INHIBIDORES DE GLUCÓGENO SINTASA 1 (GYS1) Y MÉTODOS DE USO DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad a la solicitud provisional estadounidense N.° 63/161.347, presentada el 15 de marzo de 2021, y la solicitud provisional estadounidense N.° 63/266.572, presentada el 9 de enero de 2022, cuyos contenidos se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La acumulación patológica de glucógeno es una característica distintiva de varias enfermedades humanas devastadoras y crónicas. En algunos de estos trastornos, la etiología celular que impulsa esta acumulación anormal tiene claros cimientos genéticos y, en otros, la fuerza mecánica que la impulsa es más compleja. Sin embargo, la consecuencia de los niveles elevados de glucógeno es una homeostasis celular alterada y una función tisular alterada a lo largo del tiempo. La enzima limitante de la tasa en la vía de síntesis de glucógeno es la proteína glucógeno sintasa (GYS). En los seres humanos, hay dos isoformas, GYS1 y GYS2. La primera se expresa de manera ubicua, pero tiene alta abundancia en las células musculares, mientras que la segunda se expresa exclusivamente en el hígado. La síntesis de glucógeno comienza en definitiva con el transporte de glucosa a las células a través de la familia transportadora GLUT de proteínas. La conversión de glucosa en glucógeno sigue una vía de conversión bioquímica bien caracterizada al punto en el que GYS liga covalentemente las moléculas de glucosa en largas cadenas a través de enlaces α1,4-glucosídicos. La estructura esférica final del glucógeno surge de la acción de la enzima ramificadora del glucógeno (GBE), que introduce puntos de ramificación de enlace α1,6 a lo largo de las cadenas. El resultado de esta cadena bioquímica de eventos es la generación de una molécula energéticamente densa y altamente soluble que puede almacenarse en el citosol de las células para un rápido catabolismo en energía de glucosa cuando sea necesario. Un desequilibrio en la síntesis de glucógeno o la glucogenólisis puede generar una acumulación anormal de depósitos celulares de glucógeno. Se hipotetiza desde hace tiempo que un tratamiento de reducción de sustratos dirigido a inhibir la glucógeno sintasa podría ser un tratamiento eficaz para las enfermedades de almacenamiento de glucógeno. En efecto, los fármacos de tratamiento de reducción de sustratos han tenido mucho éxito en lo que respecta a

modular la evolución de las enfermedades de los pacientes en otros trastornos de almacenamiento, incluso las enfermedades de Gaucher y Fabry (Platt FM, Butters TD. Substrate Reduction Therapy. Lysosomal Storage Disorders, Springer US, capítulo 11, páginas 153-168, 2007; Shemesh E, *et al*. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, número 3, 2015). Es el objetivo de esta invención inhibir la actividad de la enzima glucógeno sintasa y generar así una reducción de los depósitos tisulares de glucógeno, lo cual proporciona un beneficio terapéutico a los pacientes que padecen las consecuencias de una acumulación anormal de glucógeno celular.

[0003] La enfermedad de Pompe es un raro trastorno genético causado por la acumulación patológica de glucógeno celular debido a mutaciones de pérdida de función (LOF) en la enzima lisosómica α-glucosidasa (GAA). GAA cataboliza el glucógeno lisosómico y, en su ausencia, el glucógeno se acumula en lisosomas. Esto desencadena una cascada patológica que comienza con la disfunción de lisosomas y autofagosomas, lo que conduce con el tiempo y en última instancia a la muerte celular y la atrofia muscular (Raben N, *et al*. Autophagy and mitochondria in Pompe Disease: nothing is so new as what has long been forgotten. American Journal of Medical Genetics, vol. 160, 2012. van der Ploeg AT y Reuser AJJ, Pompe's Disease. Lancet, vol. 372, 2008). En los seres humanos, la manifestación clínica de la enfermedad da como resultado un espectro de gravedad y se produce a una prevalencia de uno en 40,000 nacimientos con vida (Meena NK, Raben N Pompe disease: new developments in an old lysosomal storage disorder. Biomolecules, vol. 10, 2020). Los pacientes con inicio en la infancia nacen con la patología celular y desarrollan rápidamente alteraciones graves que incluyen miopatía, defectos cardíacos, organomegalia e hipotonía, las cuales, si no se tratan, se cobran la vida del niño en el lapso de un año. Los niños con inicio tardío pueden desarrollar hipertrofia cardíaca, pero se caracterizan consistentemente por la pérdida progresiva de la función motora, la degeneración de los músculos esqueléticos y, finalmente, la insuficiencia del sistema respiratorio, que conduce a una muerte temprana. Los pacientes adultos con Pompe de inicio tardío exhiben una función cardíaca normal, pero desarrollan debilidad muscular progresiva y un deterioro respiratorio, y luego insuficiencia respiratoria. El tratamiento de referencia actual para pacientes con Pompe es el tratamiento de reemplazo de enzimas (ERT) con GAA humana recombinante. El tratamiento ERT tuvo éxito en lo que respecta a ralentizar la velocidad de progresión de la enfermedad, pero, en la mayoría de los pacientes, sigue habiendo una gran necesidad insatisfecha (Schoser B, *et al*. The

humanistic burden of Pompe disease: are there still unmet needs? A systematic review. BMC Neurology, vol. 17, 2017). Por más de una década, se hipotetizó que el tratamiento de reducción de sustratos dirigido a GYS1 es beneficioso para el tratamiento de la enfermedad de Pompe. De hecho, tres modalidades preclínicas separadas demostraron que la LOF genética de GYS1 en ratones de modelo Pompe reduce eficazmente el glucógeno tisular y mejora los resultados patológicos en ratones (Douillard-Guilloux G, *et al*. Modulation of glycogen synthesis by RNA interference: towards a new therapeutic approach for glycogenosis type II. Human Molecular Genetics, vol. 17, N.° 24, 2008; Douillard-Guilloux G, *et al*. Restoration of muscle functionality by genetic suppression of glycogen synthesis in a murine model of Pompe disease. Human Molecular Genetics, vol. 19, N.° 4, 2010; Clayton NP, *et al*. Antisense oligonucleotide-mediated suppression of muscle glycogen synthase 1 synthesis as an approach for substrate reduction therapy of Pompe Disease. Molecular Therapy - Nucleic Acids, vol. 3, 2014). Se podría usar un inhibidor de GYS1 de molécula pequeña para lidiar con las necesidades insatisfechas actuales para pacientes con Pompe ya sea como tratamiento único o en combinación con un ERT de referencia.

[0004] La enfermedad de Pompe es solo una de más de una docena de enfermedades provocadas por un error congénito del metabolismo que da como resultado una acumulación anormal de glucógeno en diversos tejidos del cuerpo. En el caso de algunas enfermedades de almacenamiento de glucógeno (GSD), regímenes dietéticos específicos manejan eficazmente la enfermedad, pero en el caso de otras no hay intervenciones terapéuticas clínicamente aprobadas que modifiquen el curso de la enfermedad. Por lo tanto, la inhibición de la síntesis de glucógeno y la reducción concomitante de los niveles tisulares de glucógeno pueden ser una opción de tratamiento viable para estos pacientes. La enfermedad de Cori, GSD III, es provocada por mutaciones en la enzima desramificadora del glucógeno (GDE), que dan como resultado una acumulación patológica de glucógeno en el corazón, los músculos esqueléticos y el hígado (Kishnani P, *et al*. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genetics in Medicine, vol. 12, N.° 7, 2010). Si bien el manejo de la dieta puede ser eficaz en lo que respecta a mejorar aspectos de la enfermedad, no hay actualmente un tratamiento para prevenir la miopatía progresiva en GSD III. La enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) es un trastorno de inicio en la adultez provocado por la pérdida de actividad en la enzima ramificadora del glucógeno (GBE1). La deficiencia de GBE da como resultado la acumulación de cadenas largas de glucógeno no ramificado, que se precipitan en el

citosol y generan así cuerpos de poliglucosano, y desencadenan en última instancia déficits neurológicos tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. La eliminación genética de GYS1 en el modelo de ratón APBD rescató la acumulación perjudicial de glucógeno, y mejoró la expectativa de vida y la función neuromuscular (Chown EE, *et al*. GYS1 or PPP1R3C deficiency rescues murine adult polyglucosan body disease. Annals of Clinical and Translational Neurology, vol. 7, N.° 11, 2020). La enfermedad de Lafora (LD) es un trastorno de epilepsia muy debilitante de inicio en la juventud y que también se caracteriza por la acumulación de cuerpos de poliglucosano. La cruza genética de los modelos de ratón LD con ratones con inactivación (KO) de GYS1 dio como resultado el rescate de los fenotipos de la enfermedad (Pedersen B, *et al*. Inhibiting glycogen synthesis prevents Lafora disease in a mouse model. Annals of Neurology, vol. 74, N.° 2, 2013; Varea O, *et al*. Suppression of glycogen synthesis as a treatment for Lafora disease: establishing the window of opportunity. Neurobiology of Disease, 2020).

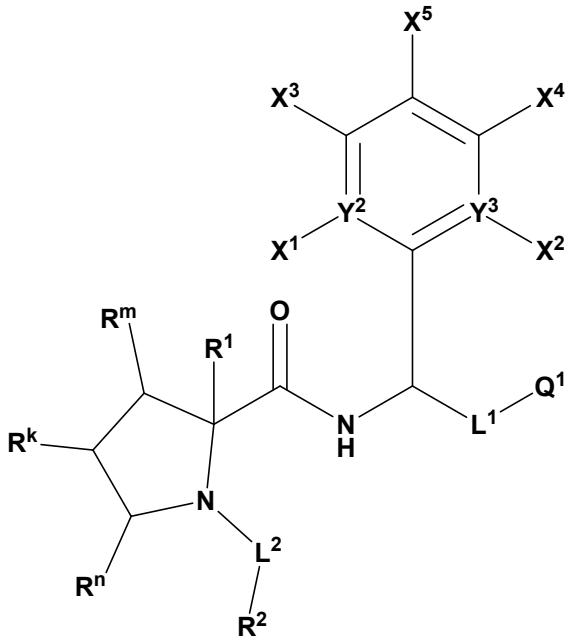
[0005] La dependencia de altos niveles de glucógeno que tienen los tipos de cáncer de células claras surgió recientemente como una diana terapéutica novedosa. El sarcoma de Ewing (ES), carcinoma renal de células claras (ccRCC), cáncer de mama con carcinoma de células claras rico en glucógeno (GRCC), leucemia mieloide aguda (AML) y carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) son ejemplos de tipos de cáncer definidos histopatológicamente por niveles anormalmente altos PAS+ de glucógeno celular. Los elevados niveles transcripcionales de GYS1 se correlacionaron significativamente con malos resultados patológicos en NSCLC (Giatromanolaki A, *et al*. Expression of enzymes related to glucose metabolism in non-small cell lung cancer and prognosis. Experimental Lung Research, vol. 43, N.° 4-5, 2017) y AML (Falantes JF, *et al*. Overexpression of GYS1, MIF, and MYC is associated with adverse outcome and poor response to azacitidine in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, vol. 15, N.° 4, 2015). La inhibición lentiviral de GYS1 en células de leucemia mieloide cultivadas inhibió potentemente *in vitro* el crecimiento de células cancerosas y la tumorigénesis *in vivo* (Bhanot H, *et al*. Pathological glycogenesis through glycogen synthase I and suppression of excessive AMP kinase activity in myeloid leukemia cells. Leukemia, vol. 29, N.° 7, 2015). La inhibición genética de GYS1 en modelos celulares de ccRCC inhiben el crecimiento tumoral *in vivo* y aumentan la letalidad sintética del sunitinub (Chen S, *et al*. GYS1 induces glycogen accumulation and promotes tumor progression via the NF-kB pathway in clear cell renal carcinoma. Theranostics, vol. 10, N.° 20,

2020).

