilaluminio (1,7 ml, 1,50 equiv). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 20 min a 0 ºC y después se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (0,113 ml) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de diluirla con agua. La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar 349 mg de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona crudo como un líquido marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_{12}Cl_2FNO$: 300 (M+H); encontrado: 300.

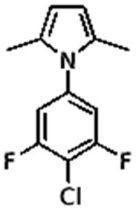


C. (±)-1-(1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (**117B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (349 mg, 1,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se añadieron carbonato de potasio (414 mg, 3,00 mmol) y ácido (2*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol clorhídrico(165 mg, 1,10 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y después el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- XBridge Prep C18 OBD Columna 19*250mm, 10 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: acetonitrilo, Velocidad de flujo- 25 ml/min, Gradiente: 15 % B a 60 % B en 8 min; Detector- 254/220 nm. Este proceso proporcionó 749 mg (17 %) de (±)-1-(1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (**117B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{22}ClFN_2O_2$: 377 (M+H); encontrado: 377. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,81-7,76 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,35-1,34 (m, 1H), 0,80-076 (m, 1H).

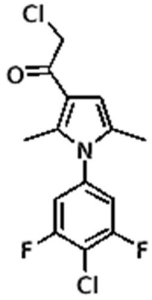
Ejemplo 46B. (±)-1-(1-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (118B)





A. 1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol

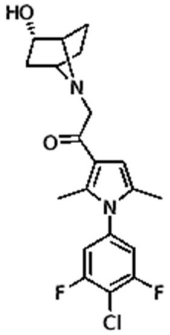
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-cloro-3,5-difluoroanilina (10 g, 61,1 mmol) hexano-2,5-diona (11,8 g, 103 mmol), ácido acético (50 ml) y tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante la noche, antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente, para proporcionar 8 g de 1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{12}H_{10}ClF_2N$: 242 (M+H); encontrado: 242.



B. 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol (240 mg, 0,99 mmol), cloruro de dietil aluminio (1,7 ml, 1,50 equiv) y diclorometano (5 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y se dejó en agitación durante 20 min antes de tratarse con cloruro de 2-cloroacetilo (167 mg, 1,48 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a 0 ºC y después se diluyó con agua. La mezcla bifásica se

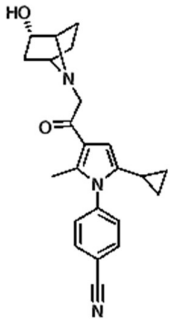
extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar 331 mg de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona crudo como un líquido marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_{11}Cl_2F_2NO$: 318 (M+H); encontrado: 318.

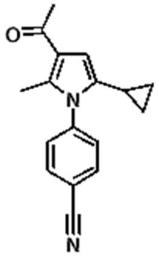


C. (±)-1-(1-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (**118B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etan-1-ona (331 mg, 1,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se añadieron carbonato de potasio (414 mg, 3,00 mmol) y ácido (2*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol clorhídrico (165 mg, 1,10 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y después el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna- XBridge C18 OBD 19*250 mm, 10 µm; Fase Móvil A- Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 8 min; Detector- 254/220 nm. Este proceso proporcionó 72 mg (17 %) de (±)-1-(1-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)etan-1-ona (**118B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O_2$: 395 (M+H); encontrado: 395. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,57-7,54 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H).

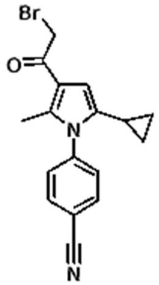
Ejemplo 47B. (±)-4-(5-Ciclopropil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (98B)





A. 4-(3-Acetil-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

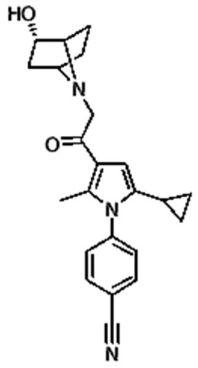
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,0 g, 2,86 mmol, Producto intermedio IB), ácido ciclopropilborónico (300 mg, 3,49 mmol), carbonato de cesio (2,74 g, 8,41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (180 mg, 0,22 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 5 h y después se dejó enfriar antes de diluirla con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera (2x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por TLC preparativa, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como la solución en desarrollo, para proporcionar 500 mg (66 %) de 4-(3-acetil-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{17}H_{16}N_2O$: 265 (M+H); encontrado: 265. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88-7,82 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,37-1,28 (m, 1H), 0,76-0,68 (m, 2H), 0,65-0,54 (m, 2H).



B. 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-ciclopropil-2-metil-

1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (500 mg, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con diisopropiletilamina (980 mg, 7,58 mmol) y trimetilsilil trifluorometilsulfonato (850 mg). La mezcla se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 hora y después se añadió *N*-bromosuccinimida (350 mg, 1,97 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 0,5 horas y después se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 300 mg (46 %) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{17}H_{15}BrN_2O$: 343 (M+H); encontrado: 343.