[0006] La reducción de la actividad de la enzima GYS1 y la reducción de los depósitos celulares de glucógeno en los modelos preclínicos de la enfermedad de Pompe, APBD, LD, AML, ccRCC y NSCLC proporcionan pruebas convincentes del beneficio terapéutico potencial de la inhibición de la síntesis de glucógeno. Es el objetivo de esta invención inhibir la actividad de la enzima glucógeno sintasa y generar así una reducción de los depósitos tisulares de glucógeno, lo cual proporciona un beneficio terapéutico a los pacientes que padecen las consecuencias de una acumulación de glucógeno celular.

SÍNTESIS

[0007] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'):



(I'),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde:

cada uno de Y^2 e Y^3 es C, o

uno de Y^2 e Y^3 es N y el otro de Y^2 e Y^3 es C;

cada uno de X^1 y X^2 es independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alcoxi;

cada uno de X^3 y X^4 es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo de X^3 y X^4 está opcionalmente sustituido con uno o más halos;

X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo;

o bien

(1) L^1 está ausente; y

Q^1 se selecciona de (i) a (iv):

(i) fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo),

-NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi,

el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos,

(ii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo,

(iii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde

el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y

el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y

(iv) C_{3-10}cicloalquilo;

o

(2) L^1 es $-CH_2-$; y

Q^1 es C_{3-10}cicloalquilo;

L^2 es -C(O)- o $-S(O)_2-$

R^1 es H o C_{1-6}alquilo;

R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo;

R^m es H, -OH o C_{1-6}alquilo;

R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo, o R^n, junto con el átomo de carbono al que está unido, forma C_{3-5} cicloalquilo;

o R^k se toma junto con R^m o R^n y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo; y

R^2 se selecciona de (i) a (vii):

(i) C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es:

(a) -OH,

(b) ciano,

(c) C_{2-6}alquinilo,

(d) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, C_{1-6}alcoxi o -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo,

(e) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c es halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -C(O)-C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{2-6}alquinilo, y

el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

(f) -N(R^c)(R^d), en donde R^c y R^d de N(Rc)(Rd) son, independientemente entre sí, H, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -CH_2-C(O)-NH_2, heterociclilo de 3-15 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-NH_2,

el -C(O)-C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

el heterociclilo de 3-15 miembros y el heteroarilo de 5-20 miembros de R^c o R^d están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más C_{1-6}alquilos,

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi o C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo, y

los C_{1-6}alquilos del -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$ de R^c o R^d están, independientemente entre sí, opcionalmente sustituidos con uno o más de halo o C_{6-20}arilo,

(g) -O-R^e, en donde R^e es C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros),

-C(O)-N-(C_{1-6}alquilo)$_2$ o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis, en donde el C_{1-6}alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más C_{2-6}alquinilos,

el C_{6-20}arilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo está

opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo,

(h) -C(O)-R^e, en donde R^e de -C(O)-R^e es -NH_2, -OH o heterociclilo de 3-15 miembros, o

(i) -$S(O)_2$-R^f, en donde R^f es C_{1-6}alquilo o heterociclilo de 3-15 miembros,

siempre que, cuando R^2 es metilo no sustituido,

(1) Q^1 sea heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, C_{3-10}cicloalquilo u -OH, y en donde Q^1 no es piridilo no sustituido, o

(2) Q^1 sea fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con

(i) al menos un C_{3-6}alquilo, en donde el al menos un C_{3-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, o

(ii) al menos un C_{3-10}cicloalquilo, en donde el al menos un C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, o

(iii) al menos un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el al menos un heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos,

(ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^q, en donde R^q es heteroarilo de 5-20 miembros o C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^q está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis,

(iii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo o heteroarilo de 5-20 miembros,

(iv) heteroarilo de 5-20 miembros o -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s, en donde

R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y

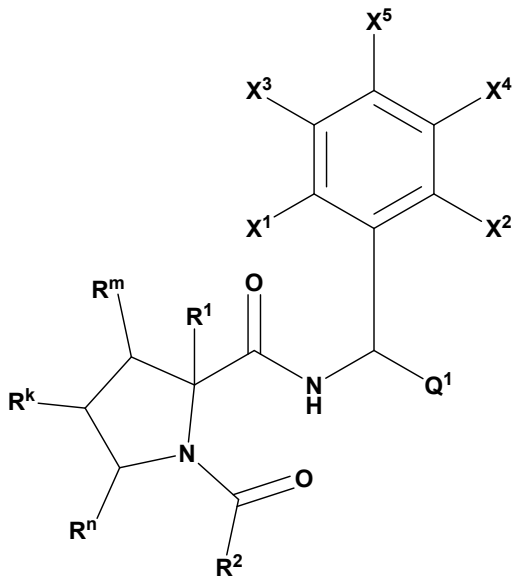
el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi,

(v) -N(R^g)(R^h), en donde R^g y R^h son independientemente H o C_{1-6}alquilo,

(vi) -C(O)-R^j, en donde R^j es C_{3-10}cicloalquilo, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -NH(heteroarilo de 5-20 miembros), y

(vii) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilos de 5-20 miembros u -O-R^p, en donde R^p es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^p está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-C_{1-6}alquilos.

[0008] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde:

cada uno de X^1 y X^2 es independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alcoxi;

cada uno de X^3 y X^4 es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros;

X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo;

Q^1 se selecciona de (i) a (iii):

(i) fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, -NH_2, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) o C_{3-10}cicloalquilo, en donde

el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y

el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo,

(ii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxos, y

(iii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde

el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo;

R^1 es H o C_{1-6}alquilo;

R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo;

R^m es H, -OH o C_{1-6}alquilo;

R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo;

o R^k se toma junto con R^m o R^n y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo; y

R^2 se selecciona de (i) a (vii):

(i) C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es:

(a) -OH,

(b) ciano,

(c) C_{2-6}alquinilo,

(d) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, C_{1-6}alcoxi o -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo,

(e) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde

R^b es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y

el heterociclilo de 3-15 miembros de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi,

(f) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c es halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -C(O)-C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{2-6}alquinilo, y

el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

(g) -N(R^c)(R^d), en donde R^c y R^d son, independientemente entre sí, H, C_{1-}

$_6$alquilo,

-C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -CH_2-C(O)-NH_2, heterociclilo de 3-15 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el -C(O)-C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

el heterociclilo de 3-15 miembros y el heteroarilo de 5-20 miembros de R^c o R^d están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi o C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo,

(h) -O-R^e, en donde R^e es C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -C(O)-N-(C_{1-6}alquilo)$_2$ o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis, en donde el C_{1-6}alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más C_{2-6}alquinilos,

el C_{6-20}arilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo,

(i) -C(O)-R^e, en donde R^e es -NH_2, -OH o heterociclilo de 3-15 miembros, o

(j) -$S(O)_2$-R^f, en donde R^f es C_{1-6}alquilo o heterociclilo de 3-15 miembros,

siempre que, cuando R^2 es metilo no sustituido,

(1) Q^1 sea heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, C_{3-10}cicloalquilo u -OH, o

(2) Q^1 sea fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con al menos un C_{3-6}alquilo o al menos un C_{3-10}cicloalquilo, en donde el al menos un C_{3-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el al menos un C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo,

(ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^q, en donde R^q es heteroarilo de 5-20 miembros o C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^q está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis,

(iii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo,

-C(O)-C_{1-6}alquilo o heteroarilo de 5-20 miembros,

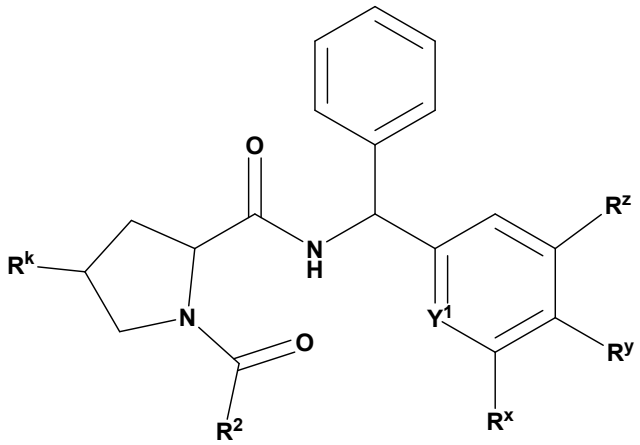
(iv) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^s, en donde R^s es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis,

(v) -N(R^g)(R^h), en donde R^g y R^h son independientemente H o C_{1-6}alquilo,

(vi) -C(O)-R^j, en donde R^j es C_{3-10}cicloalquilo, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -NH(heteroarilo de 5-20 miembros), y

(vii) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilos de 5-20 miembros u -O-R^p, en donde R^p es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^p está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-C_{1-6}alquilos.