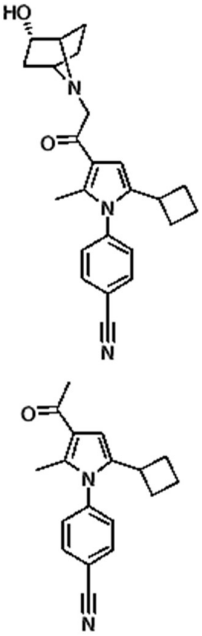


C. (±)-4-(5-Ciclopropil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**98B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (300 mg, 0,87 mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (150 mg, 1,33 mmol) racémico, carbonato de potasio (620 mg, 4,49 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Fase Móvil A-agua con 0,05 % ácido trifluoroacético, Fase Móvil B-acetonitrilo; Velocidad de flujo-20 µl/min; Gradiente-20 % B a 70 % B en 8 min; Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 87 mg (27 %) de (±)-4-(5-ciclopropil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**98B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); encontrado: 376. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,16-4,11

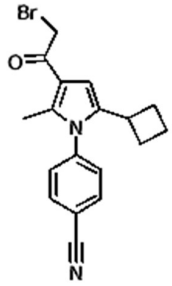
(m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25-1,18 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 0,73-0,69 (m, 2H), 0,62-0,59 (m, 2H).

Ejemplo 48B. (±)-4-(5-ciclobutil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo (108B)



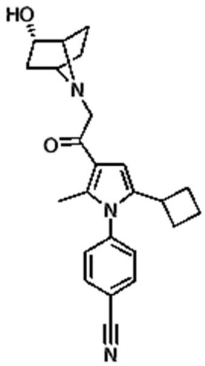
A. 4-(3-acetil-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (530 mg, 1,51 mmol, Producto intermedio IB), yoduro de cobre(I) (67 mg, 0,35 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (132 mg, 0,16 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después la mezcla se trató con una solución de bromo(ciclobutil)zinc (3,6 ml, 0,70 equiv) en tetrahidrofurano en forma de gotas. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 95 mg (23 %) de 4-(3-acetil-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{18}H_{18}N_2O$: 279 (M+H); encontrado: 279.



B. 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,72 mmol), diisopropiletilamina (370 mg, 2,87 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se trató con trimetilsilil trifluorometanosulfonato (318 mg, 1,43 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h, se añadió *N*-bromosuccinimida sólida (382 mg, 2,15 mmol) pasado 30 min. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante1 h antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró al vacío para proporcionar 120 mg (47 %) de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{18}H_{17}BrN_2O$: 357 (M+H); encontrado: 357.

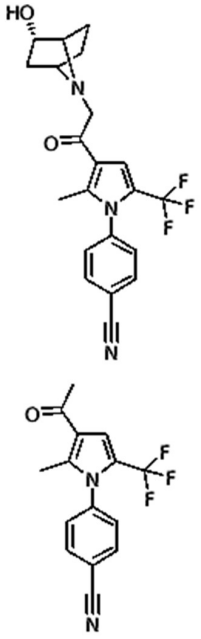


C. (±)-4-(5-Ciclobutil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**108B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclobutil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (120 mg, 0,34 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se añadieron carbonato de potasio (139 mg, 1,01 mmol) y (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol racémico (75 mg, 0,50 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que los sólidos se filtraran de la mezcla. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes

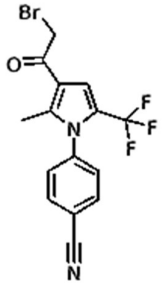
condiciones: Columna-XBridge C18 OBD Columna Prep 100Å, 10 µm, 19 mm X 250 mm; fase móvil-Agua con 10 mM NH_4HCO_3 y acetonitrilo (20 % acetonitrilo hasta 67 % en 8 min); Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 61 mg (47 %) de (±)-4-(5-ciclobutil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**108B**) como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390 (M+H); encontrado: 390. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,68 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 4,07 (brs, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 6H), 1,78-1,71(m, 3H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 1H).

Ejemplo 49B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (109B)



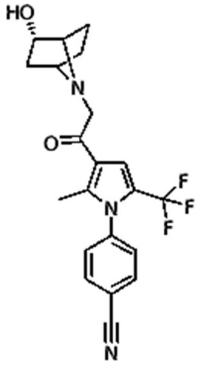
A. 4-(3-acetil-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (525 mg, 1,50 mmol, Producto intermedio IB) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). Después, la solución se trató con yoduro de cobre(I) (285 mg, 1,50 mmol) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (1,15 g, 5,99 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 16 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente, para proporcionar 305 mg (70 %) de 4-(3-acetil-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{13}F_3N_2O$: 293 (M+H); encontrado: 293.



B. 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-acetil-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (305 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con trimetilsilil trifluorometilsulfonato (0,38 ml) y diisopropiletilamina (0,52 ml). La mezcla se dejó en agitación a 0 ºC durante 30 min y después se le añadió *N*-bromosuccinimida (223 mg, 1,25 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 h antes de diluirla con salmuera. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar 500 mg de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo crudo como un aceite marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{15}H_{10}BrF_3N_2O$: 371 (M+H); encontrado: 371.

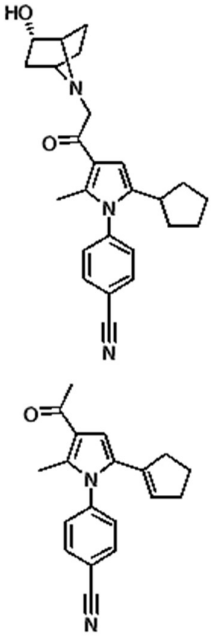


C. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**109B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-(2-bromoacetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (385 mg, 1,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). A la solución se añadieron carbonato de potasio (432 mg, 3,13 mmol) y clorhidrato de (2*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (235 mg, 1,57 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, antes los sólidos se filtraron de la mezcla. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-X Bridge BEH130 Prep C18 OBD Columna, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: Agua con 10 mM

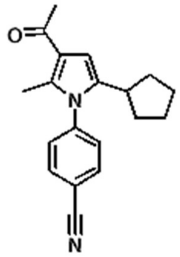
NH_4HCO_3, Fase Móvil B-acetonitrilo; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 37 % B hasta 47 % B en 7 min; Detector-254 nm. Este proceso proporcionó 159 mg (38 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**109B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{21}H_{20}F_3N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 4,69 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,72 (brs, 2H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 1H), 0,85-0,79 (m, 1H).

Ejemplo 50B. (±)-4-(5-Ciclopentil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (110B)



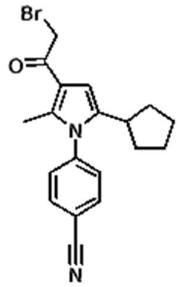
A. 4-(3-acetil-5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado de 10 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-yodo-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (500 mg, 1,65 mmol; Producto intermedio IB), ácido (ciclopent-1-en-1-il)borónico (280 mg, 2,50 mmol), carbonato de cesio (1,6 g, 5,00 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). A la mezcla se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (190 mg, 0,16 mmol) y el sistema resultante se calentó en un horno de microondas durante 1 hora a 100 ºC. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1 solución en desarrollo) para proporcionar 450 mg (94 %) de 4-(3-acetil-5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{19}H_{18}N_2O$: 291 (M+H); encontrado: 291.



B. 4-(3-acetil-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

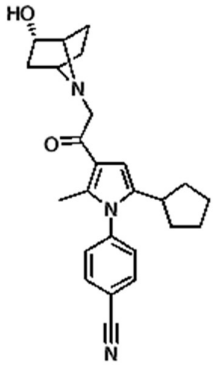
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-acetil-5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (450 mg, 1,55 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A la solución se añadió paladio sobre carbono (100 mg, 1,13 mmol) y la mezcla resultante se burbujeó con hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y después el filtrado se concentró al vacío. El residuo restante se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1 solución en desarrollo) para proporcionar 300 mg (66 %) de 4-(3-acetil-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{19}H_{20}N_2O$: 293 (M+H); encontrado: 293. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10-8,02 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,37 (s, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H).



C. 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(3-acetil-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (170 mg, 0,58 mmol), diisopropiletilamina (225 mg, 1,74 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se trató con trimetilsilil trifluorometanosulfonato (194 mg). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 30 min y después se le añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (124 mg, 0,70 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h adicionales antes de diluirla con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar

170 mg (79 %) de 4-(3-(2-Bromoacetil)-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{19}H_{19}BrN_2O$: 371 (M+H); encontrado: 371.



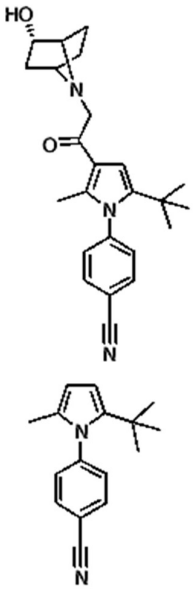
D. (±)-4-(5-ciclopentil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**110B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una mezcla de 4-(3-(2-bromoacetil)-5-ciclopentil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (170 mg, 0,46 mmol), clorhidrato de (2*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (140 mg, 1,05 mmol) racémico, carbonato de potasio (194 mg, 1,40 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 13 horas, antes esta se concentró al vacío. El residuo restante se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10:1 solución en desarrollo) para proporcionar 164 mg (89 %) de (±)-4-(5-Ciclopentil-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**110B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,62-1,28 (m, 11H), 0,81-0,76 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en los Ejemplos 47B hasta el 50B, reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

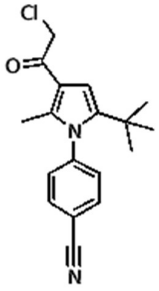
Comp.	Datos
111B	**(±)-4-(5-Ciclohexil-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 6H), 1,38-1,22 (m, 3H), 1,18-1,01 (m, 3H), 0,84-0,79 (m, 1H).
112B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-5-isopropil-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); encontrado: 378. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,68 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,00 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H), 0,79-0,73 (m, 1H).
114B	**(±)-4-(5-(*sec*-Butil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{29}N_3O_2$: 392 (M+H); encontrado: 392. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,92 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H),4,85 (s, 2H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,07 (d, *J*= 6,9 Hz, 3H), 0,99-0,94 (m, 1H), 0,75-0,70 (m, 3H). Mezcla de diastereómeros.
131B	**(±)-4-(5-(3,3-Difluorociclobutil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{25}F_2N_3O_2$: 426 (M+H); encontrado: 426. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2,34-2.32 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 1H).