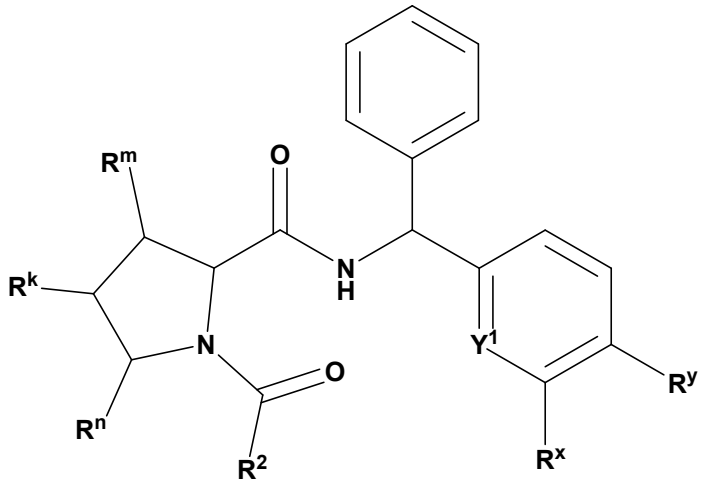
[0009] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I-A):



(I-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1, R^2, R^k, R^x, R^y y R^z son como se definen en otra parte de la presente. En otra variación, Y^1, R^2, R^k, R^x, R^y y R^z de la Fórmula (I-A) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o la Fórmula (I) en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

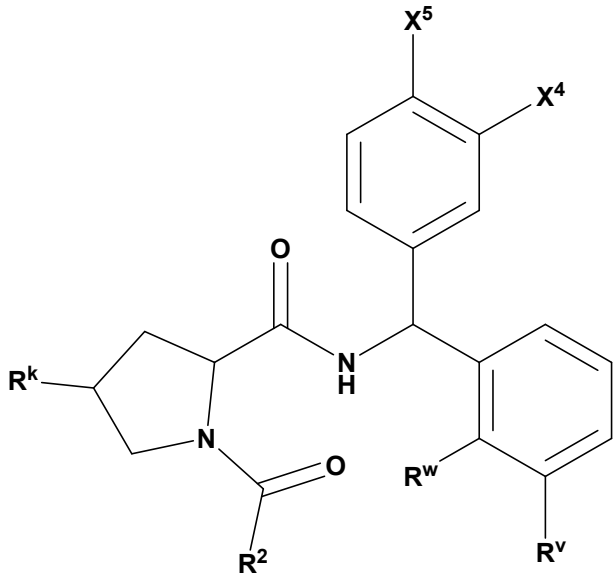
[0010] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I-B):



(I-B),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1, R^2, R^k, R^m, R^n, R^x y R^y son como se definen en otra parte de la presente. En otra variación, Y^1, R^2, R^k, R^m, R^n, R^x y R^y de la Fórmula (I-B) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o la Fórmula (I) en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0011] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I-C):

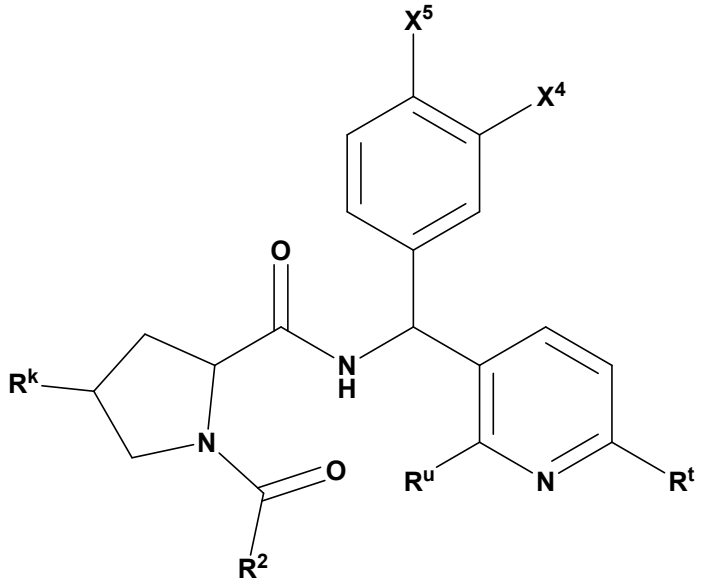


(I-C),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde X^4, X^5, R^2, R^k, R^v y R^w son como se definen en otra parte de la presente. En otra variación, X^4, X^5, R^2, R^k, R^v y R^w de la Fórmula (I-C) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o la

Fórmula (I) en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

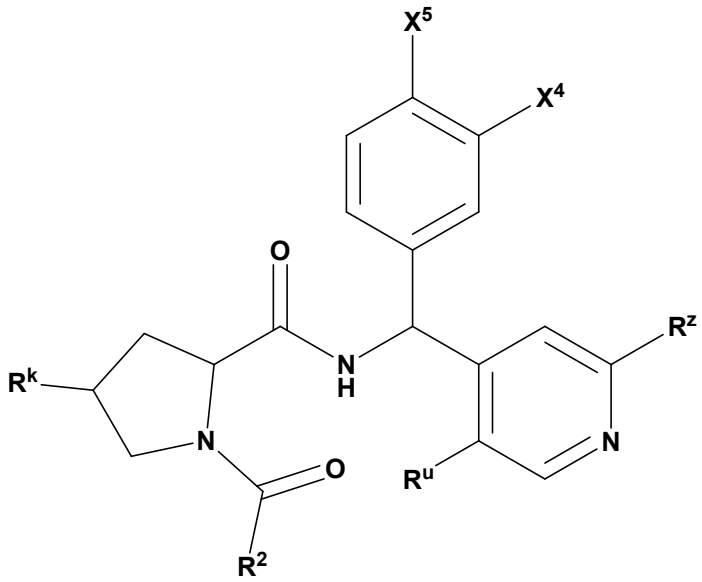
[0012] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I-D):



(I-D),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde X^4, X^5, R^2, R^k, R^u y R^t son como se definen en otra parte de la presente. En otra variación, X^4, X^5, R^2, R^k, R^u y R^t de la Fórmula (I-D) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o la Fórmula (I) en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

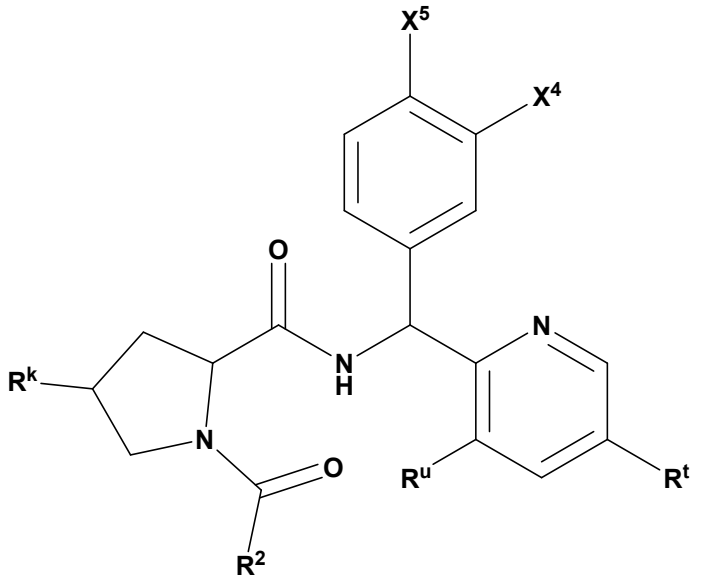
[0013] En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I'), en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-D1):



(I-D1),

en donde X^4, X^5, R^2, R^k, R^u y R^z de la Fórmula (I-D1) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I') en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0014] En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I'), en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-D1):

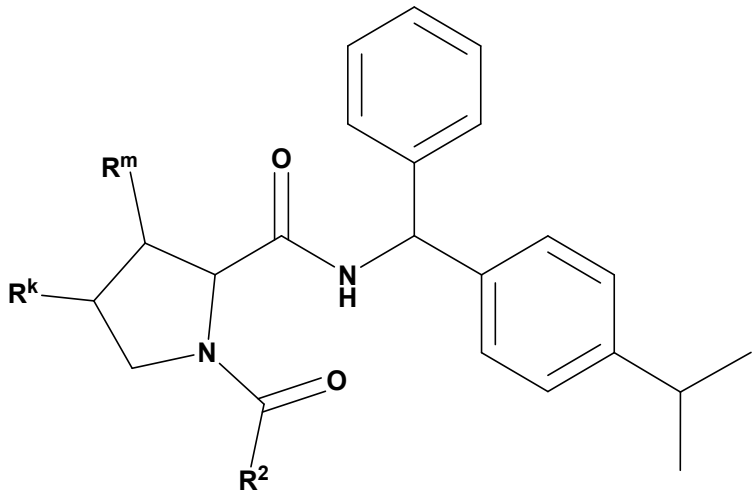


(I-D2),

en donde X^4, X^5, R^2, R^k, R^t y R^u de la Fórmula (I-D2) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I') en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0015] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula

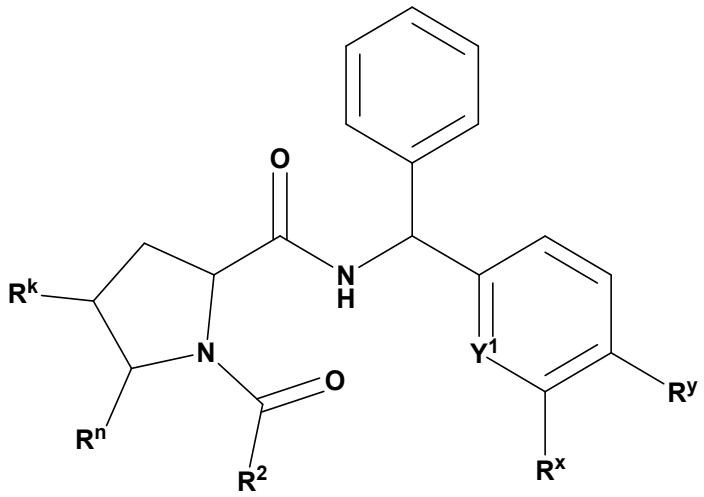
(I-E):



(I-E),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2, R^k y R^m son como se definen en otra parte de la presente. En otra variación, R^2, R^k y R^m de la Fórmula (I-E) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o la Fórmula (I) en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0016] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I-F):

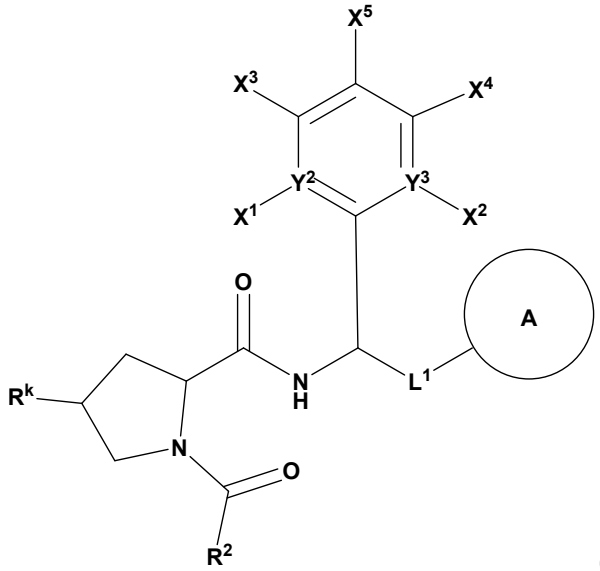


(I-F),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1, R^2, R^k, R^n, R^x y R^y son como se definen en otra parte de la presente. En otra variación, R^2, R^k y R^m de la Fórmula (I-F) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o la Fórmula (I) en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal

aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

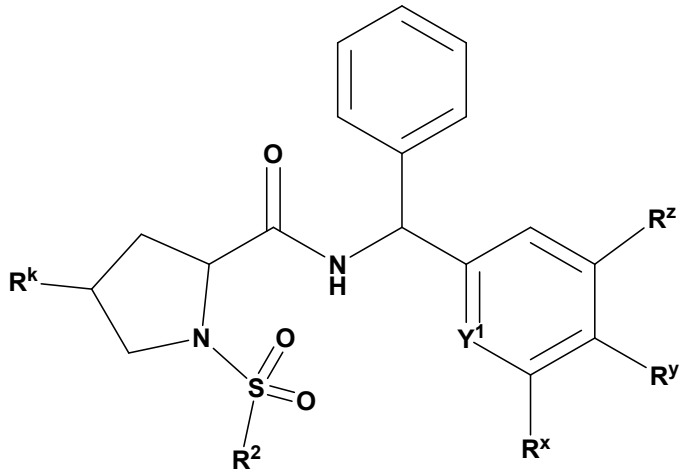
[0017] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), en donde el compuesto es de la Fórmula (I-G):



(I-G),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el anillo A, L^1, Y^2, Y^3, R^2, R^k, X^1, X^2, X^3, X^4 y X^5 son como se definen en otra parte de la presente.