Ejemplo 51B. (±)-4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (113B)



A. 4-(2-(*terc*-butil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

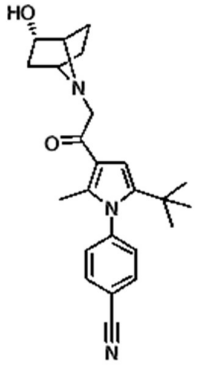
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 6,6-dimetilheptano-2,5-diona (200 mg, 1,28 mmol) en tolueno (8 ml). A la solución se añadieron 4-aminobenzonitrilo (302 mg, 2,56 mmol) y ácido acético (5 ml). La mezcla resultante se calentó durante la noche a 110 ºC, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente, para proporcionar 170 mg (56 %) de 4-(2-(*terc*-butil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81-7,76 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 6,02-6,01 (m, 1H), 5,94-5,92 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,13 (s, 9H).



B. 4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-cloroacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-(*terc*-butil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

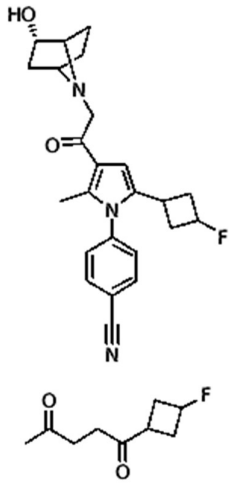
(170 mg, 0,71 mmol) en diclorometano (5 ml). A la solución se añadieron cloruro de dietilaluminio (170 mg, 1,40 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (158 mg, 1,40 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h antes de diluirla con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente, para proporcionar 270 mg de 4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-cloroacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{18}H_{19}ClN_2O$: 315 (M+H); encontrado: 315.



C. (±)-4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**113B**)

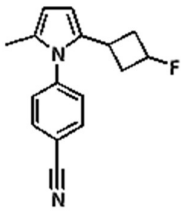
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-cloroacetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (270 mg, 0,86 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). A la solución se añadieron clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (258 mg, 1,72 mmol) racémico y carbonato de potasio (594 mg, 4,30 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil-agua con 0,05 % NH_4HCO_3 y CH_3CN (10 % CH_3CN hasta 90 % en 10 min, hasta 95 % en 1,5 min, se disminuyó a 10 % en 1,5 min); Detector-254 nm. Este proceso proporcionó 102 mg (30 %) de (±)-4-(5-(*terc*-butil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**113B**) como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{29}N_3O_2$: 392 (M+H); encontrado: 392. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,66 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 1H).

Ejemplo 52B. (±)-4-(5-(3-fluorociclobutil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (132B)



A. 1-(3-fluorociclobutil)pentano-1,4-diona

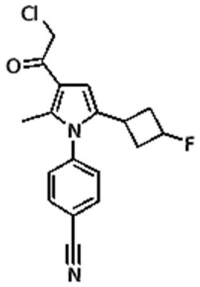
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó una solución de 3-fluorociclobutano-1-carbaldehído (3,46 g, 34,0 mmol) en etanol (50 ml). A la solución se añadieron but-3-en-2-ona (4,76 g, 68,0 mmol), trietilamina (10,3 g, 102 mmol) y cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-tiazol-3-io (1,84 g, 6,80 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante la noche, antes esta se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se disolvió nuevamente en acetato de etilo (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente, para proporcionar 1 g (17 %) de 1-(3-fluorociclobutil)pentano-1,4-diona como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,04-4,91 (m, 0,5H), 4,85-4,78 (m, 0,5H), 2,80-2,66 (m, 5H), 2,63-2,30 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).



B. 4-(2-(3-Fluorociclobutil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

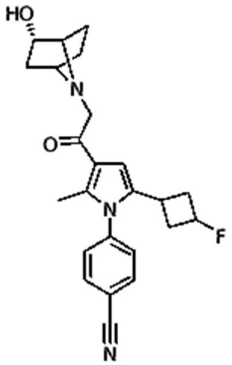
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 1-(3-fluorociclobutil)pentano-1,4-diona (660 mg, 3,83 mmol) en tolueno (6 ml). A la solución se añadieron 4-aminobenzonitrilo (906 mg, 7,67 mmol) y ácido acético (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante la noche antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de carbonato de sodio (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos

orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente, para proporcionar 700 mg (72 %) de 4-(2-(3-fluorociclobutil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77-7,74 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,04-6,01 (m, 1H), 5,99-5,95 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 3H), 2,35-2,16 (m, 3H), 1,99 (s, 3H).



C. 4-(3-(2-Cloroacetil)-5-(3-fluorociclobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(2-(3-fluorociclobutil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (230 mg, 0,90 mmol) en diclorometano (5 ml). A la solución se añadieron cloruro de 2-cloroacetilo (203 mg, 1,80 mmol) y cloruro de dietilaluminio (1,5 ml, 0,9 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 290 mg (97 %) de 4-(3-(2-cloroacetil)-5-(3-fluorociclobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo crudo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{18}H_{16}ClFN_2O$: 331 (M+H); encontrado: 331.



D. (±)-4-(5-(3-Fluorociclobutil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**132B**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-5-(3-fluorociclobutil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (290 mg, 0,88 mmol) en *N*,*N*-

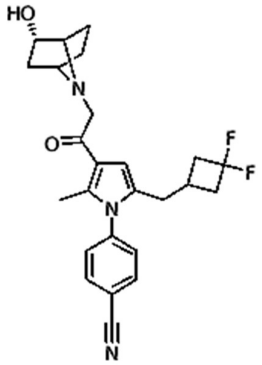
dimetilformamida (3 ml). A la solución se añadieron (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (264 mg, 1,76 mmol) racémico y carbonato de potasio (607 mg, 4,40 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna-SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil-agua con 0,05 % ácido trifluoroacético y CH_3CN (10 % CH_3CN hasta 30 % en 10 min, hasta 100 % en 2 min, se disminuyó a 10 % en 1 min); Detector-254 nm. Este proceso proporcionó 17 mg (5 %) de (±)-4-(5-(3-fluorociclobutil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**132B**) como un sólido blanco y mezcla de diastereómeros. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{26}FN_3O_2$: 408 (M+H); encontrado: 408. ^{1}H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4) δ 7,92 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,68-4,63 (m, 0,5H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 4H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 0,98-0,93 (m, 1H).

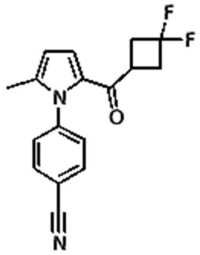
Mediante el uso de los procedimientos descritos en los Ejemplos 51B y 52B, reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	**Datos**
142B	**(±)-4-(3-(2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-metilciclopropil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390 (M+H); encontrado: 390. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,53 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 1H), 0,86-0,72 (m, 5H), 0,52-0,46 (m, 1H). Mezcla de diastereómeros.
144B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-metiltiazol-4-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$: 433 (M+H); encontrado: 433. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,70 (d, *J*= 4 Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 0,85-0,74 (m, 1H).

Comp.	Datos
145B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2S$: 487 (M+H); encontrado: 487. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,08-4,07 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,03-1,97 (m 2H), 1,80-1,78 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H), 0,82-0,78 (m,1H).
146B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_2S$: 419 (M+H); encontrado: 419. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,64-7,61 (m, 3H), 7,52 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,69 (d, *J*= 4 Hz, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H), 0,81-0,78 (m, 1H).
147B	**(±)-4-(3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2-metiltiazol-5-il)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$: 433 (M+H); encontrado: 433. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*= 8,4 Hz,, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,51 (t, *J*= 4,4 Hz,1H), 3,46 (t, *J*= 4,8 Hz,1H), 2,61(s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,03-0,99 (m 1H).

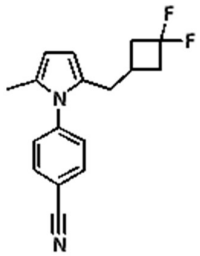
Ejemplo 53B. (±)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (135B)





A. 4-(2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

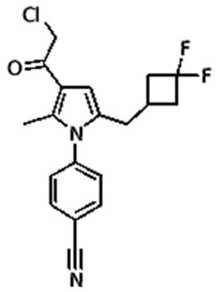
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 3,3-difluoro-*N*,*N*-dimetilciclobutano-1-carboxamida (2,15 g, 13,2 mmol) y oxicloruro de fósforo (2,03 g, 13,2 mmol). La mezcla se mantuvo a 0 ºC durante 1 hora y se dejó en agitación. Después, una solución de 4-(2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (2,0 g, 11,0 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió al matraz. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 80 ºC durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/hexano (1:30 a 1:20) como eluyente, para proporcionar 3 g (91 %) de 4-(2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{17}H_{14}F_2N_2O$: 301 (M+H); encontrado: 301. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82-7,77 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,01 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,18-6,16 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 1H), 2,93-2,67 (m, 4H), 2,05 (s, 3H).



B. 4-(2-((3,3-difluorociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

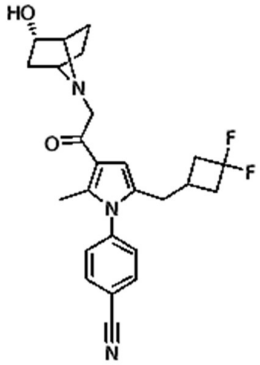
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1.50 g, 4,99 mmol) en acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con una solución de borano/tetrahidrofurano (30 ml, 6,00 equiv) en forma de gotas. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 50 ºC durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (20 ml) y después se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de

etilo/hexano (1:50 a 1:30) como eluyente, para proporcionar 200 mg (14 %) de 4-(2-((3,3-difluorociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un cristal incoloro. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{17}H_{16}F_2N_2$: 287 (M+H); encontrado: 287. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82-7,78 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 5,96-5,90 (m, 2H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,53 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,26-2,08 (m, 4H), 2,02 (s, 3H).



C. 4-(3-(2-Cloroacetil)-5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-((3,3-difluorociclobutil)metil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de dietilaluminio (1,17 ml, 1,50 equiv), seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (118 mg, 1,04 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h antes de diluirla con agua helada (30 ml). El valor del pH de la fase acuosa se ajustó a 9 mediante la adición de una solución acuosa de carbonato de sodio. La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1, solución en desarrollo) para proporcionar 150 mg (59 %) de 4-(3-(2-cloroacetil)-5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{19}H_{17}ClF_2N_2O$: 363 (M+H); encontrado: 363.