[0018] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), en donde el compuesto es de la Fórmula (I-H):



(I-H),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1, R^2, R^k, R^n, R^x y R^y son como se definen en otra parte de la presente.

[0019] En un aspecto, se proporciona en la presente una composición farmacéutica, que comprende (i) un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación

o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y (ii) uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra variación, se proporciona en la presente una composición farmacéutica, que comprende (i) un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y (ii) uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0020] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para modular GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra variación, se proporciona en la presente un método para modular GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0021] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para inhibir GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En otra variación, se proporciona en la presente un método para inhibir GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0022] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para reducir los depósitos tisulares de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) un inhibidor de GYS1, o (ii) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de GYS1 y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña.

[0023] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para reducir los depósitos tisulares de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra variación, se proporciona en la presente un método para reducir los depósitos tisulares de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o

forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[00024] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para modular GYS1 en una célula de un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (I') o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0025] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite, que comprende someter al individuo a un tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno. En algunas formas de realización, el tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno comprende la administración de un inhibidor de GYS1. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces.

[0026] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra variación, se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una composición que

comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0027] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección de almacenamiento de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende someter al individuo a un tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno. En algunas formas de realización, el tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno comprende la administración de un inhibidor de GYS1. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces.

[0028] En un aspecto, se proporciona en la presente un kit, que comprende (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite. En otra variación, se proporciona en la presente un kit, que comprende (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una

enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite.

[0029] En cierto aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o (I'), o cualquier forma de realización o variación de este, tal como un compuesto de la Fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-C), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-E), (I-F), (I-G) o (I-H) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0030] La Figura **1** ilustra la vía en la que la pérdida de función (LoF) de PPP1R3A conduce a una reducción del glucógeno muscular.

[0031] Las Figuras **2A** y **2B** ilustran la asociación entre la variante de truncamiento de proteínas (PTV) de PPP1R3A y la eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) (%) y el espesor de la pared del ventrículo izquierdo (mm) en UK Biobank.

[0032] Las Figuras **2C** y **2D** ilustran la asociación entre la variante de truncamiento de proteínas (PTV) de PPP1R3A y el gasto durante ejercicio (watts) y el ejercicio (bpm) a frecuencia cardíaca (HR) máxima en UK Biobank.

[0033] Las Figuras **2E** y **2F** ilustran la asociación entre la variante de truncamiento de proteínas (PTV) de PPP1R3A y el intervalo de PQ (ms) y la duración de QRS (ms) en UK Biobank.

[0034] Las Figuras **2G** y **2H** ilustran la asociación entre la variante de truncamiento de proteínas (PTV) de PPP1R3A y el intervalo de QT (ms) y la glucosa en suero (mmol/L) en UK Biobank.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0035] "Individuo" se refiere a mamíferos e incluye seres humanos y mamíferos no humanos. Los ejemplos de individuos incluyen, entre otros, ratones, ratas, hámsteres, cobayos, cerdos, conejos, gatos, perros, cabras, ovejas, vacas y seres humanos. En algunas formas de realización, individuo se refiere a un ser humano.

[0036] Como se usa en la presente, "alrededor de" un parámetro o valor incluye y describe ese parámetro o valor *per se*. Por ejemplo, "alrededor de X" incluye y describe X *per se*.

[0037] Como se usa en la presente, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección. Un individuo "en riesgo" puede tener o no una enfermedad o afección detectable, y puede haber presentado o no una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en la presente. "En riesgo" indica que un individuo tiene uno o más de los denominados

factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y que se conocen en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factores de riesgo.

[0038] "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluso resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: disminuir uno o más síntomas que surgen de la enfermedad o afección; disminuir el grado de la enfermedad o afección; ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y aliviar la enfermedad, tal como al provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado patológico, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

[0039] Como se usa en la presente, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, impedir, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diversos períodos de tiempo, según el historial de la enfermedad y/o el individuo bajo tratamiento. Como resulta evidente para una persona del oficio de nivel medio, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad o afección.

[0040] Como se usa en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significa la cantidad de un compuesto de la divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico que es suficiente para generar un tratamiento cuando se la administra a un individuo. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede ser en una o más dosis, por ejemplo, se puede requerir una sola dosis o múltiples dosis para lograr el criterio de valoración deseado del tratamiento. Una cantidad eficaz puede considerarse en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que se proporciona un solo agente en una cantidad eficaz si, en conjunto con uno o más de otros agentes, se puede obtener o se obtiene un resultado deseable o beneficioso.

[0041] Como se usa en la presente, "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas, adecuadas como dosis unitarias, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, o compuesto, que puede estar en un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0042] Como se usa en la presente, "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa un material que no es biológicamente indeseable o indeseable en algún otro sentido, por ejemplo, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables significativos.

[0043] Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos univalente saturada no ramificada o ramificada. Como se usa en la presente, alquilo tiene 1-20 carbonos (es decir, C_{1-20}alquilo), 1-16 carbonos (es decir, C_{1-16}alquilo), 1-12 carbonos (es decir, C_{1-12}alquilo), 1-10 carbonos (es decir, C_{1-10}alquilo), 1-8 carbonos (es decir, C_{1-8}alquilo), 1-6 carbonos (es decir, C_{1-6}alquilo), 1-4 carbonos (es decir, C_{1-4}alquilo) o 1-3 carbonos (es decir, C_{1-3}alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *ter*-butilo, pentilo, 2-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando se denomina un residuo de alquilo que tiene una cantidad específica de carbonos según su nombre químico o fórmula molecular, pueden estar abarcados todos los isómeros posicionales que tienen esa cantidad de átomos de carbono, por ejemplo, "butilo" incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *ter*-butilo; y "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo. Se pueden usar ciertos nombres alternativos de uso habitual, y estos serán entendidos por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo "alquilo" divalente, puede denominarse "alquileno".

[0044] Como se usa en la presente, el término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos univalente ramificada o no ramificada que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono. Como se usa en la presente, alquenilo tiene 2-20 carbonos (es decir, C_{2-20}alquenilo), 2-16 carbonos (es decir, C_{2-16}alquenilo), 2-12 carbonos (es decir, C_{2-12}alquenilo), 2-10 carbonos (es decir, C_{2-10}alquenilo), 2-8 carbonos (es decir, C_{2-8}alquenilo), 2-6 carbonos (es decir, C_{2-6}alquenilo), 2-4 carbonos (es decir, C_{2-4}alquenilo) o 2-3 carbonos (es decir, C_{2-3}alquenilo). Los ejemplos de alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo. Cuando se denomina un residuo de alquenilo que tiene una cantidad específica de carbonos según su nombre químico o fórmula molecular, pueden estar abarcados todos los isómeros posicionales que tienen esa cantidad de átomos de carbono, por ejemplo, "propenilo" incluye prop-1-enilo y prop-2-enilo. Se pueden usar ciertos nombres alternativos de uso habitual, y estos serán entendidos por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo

"alquenilo" divalente, puede denominarse "alquenileno".

[0045] Como se usa en la presente, el término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos univalente ramificada o no ramificada que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono. Como se usa en la presente, alquinilo tiene 2-20 carbonos (es decir, C_{2-20}alquinilo), 2-16 carbonos (es decir, C_{2-16}alquinilo), 2-12 carbonos (es decir, C_{2-12}alquinilo), 2-10 carbonos (es decir, C_{2-10}alquinilo), 2-8 carbonos (es decir, C_{2-8}alquinilo), 2-6 carbonos (es decir, C_{2-6}alquinilo), 2-4 carbonos (es decir, C_{2-4}alquinilo) o 2-3 carbonos (es decir, C_{2-3}alquinilo). Los ejemplos de alquinilo incluyen, entre otros, etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo. Cuando se denomina un residuo de alquinilo que tiene una cantidad específica de carbonos según su nombre químico o fórmula molecular, pueden estar abarcados todos los isómeros posicionales que tienen esa cantidad de átomos de carbono, por ejemplo, "propinilo" incluye prop-1-inilo y prop-2-inilo. Se pueden usar ciertos nombres alternativos de uso habitual, y estos serán entendidos por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo "alquinilo" divalente, puede denominarse "alquinileno".

[0046] Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a una porción -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *ter*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi y 1,2-dimetilobutoxi.

[0047] Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a una porción de anillo carbocíclico completamente insaturada. El término "arilo" abarca porciones de anillo fusionado monocíclico y policíclico. Como se usa en la presente, arilo abarca porciones de anillo que comprenden, por ejemplo, de 6 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, C_{6-20}arilo), de 6 a 16 átomos de carbono anulares (es decir, C_{6-16}arilo), de 6 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, C_{6-12}arilo), o de 6 a 10 átomos de carbono anulares (es decir, C_{6-10}arilo). Los ejemplos de porciones arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo.

[0048] Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a una porción de anillo carbocíclico saturada o parcialmente insaturada. El término "cicloalquilo" abarca porciones de anillo monocíclico y policíclico, en donde las porciones policíclicas pueden estar fusionadas o ramificadas o ser espiro. Cicloalquilo incluyen grupos cicloalquenilo, en donde la porción de anillo comprende al menos un enlace doble anular. Cicloalquilo incluye cualquier porción de anillo carbocíclico policíclico que comprende al menos un anillo no aromático, independientemente del punto de unión al resto de la molécula. Como se usa en la presente, cicloalquilo

incluye anillos que comprenden, por ejemplo, de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, un C_{3-20}cicloalquilo), de 3 a 16 átomos de carbono anulares (es decir, un C_{3-16}cicloalquilo), de 3 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, un C_{3-12}cicloalquilo), de 3 a 10 átomos de carbono anulares (es decir, un C_{3-10}cicloalquilo), de 3 a 8 átomos de carbono anulares (es decir, un C_{3-8}cicloalquilo), de 3 a 6 átomos de carbono anulares (es decir, un C_{3-6}cicloalquilo), o de 3 a 5 átomos de carbono anulares (es decir, un C_{3-5}cicloalquilo). Las porciones de anillo de cicloalquilo monocíclico incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos policíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,2]octanilo, adamantilo, norbonilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo [2,2,1]heptanilo y similares. Además, cicloalquilo también incluye porciones de anillo de cicloalquilo espiro, por ejemplo, espiro[2,5]octanilo, espiro[4,5]decanilo o espiro[5,5]undecanilo.