D. (±)-4-(5-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**135B**)

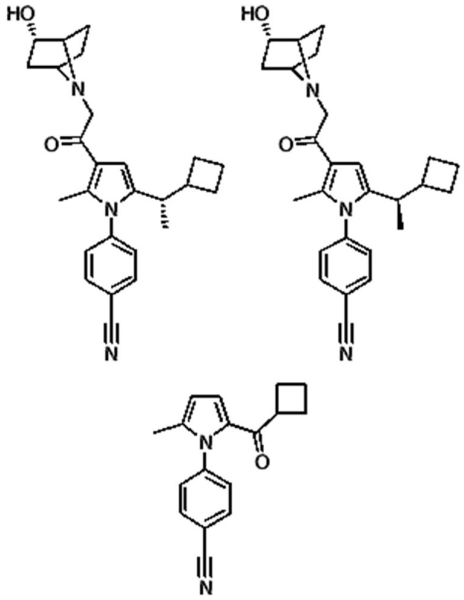
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,41 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (4,0 g, 54,7 mmol). A la solución se añadieron carbonato de potasio (304 mg, 2,20 mmol) y clorhidrato de (1*R*,2*R*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (164 mg, 1,10 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo restante se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-X Bridge C18 OBD Prep Columna 100Å, 10 µm, 19 mm X 250 mm; Fase Móvil A-Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B-acetonitrilo; Velocidad de flujo-20 ml/min; Gradiente- 45 % B a 75 % B en 8 min; 254/220 nm. Este proceso proporcionó 50 mg (28 %) de (±)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**135**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2$: 440 (M+H); encontrado: 440. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 8,01-7,97 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,55 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,03-0,99 (m, 1H).

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 53B, reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Comp.	Datos
133B	**(±)-4-(5-(Ciclobutilmetil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); encontrado: 404. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7,97 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,50 (t, *J*= 4,2 Hz, 1H), 3,44 (t, *J*= 4,9 Hz, 1H), 2,43-2,39 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 1H).
134B	**(±)-4-(5-((3,3-Dimetilciclobutil)metil)-3-(2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_2$: 432 (M+H); encontrado: 432. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 7,9 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,07 (brs, 1H), 3,56 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 2,35-2,22 (m, 6H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,35 (brs, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,82-0,80 (m, 1H).
157B	**(±)-4-(5-((1-Clorociclobutil)metil)-3-(2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$: 438 (M+H); encontrado: 438. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (brs, 2H), 7,48 (brs, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,61 (brs, 1H), 4,54 (brs, 1H), 4,13 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,38-2,26 (m, 8H), 2,16-1,96 (m, 4H), 1,84 (brs, 1H), 1,67 (brs, 2H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,27-1,13 (m, 1H).

Comp.	Datos
158B	**(±)-4-(5-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetil)-3-(2-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo** Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_2$: 416 (M+H); encontrado: 416. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,37-2,26 (m, 4H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,07-1,85 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 7H), 1,00 (dd, *J*= 3,2, 12,4 Hz, 1H).

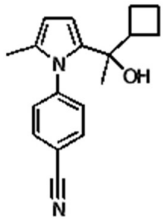
Ejemplos 54B y 55B. (±)-4-(5-((*S*)-1-ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150) y 4-(5-((*R*)-1-ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (151B)



A. 4-(2-(ciclobutanocarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

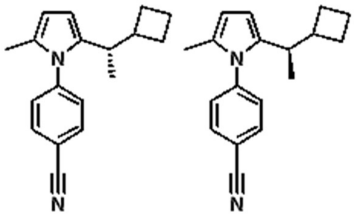
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de oxicloruro de fósforo (8,13 g, 53,0 mmol) y *N*,*N*-dimetilciclobutanocarboxamida (4,5 g, 35,4 mmol). La solución se enfrió a 0 ºC y se dejó en agitación durante 30 min. Después, la solución se trató con una solución de 4-(2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (7,74 g, 42,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 80 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente el valor de pH de la mezcla se ajustó a 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de

potasio acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente, para proporcionar 4,2 g (37 %) de 4-(2-(ciclobutanocarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{17}H_{16}N_2O$: 265 (M+H); encontrado: 265. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99-7,94 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,10 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 4H), 2,02-1,92 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 1H).



B. 4-(2-(1-ciclobutil-1-hidroxietil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(2-(ciclobutanocarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,0 g, 3,78 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La solución se trató con una solución de bromuro de metilmagnesio en éter (1,52 ml, 3M). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyente, para proporcionar 600 mg (57 %) de 4-(2-(1-ciclobutil-1-hidroxietil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{18}H_{20}N_2O$: 281 (M+H); encontrado: 281.



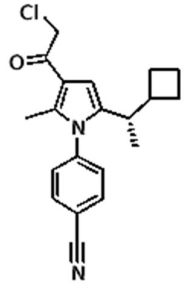
C. (*S*)-4-(2-(1-Ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo y (*R*)-4-(2-(1-Ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(2-(1-ciclobutil-1-hidroxietil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (600 mg, 2,14 mmol), diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (4

ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se trató con trietilsilano (4 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 3 horas y después se diluyó con una solución acuosa de carbonato de sodio (100 ml). La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente para proporcionar el producto como una mezcla de enantiómeros. Los enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-Phenomenex Lux Celulosa-3; Fase móvil: Hexanos (0,1 % dietilamina)/etanol =99:1; Detector-UV 220 nm. Este proceso proporcionó 150 mg de (*R*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (primer pico) como un sólido blanco y 135 mg de (*S*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (segundo pico) como un sólido blanco. La estereoquímica absoluta de los centros quirales no se determinó para cada enantiómero y se hizo una asignación arbitraria con el propósito de nombrarlos.