[0049] Como se usa en la presente, el término "halo" se refiere a átomos que ocupan los grupos VIIA de la tabla periódica e incluye flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo.

[0050] Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a una porción de anillo aromático (completamente insaturado) que comprende uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heteroarilo" incluye porciones de anillo fusionado tanto monocíclico como policíclico. Como se usa en la presente, un heteroarilo comprende, por ejemplo, de 5 a 20 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-20 miembros), de 5 a 16 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-16 miembros), de 5 a 12 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-12 miembros), de 5 a 10 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-10 miembros), de 5 a 8 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-8 miembros) o de 5 a 6 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-6 miembros). Cualquier porción de anillo aromático monocíclico o policíclico que comprenda uno o más heteroátomos anulares se considera un heteroarilo, independientemente del punto de unión al resto de la molécula (es decir, la porción heteroarilo puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquier carbono anular o cualquier heteroátomo anular de la porción heteroarilo). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[l,2-a]piridilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo,

isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, fenazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo. Los ejemplos de los anillos de heteroarilo fusionado incluyen, entre otros, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, en donde el heteroarilo puede estar unido a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0051] Como se usa en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a una porción cíclica saturada o parcialmente insaturada que abarca uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" abarca porciones de anillo tanto monocíclico como policíclico, en donde las porciones de anillo policíclico pueden estar fusionadas o en puente o ser espiro. Cualquier porción de anillo monocíclico o policíclico no aromático que comprenda al menos un heteroátomo anular se considera un heterociclilo, independientemente del punto de unión al resto de la molécula (es decir, la porción heterociclilo puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquier carbono anular o cualquier heteroátomo anular de la porción heterociclilo). Además, el término heterociclilo pretende abarcar cualquier porción de anillo policíclico que comprenda al menos un heteroátomo anular, en donde la porción de anillo policíclico comprende al menos un anillo no aromático, independientemente del punto de unión al resto de la molécula. Como se usa en la presente, un heterociclilo comprende, por ejemplo, de 3 a 20 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-20 miembros), de 3 a 16 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-16 miembros), de 3 a 12 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-12 miembros), de 3 a 10 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-10 miembros), de 3 a 8 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-8 miembros), de 3 a 6 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-6 miembros), de 3 a 5 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-5 miembros), de 5 a 8 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 5-8 miembros), o de 5 a 6 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 5-6 miembros). Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, azetidinilo, azepinilo, benzodioxolilo, benzo[b][l,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzopiranilo, benzodioxinilo, benzopiranonilo, benzofuranonilo, dioxolanilo, dihidropiranilo, hidropiranilo, tienil[l,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, furanonilo, imidazolinilo,

imidazolidinilo, indolinilo, indolizinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tritianilo, tetrahidroquinolinilo, tiofenilo (es decir, tienilo), tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los ejemplos de anillos de heterociclilo espiro incluyen, entre otros, sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como oxabiciclo[2,2,2]octanilo, 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3,4]octanilo y 6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptanilo. Los ejemplos de anillos de heterociclilo fusionados incluyen, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo, donde el heterociclilo puede estar unido a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0052] Como se usa en la presente, el término "oxo" se refiere a una porción =O.

[0053] Como se usa en la presente, los términos "opcional" y "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no lo hace. En consecuencia, la expresión "opcionalmente sustituido" indica que uno o más cualesquiera (por ejemplo, 1, 2, de 1 a 5, de 1 a 3, de 1 a 2, etc.) átomos de hidrógeno en el átomo o porción o grupo indicado puede estar reemplazado o no por un átomo o porción o grupo distinto de hidrógeno. A modo ilustrativo y no limitativo, la frase "metilo opcionalmente sustituido con uno o más cloros" abarca las porciones $-CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$.

[0054] Se entiende que los aspectos y formas de realización descritos en la presente como "que comprenden" incluyen las formas de realización "que consisten en" y "que consisten esencialmente en".

[0055] Como se usa en la presente, la expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado y que no son biológicamente indeseables o indeseables en algún otro sentido. "Sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" incluye, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en la presente se obtienen como una sal de adición ácida, la base libre se puede obtener al basificar una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se

puede producir al disolver la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratar la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos básicos. Ver*, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*, International Union of Pure and Applied Chemistry, John Wiley & Sons (2008), que se incorpora en la presente por referencia. Las personas del oficio de nivel medio reconocerán diversas metodologías de síntesis que se pueden usar para preparar sales de adición aceptables desde el punto de vista farmacéutico no tóxicas. Las sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético y similares. Asimismo, se pueden preparar sales de adición básica aceptables desde el punto de vista farmacéutico a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, aluminio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropiloamina, trimetilamina, dietilamina, tri(*iso*-propil)amina, tri(*n*-propil)amina, etanolamina, 2-dimetiloaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

[0056] Se pueden preparar formas etiquetadas isotópicamente de los compuestos ilustrados en la presente. Los compuestos etiquetados isotópicamente tienen las estructuras ilustradas en la presente, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (A) en donde uno o más hidrógenos están reemplazados por deuterio o tritio.

[0057] Algunos de los compuestos proporcionados en la presente pueden existir como tautómeros. Los tautómeros se encuentran en equilibrio entre sí. A modo ilustrativo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, las personas del oficio de nivel medio entienden que los compuestos de la presente divulgación comprenden tautómeros tanto de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, por ejemplo, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

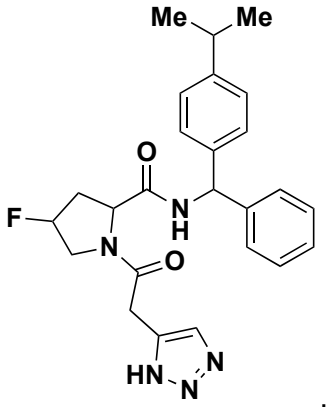
[0058] También se proporcionan en la presente profármacos de los compuestos ilustrados en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. Los profármacos son compuestos que pueden administrarse a un individuo y liberar, *in vivo*, un compuesto ilustrado en la presente como el compuesto farmacológico parental. Se entiende que se pueden preparar profármacos al modificar un grupo funcional en un compuesto farmacológico parental de tal modo que la modificación se escinda *in vitro* o *in vivo* para liberar el compuesto farmacológico parental. Ver, por ejemplo, Rautio, J., Kumpulainen, H., Heimbach, T. *et al*. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat Rev Drug Discov* 7, 255–270 (2008), que se incorpora en la presente por referencia.

[0059] Los compuestos de la presente divulgación, o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, pueden incluir un centro asimétrico y, por ende, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- (o como (D)- o (L)- para aminoácidos). La presente divulgación pretende incluir todos los isómeros posibles de este tipo, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y mezclas de estas, en cualquier relación. Se pueden preparar isómeros (+) y (-), (*R*)- y (*S*)- o (D)- y (L)- ópticamente activos con sintones quirales o reactivos quirales, o se los puede resolver con técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccional. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) con el uso, por ejemplo, de cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral, y cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de

asimetría geométrica, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que la presente divulgación incluya tanto los isómeros geométricos E como los Z. Asimismo, cis- y trans- se usan en su sentido convencional para describir relaciones espaciales relativas.

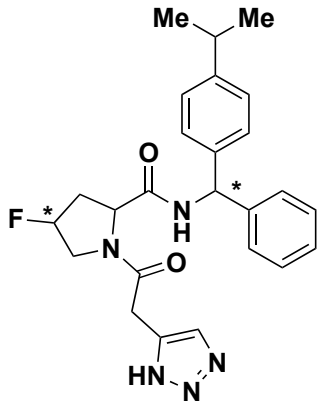
[0060] "Estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero con diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente divulgación contempla diversos estereoisómeros, o mezclas de estos, e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas estructuras son imágenes especulares no superponibles entre sí. Los "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0061] Cuando existen formas enantioméricas y/o diastereoméricas de una estructura dada, los enlaces planos indican que pueden estar presentes todas las formas estereoisoméricas de la estructura ilustrada, por ejemplo,

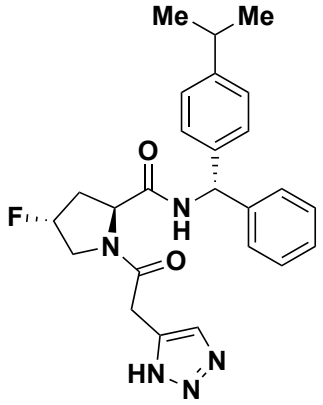


.

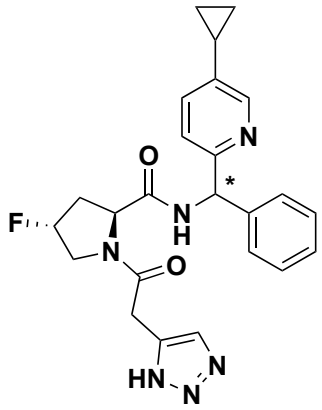
[0062] Cuando existen formas enantioméricas y/o diastereoméricas de una estructura dada, los enlaces planos y la presencia de un símbolo " * " indican que la composición está compuesta, en al menos 90% en peso, por un solo isómero con estereoquímica desconocida, *por ejemplo*,



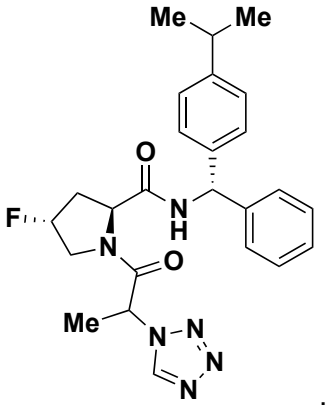
[0063] Cuando existen formas enantioméricas y/o diastereoméricas de una estructura dada, los enlaces en cuña o discontinuos indican que la composición está compuesta, en al menos 90% en peso, por un solo enantiómero o diastereómero con estereoquímica conocida, por ejemplo,



[0064] Cuando corresponda, se pueden usar combinaciones de la notación mencionada anteriormente. Las especies ejemplificadas pueden contener centros estereogénicos con estereoquímica conocida y centros estereogénicos con estereoquímica desconocida, por ejemplo,

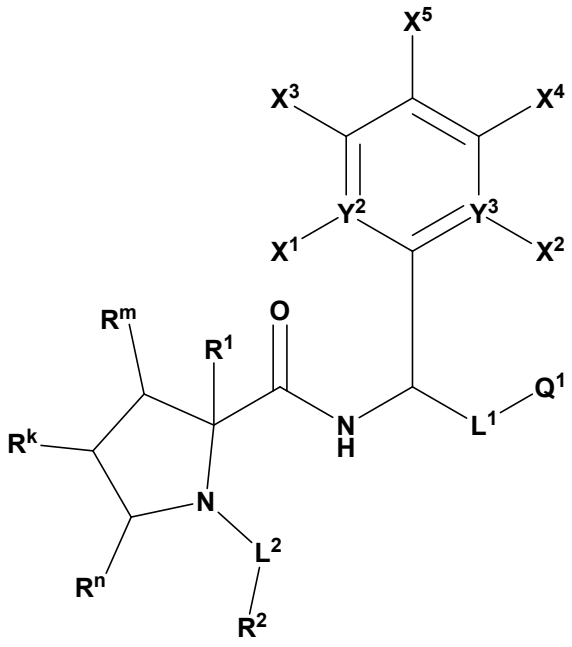


[0065] Cuando corresponda, se pueden usar combinaciones de la notación mencionada anteriormente. Las especies ejemplificadas pueden contener centros estereogénicos con estereoquímica conocida y centros estereogénicos que tienen una mezcla de isómeros, por ejemplo,



COMPUESTOS

[0066] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'):



(I'),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde:

cada uno de Y^2 e Y^3 es C, o

uno de Y^2 e Y^3 es N y el otro de Y^2 e Y^3 es C;

cada uno de X^1 y X^2 es independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alcoxi;

cada uno de X^3 y X^4 es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo de X^3 y X^4 está opcionalmente sustituido con uno o más halos;

X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo;

o bien

(1) L^1 está ausente; y

Q^1 se selecciona de (i) a (iv):

(i) fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo),

-NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi,

el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos,

(ii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo,

(iii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde

el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y

el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y

(iv) C_{3-10}cicloalquilo;

o

(2) L^1 es $-CH_2-$; y

Q^1 es C_{3-10}cicloalquilo;

L^2 es -C(O)- o $-S(O)_2-$

R^1 es H o C_{1-6}alquilo;

R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo;

R^m es H, -OH o C_{1-6}alquilo;

R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo, o R^n, junto con el átomo de carbono al que está unido, forma C_{3-5} cicloalquilo;

o R^k se toma junto con R^m o R^n y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo; y

R^2 se selecciona de (i) a (vii):

(i) C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es:

(a) -OH,

(b) ciano,

(c) C_{2-6}alquinilo,

(d) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, C_{1-6}alcoxi o -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo,

(e) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c es halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -C(O)-C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{2-6}alquinilo, y

el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

(f) -N(R^c)(R^d), en donde R^c y R^d de N(Rc)(Rd) son, independientemente entre sí, H, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -CH_2-C(O)-NH_2, heterociclilo de 3-15 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-NH_2,

el -C(O)-C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

el heterociclilo de 3-15 miembros y el heteroarilo de 5-20 miembros de R^c o R^d están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más C_{1-6}alquilos,

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi o C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo, y

los C_{1-6}alquilos del -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$ de R^c o R^d están, independientemente entre sí, opcionalmente sustituidos con uno o más de halo o C_{6-20}arilo,

(g) -O-R^e, en donde R^e es C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros),

-C(O)-N-(C_{1-6}alquilo)$_2$ o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis, en donde el C_{1-6}alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más C_{2-6}alquinilos,

el C_{6-20}arilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo está

opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo,

(h) -C(O)-R^e, en donde R^e de -C(O)-R^e es $-NH_2$, -OH o heterociclilo de 3-15 miembros, o

(i) $-S(O)_2-R^f$, en donde R^f es C_{1-6}alquilo o heterociclilo de 3-15 miembros,

siempre que, cuando R^2 es metilo no sustituido,

(1) Q^1 sea heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, C_{3-10}cicloalquilo u -OH, y en donde Q^1 no es piridilo no sustituido, o

(2) Q^1 sea fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con

(i) al menos un C_{3-6}alquilo, en donde el al menos un C_{3-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, o

(ii) al menos un C_{3-10}cicloalquilo, en donde el al menos un C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, o

(iii) al menos un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el al menos un heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos,

(ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^q, en donde R^q es heteroarilo de 5-20 miembros o C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^q está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis,

(iii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo o heteroarilo de 5-20 miembros,

(iv) heteroarilo de 5-20 miembros o -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s, en donde

R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y

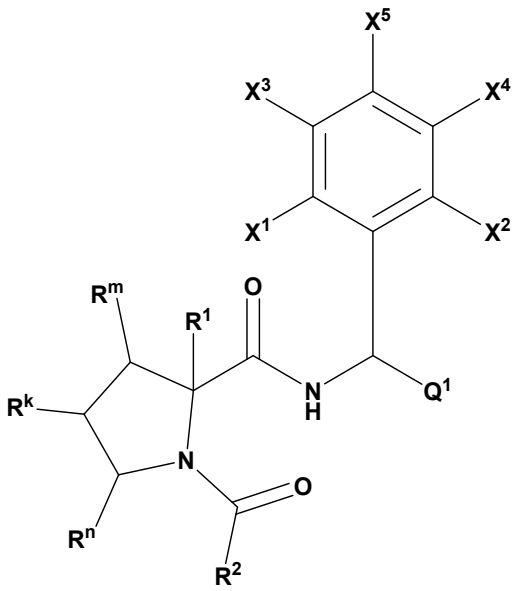
el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi,

(v) -N(R^g)(R^h), en donde R^g y R^h son independientemente H o C_{1-6}alquilo,

(vi) -C(O)-R^j, en donde R^j es C_{3-10}cicloalquilo, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -NH(heteroarilo de 5-20 miembros), y

(vii) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilos de 5-20 miembros u -O-R^p, en donde R^p es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^p está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-C_{1-6}alquilos.

[00067] En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde:

cada uno de X^1 y X^2 es independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alcoxi;

cada uno de X^3 y X^4 es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros;

X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo;

Q^1 se selecciona de (i) a (iii):

(i) fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, -NH_2, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) o C_{3-10}cicloalquilo, en donde

el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y

el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo,

(ii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxos, y

(iii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde

el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo;

R^1 es H o C_{1-6}alquilo;

R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo;

R^m es H, -OH o C_{1-6}alquilo;

R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo;

o R^k se toma junto con R^m o R^n y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo; y

R^2 se selecciona de (i) a (vii):

(i) C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es:

(a) -OH,

(b) ciano,

(c) C_{2-6}alquinilo,

(d) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, C_{1-6}alcoxi o -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo,

(e) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde

R^b es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y

el heterociclilo de 3-15 miembros de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi,

(f) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c es halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -C(O)-C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{2-6}alquinilo, y

el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

(g) -N(R^c)(R^d), en donde R^c y R^d son, independientemente entre sí, H, C_{1-}

$_6$alquilo,

-C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -CH_2-C(O)-NH_2, heterociclilo de 3-15 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el -C(O)-C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

el heterociclilo de 3-15 miembros y el heteroarilo de 5-20 miembros de R^c o R^d están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi o C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo,

(h) -O-R^e, en donde R^e es C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -C(O)-N-(C_{1-6}alquilo)$_2$ o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis, en donde el C_{1-6}alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más C_{2-6}alquinilos,

el C_{6-20}arilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo,

(i) -C(O)-R^e, en donde R^e es -NH_2, -OH o heterociclilo de 3-15 miembros, o

(j) -$S(O)_2$-R^f, en donde R^f es C_{1-6}alquilo o heterociclilo de 3-15 miembros,

siempre que, cuando R^2 es metilo no sustituido,

(1) Q^1 sea heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, C_{3-10}cicloalquilo u -OH, o

(2) Q^1 sea fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con al menos un C_{3-6}alquilo o al menos un C_{3-10}cicloalquilo, en donde el al menos un C_{3-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el al menos un C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo,

(ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^q, en donde R^q es heteroarilo de 5-20 miembros o C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^q está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis,

(iii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo,

-C(O)-C_{1-6}alquilo o heteroarilo de 5-20 miembros,

(iv) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^s, en donde R^s es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis,

(v) -N(R^g)(R^h), en donde R^g y R^h son independientemente H o C_{1-6}alquilo,

(vi) -C(O)-R^j, en donde R^j es C_{3-10}cicloalquilo, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -NH(heteroarilo de 5-20 miembros), y

(vii) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilos de 5-20 miembros u -O-R^p, en donde R^p es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^p está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-C_{1-6}alquilos.

[0068] Cualesquier formas de realización proporcionadas en la presente de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, también son, cuando corresponda, formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

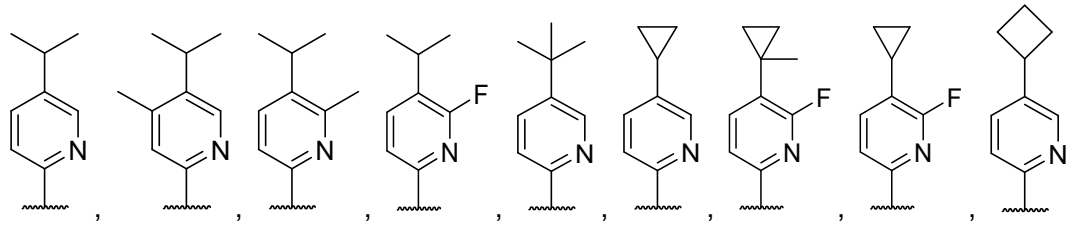
[0069] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, L^2 es -C(O) o -$S(O)_2$-. En algunas formas de realización, L^2 es -C(O)-. En algunas formas de realización, L^2 es -$S(O)_2$-.

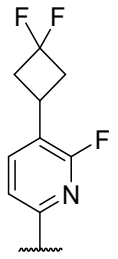
[0070] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es piridinilo, en donde el piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -

NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es 2-piridinilo o 3-piridinilo, en donde el 2-piridinilo o 3-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro, cloro, metilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo, en donde el ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más de metilo o fluoro.

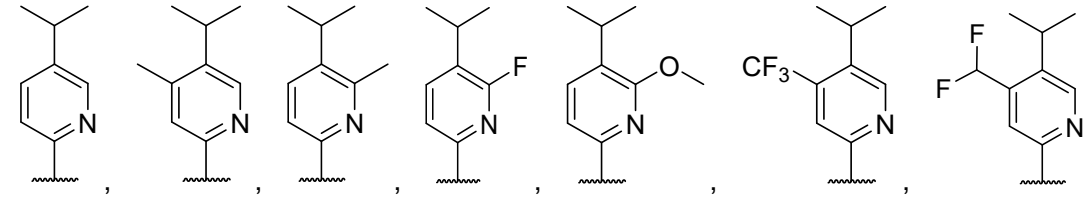
[0071] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es piridinilo, en donde el piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es 2-piridinilo o 3-piridinilo, en donde el 2-piridinilo o 3-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está

opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo. En algunas formas de realización, Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro, cloro, metilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o metoxi, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros y el ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más de metilo o fluoro.