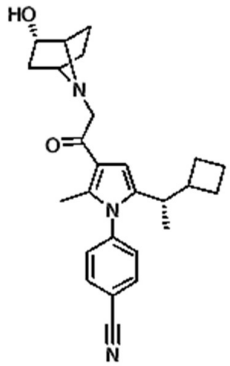
(*S*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo Datos Analíticos: Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{18}H_{20}N_2$: 265 (M+H); encontrado: 265.

(*R*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo Datos Analíticos: Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{18}H_{20}N_2$: 265 (M+H); encontrado: 265.



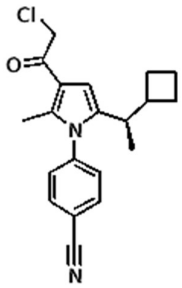
D. (*S*)-4-(3-(2-Cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*S*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se añadieron cloruro de dietil aluminio (1 ml) y cloruro de 2-cloroacetilo (110 mg, 0,97 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (1 x 100 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio (1 x 100 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (1 x 100 ml) y después se concentró al vacío para proporcionar 178 mg (92 %) de (*S*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{21}ClN_2O$: 341 (M+H); encontrado: 341.



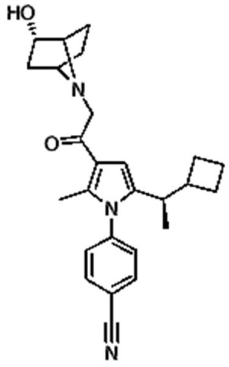
E. (±)-4-(5-((*S*)-1-Ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**150B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de (*S*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (178 mg, 0,52 mmol), clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (156 mg, 1.04 mmol) racémico, carbonato de potasio (359 mg, 2,58 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Aguas): Columna-SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil-agua con 0,05 % ácido trifluoroacético y CH_3CN (10 % CH_3CN hasta 30 % en 10 min, hasta 100 % en 2 min, se disminuyó a 10 % en 1 min); Detector-UV 220/254 nm. Este proceso proporcionó 65 mg (31 %) de (±)-4-(5-((*S*)-1-ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**150B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09-8,06 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 4H), 1,35-1,28 (m, 1H), 0,83 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H), 0,80-0,76 (m, 1H). La estereoquímica absoluta de los centros quirales bencílicos no se determinó para cada enantiómero y se hizo una asignación arbitraria con el propósito de nombrarlos.



F. (*R*)-4-(3-(2-Cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un tubo sellado de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*R*)-4-(2-(1-ciclobutiletil)-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y después se añadieron cloruro de dietilaluminio (1 ml) y cloruro de 2-cloroacetilo (110 mg, 0,97 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 2 h antes de diluirla con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de carbonato de sodio (1 x 100 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (1 x 100 ml) y después se concentró al vacío para proporcionar 178 mg (92 %) de (*R*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite marrón. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{20}H_{21}ClN_2O$: 341 (M+H); encontrado: 341.

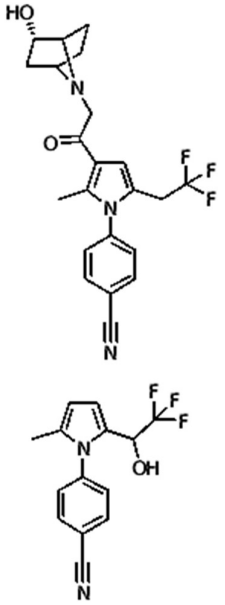


G. 4-(5-((*R*)-1-Ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**151B**)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (*R*)-4-(3-(2-cloroacetil)-5-(1-ciclobutiletil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (167 mg, 0,49 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). La solución se trató con clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (147 mg, 0,98 mmol) racémico y carbonato de potasio (338 mg, 2,43 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-SunFire Prep C18, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil-agua con 0,05 % ácido trifluoroacético y CH_3CN (10 % CH_3CN hasta 30 % en 10 min, hasta 100 % en 2 min, se disminuyó a 10 % en 1 min); Detector-254 nm. Este proceso proporcionó 72 mg (35 %) de 4-(5-((*R*)-1-ciclobutiletil)-3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**151**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09-8,06 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H),

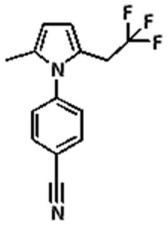
2,18 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 1H), 0,84-0,82 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 0,80-0,76 (m, 1H).

Ejemplos 56B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (115B)



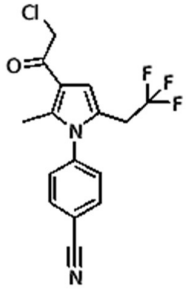
A. 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,08 g, 5,14 mmol, del Ejemplo 11B), trimetil(trifluorometil)silano (1,09 g, 7,69 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se trató con TBAF (13 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante 2 h antes de diluirla con una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M (30 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y después se diluyó con salmuera. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) como eluyente, para proporcionar 1,62 g de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo semicrudo como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89-7,83 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 6,53-6,52 (m, 1H), 6,11-6,10 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).



B. 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

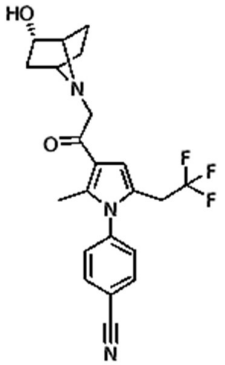
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (1,4 g, 5,00 mmol), ácido trifluoroacético (1,14 g, 10,0 mmol) y diclorometano (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se trató con trietilsilano (5,8 g, 50,0 mmol). El resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante 1 h antes de diluirla con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de sílice, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como eluyente, para proporcionar 132 mg (10 %) de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{14}H_{11}F_3N_2$: 265 (M+H); encontrado: 265. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83-7,78 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,27 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 3,18 (q, *J*= 9,0 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H).



C. 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 4-(2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (210 mg, 0,795 mmol), cloruro de 2-cloroacetilo (134 mg, 1,20 mmol) y diclorometano (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y después se trató con cloruro de dietilaluminio (144 mg, 1,20 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante 2 h antes de diluirla con salmuera. La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna, mediante el uso de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente, para proporcionar 172 mg (64 %) de 4-(3-

(2-cloroacetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{16}H_{12}ClF_3N_2O$: 341 (M+H); encontrado: 341.



D. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**115B**)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, que se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(3-(2-cloroacetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (180 mg, 0,53 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml). Después, la solución se trató con carbonato de potasio (146 mg, 1,05 mmol) y clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*S*)-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (119 mg, 0,80 mmol) racémico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna-X Bridge Prep C18 OBD columna 19*150 nm; fase móvil-agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y acetonitrilo (30 % acetonitrilo hasta 60 % en 10 min); Detector-UV 254 nm. Este proceso proporcionó 115 mg (52 %) de (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-il)acetil)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo (**115B**) como un sólido blanco. Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.): Calculado para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); encontrado: 418. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,67 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H), 0,79-0,75 (m, 1H).

Ejemplo 57B: Ensayo de Inhibición de Usp14

Mediante el uso de la metodología descrita anteriormente [B. H. Lee et al. Nature 2010, 467 (9), 179, el contenido de la cual se incorpora expresamente como referencia en la presente descripción], los compuestos seleccionados descritos en la presente descripción se encontraron que inhiben USP14 como se detalla en la Tabla 5. “I” en la tabla más abajo designa una IC_{50} de >0,5 μM, “II” en la tabla más abajo designa una IC_{50} entre 0,05 y 0,5 μM y “III” designa una IC_{50} <0,05 μM. Los valores de IC_{50} en la Tabla

más abajo representan el valor promedio de un mínimo de dos determinaciones experimentales.

Tabla 5.

Compuesto Núm.	Actividad de Usp14
1B	I
2B	III
3B	III
4B	III
5B	I
6B	III
7B	III
8B	III
9B	III
10B	III
11B	I
12B	III
13B	III
14B	III
15B	III
16B	I
17B	II
18B	II
19B	I
20B	III
21B	II
22B	III
23B	III
24B	II
25B	II
26B	III
27B	III
28B	III
29B	III
30B	III
31B	II
32B	II

Compuesto Núm.	Actividad de Usp14
33B	I
34B	III
35B	III
36B	
37B	III
38B	III
39B	III
40B	III
41B	III
42B	III
43B	III
44B	III
45B	III
46B	II
47B	III
50B	II
51B	III
52B	III
53B	III
54B	III
55B	III
56B	II
57B	II
63B	I
64B	II
66B	II
67B	II
68B	II
69B	II
70B	II
71B	I
72B	I
73B	I
74B	I
75B	II

Compuesto Núm.	Actividad de Usp14
76B	II
77B	II
78B	II
79B	I
80B	III
81B	II
82B	II
83B	II
84B	II
85B	II
86B	II
87B	II
88B	II
89B	II
90B	III
91B	II
92B	II
94B	II
95B	I
96B	II
97B	II
98B	II
99B	I
100B	I
101B	II
102B	I
103B	I
104B	II
105B	I
106B	II
107B	II
108B	III
109B	II
110B	II
111B	II

Compuesto Núm.	Actividad de Usp14
112B	II
113B	II
114B	II
115B	II
116B	II
117B	II
118B	I
119B	II
120B	III
121B	II
122B	II
124B	II
125B	II
126B	II
127B	I
128B	III
129B	II
130B	II
131B	II
132B	III
133B	III
134B	III
135B	III
136B	III
137B	III
138B	I
139B	I
140B	II
141B	I
142B	II
143B	II
144B	II
145B	I
146B	I
147B	II

Compuesto Núm.	Actividad de Usp14
148B	I
149B	II
150B	II
151B	I
153B	III
155B	II
156B	III
157B	II
158B	I

Aun cuando esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a las modalidades preferidas de esta, se entenderá por los expertos en la técnica que pueden hacerse en ella diversos cambios en forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcado en las reivindicaciones adjuntas.