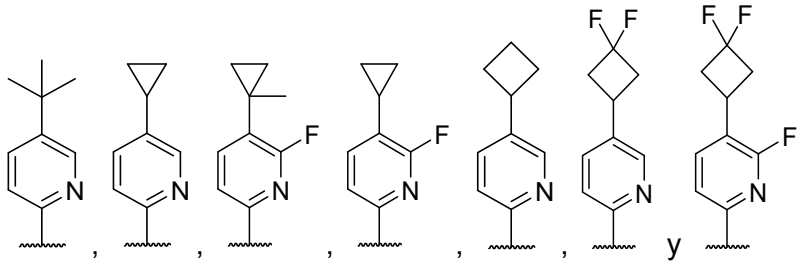
[0072] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 se selecciona del grupo que consiste en 

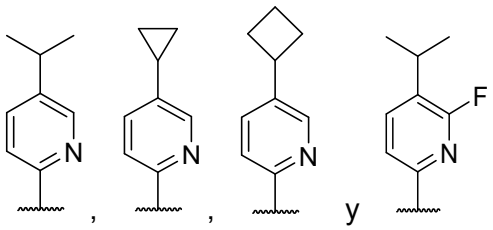
y 

.

[0073] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 se selecciona del grupo que consiste en 

,

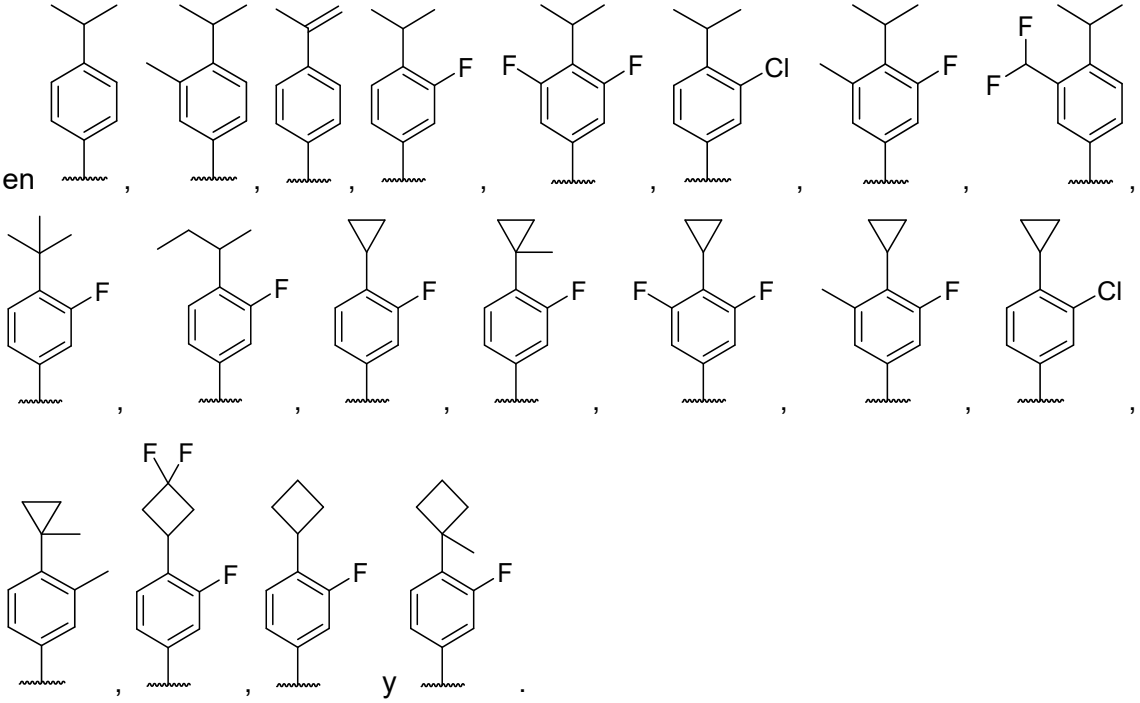


[0074] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 se selecciona del grupo que consiste en  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

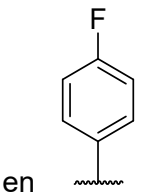
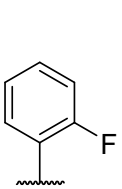
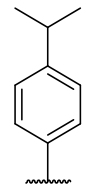
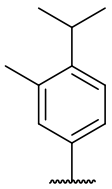
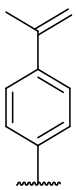
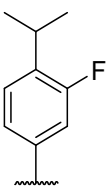
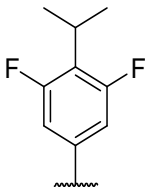
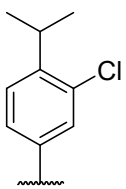
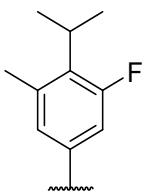
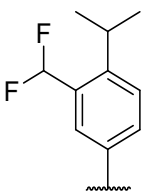
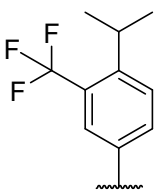
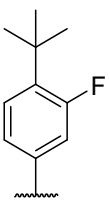
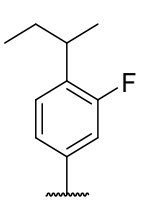
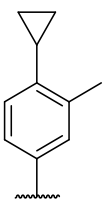
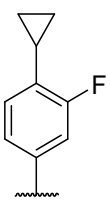
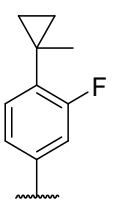
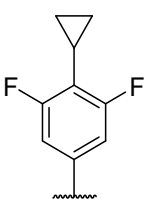
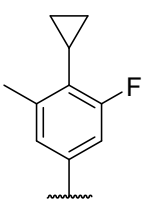
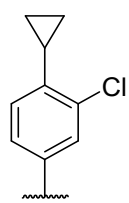
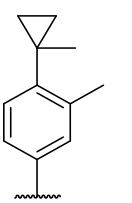
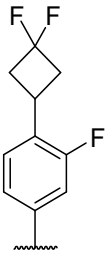
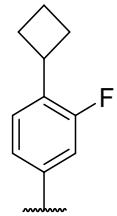
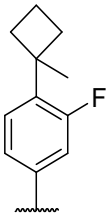
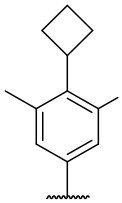
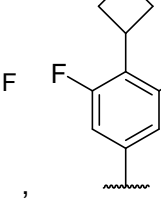
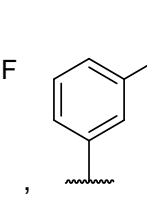
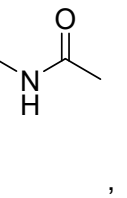
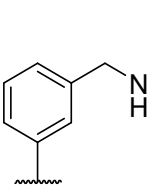
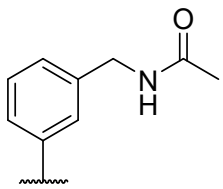
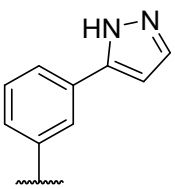
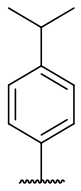
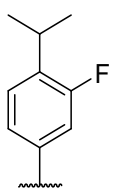
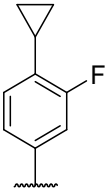
[0075] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6} alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, Q^1 es fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, Q^1 es fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de fluoro, cloro, metilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopropilo o ciclobutilo, en donde el metilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más halos, y el ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más de fluoro o metilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un

estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

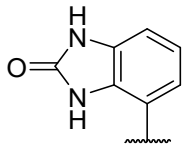
[0076] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos.

[0077] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 se selecciona del grupo que consiste en 

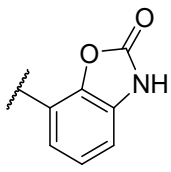
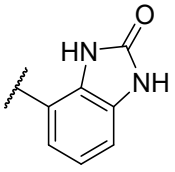
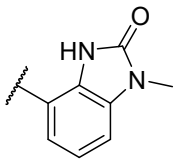
[0078] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 se selecciona del grupo que consiste

en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , ,  , , y  . En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

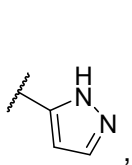
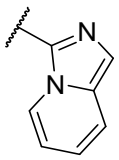
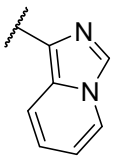
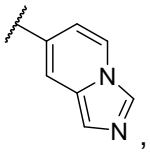
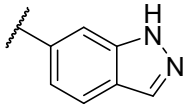
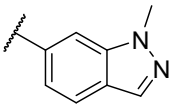
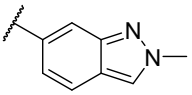
[0079] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxos. En algunas formas de realización, Q^1 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0080] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es (i) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxos, o C_{1-6}alquilo, (ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, o (iii) C_{3-10}cicloalquilo.

[0081] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, Q^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  .

[0082] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, Q^1 es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20

miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos. En algunas formas de realización, es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 comprende uno o más N anulares. En algunas formas de realización, es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 comprende dos N anulares. En algunas formas de realización, es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 es monocíclico o bicíclico. En algunas formas de realización, es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 es monocíclico. En algunas formas de realización, es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 es bicíclico. En algunas formas de realización, Q^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

[0083] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Q^1 es C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Q^1 es C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Q^1 es ciclopropilo.

[0084] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, L^1 está ausente o es $-CH_2-$. En algunas formas de realización, L^1 está ausente. En algunas formas de realización, L^1 es $-CH_2-$. En algunas formas de realización, L^1 está ausente y Q^1 es C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, L^1 está ausente y Q^1 es C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, L^1 está ausente y Q^1 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, L^1 es $-CH_2-$ y Q^1 es C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, L^1 es $-CH_2-$ y Q^1 es C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, L^1 es $-CH_2-$ y Q^1 es ciclopropilo.

[0085] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4 y X^5 es H. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente solo aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de

este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0086] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^1 es H o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^1 es H. En algunas formas de realización, R^1 es C_{1-3}alquilo. En algunas formas de realización, R^1 es metilo.

[0087] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^k es H. En algunas formas de realización, R^k es halo. En algunas formas de realización, R^k es F.

[0088] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^m es H, -OH o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^m es H.

[0089] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^n es H.

[0090] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^m es H, R^n es H y R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^m es H, R^n es H y R^k es halo, -OH o $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^m es H, R^n es H y R^k es halo. En algunas formas de realización, R^m es H, R^n es H y R^k es fluoro. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0091] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k se toma junto con R^m o R^n, y los átomos a los que están unidos, para formar ciclopropilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un

compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

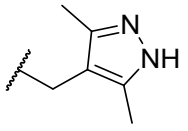
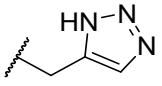
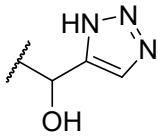
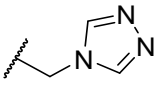
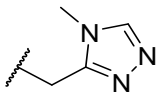
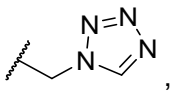
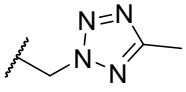
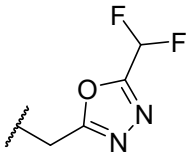
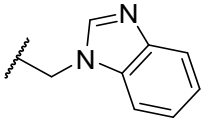
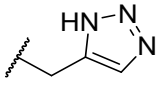
[0092] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^n, junto con el átomo de carbono al que está unido, forma C_{3-5} cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^n, junto con el átomo de carbono al que está unido, forma ciclopropilo.

[0093] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^1 es H. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente solo aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

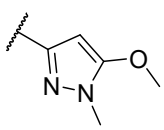
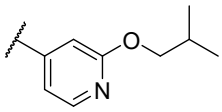
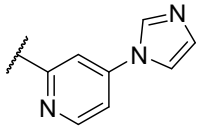
[0094] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$, $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo o $-NH-C(O)-C_{1-6}$alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

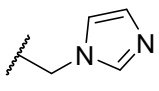
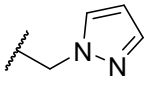
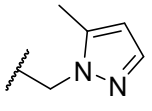
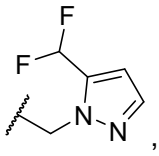
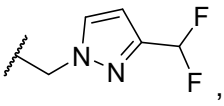
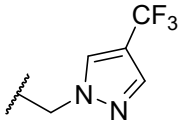
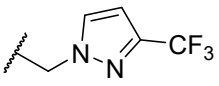
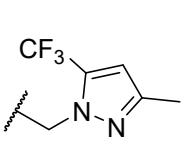
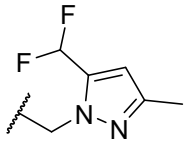
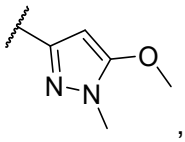
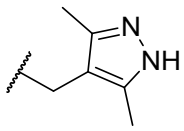
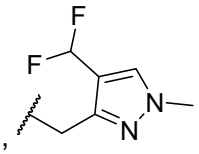
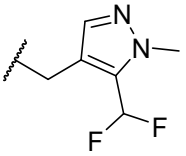
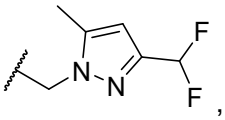
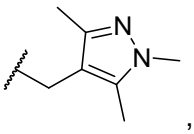
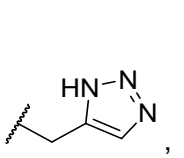
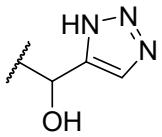
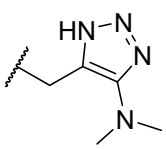
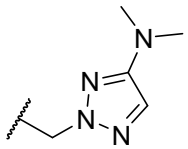
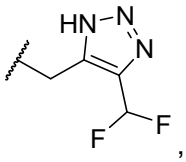
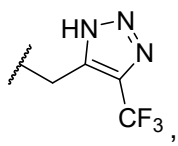
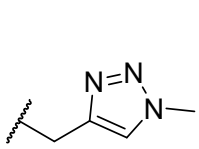
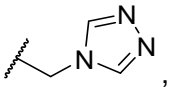
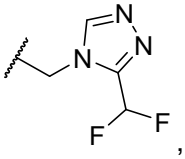
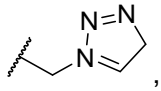
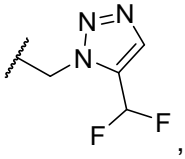
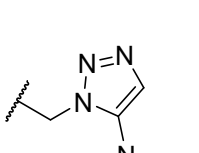
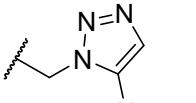
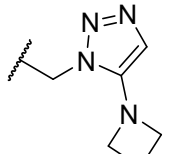
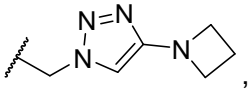
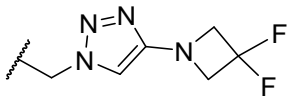
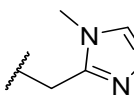
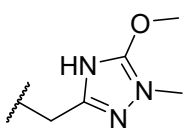
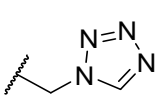
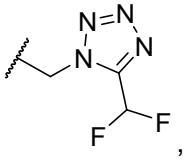
[0095] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un

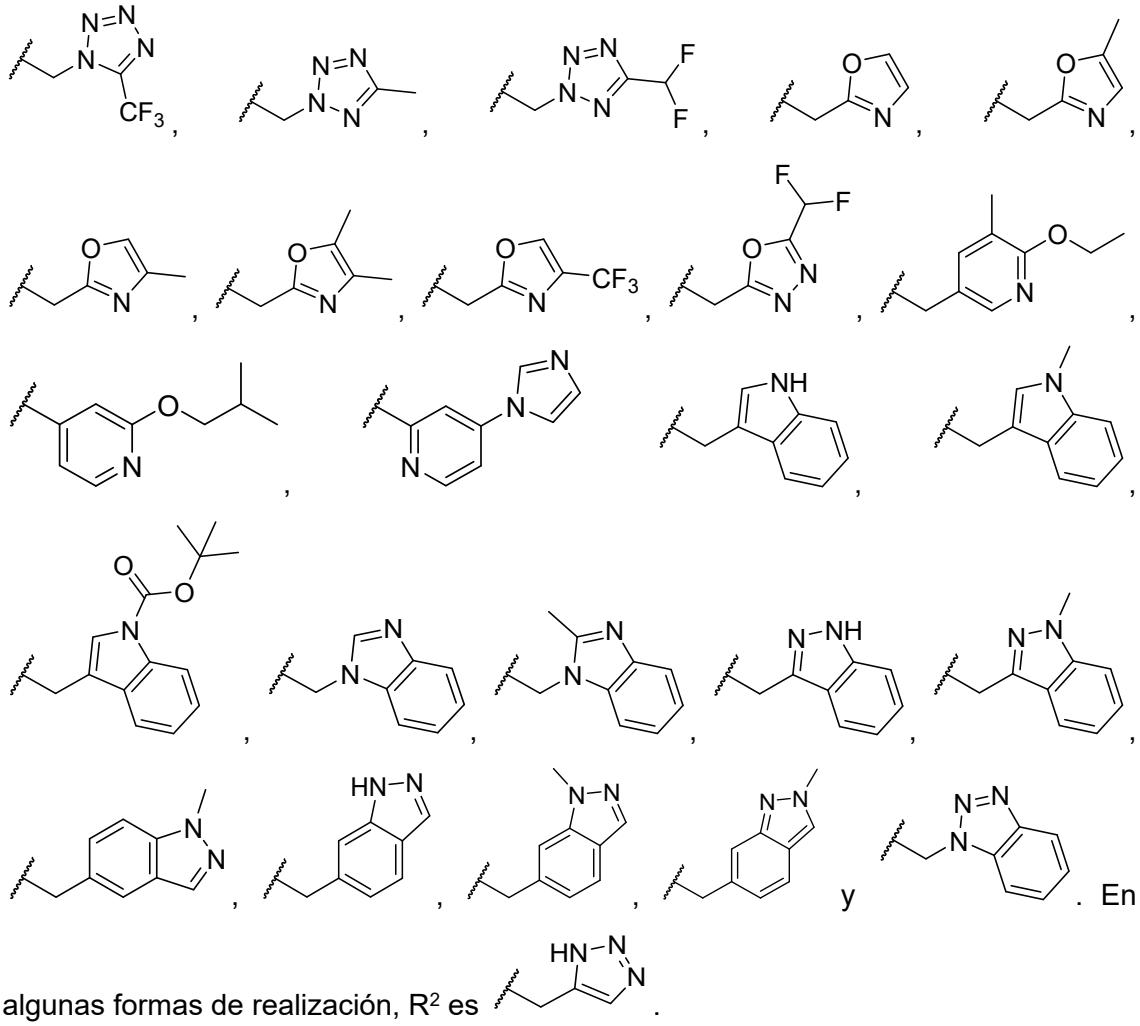
estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es heteroarilo de 5-20 miembros o -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^2 es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^2 es (metil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, halo, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi.

[0096] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es  .

[0097] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde

el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  .

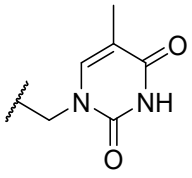
[0098] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

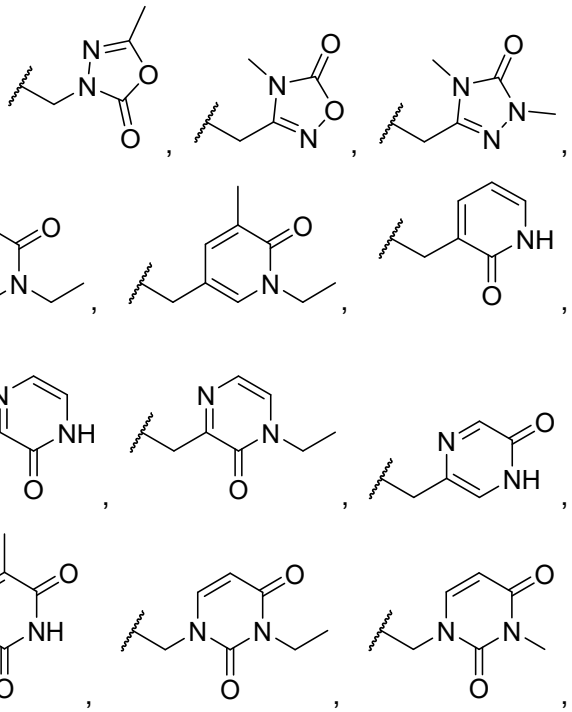


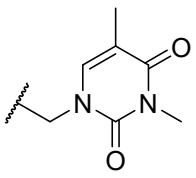
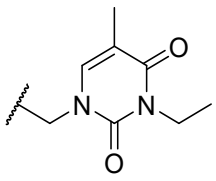
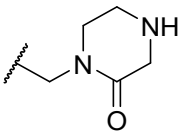
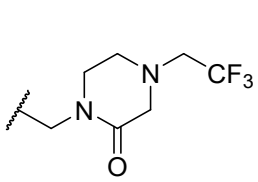
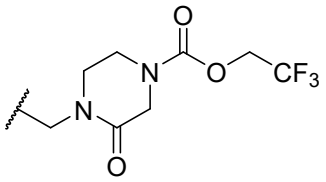
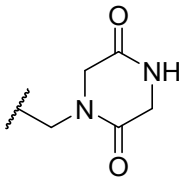
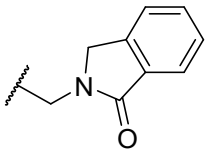
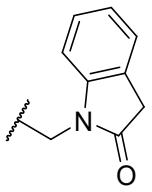
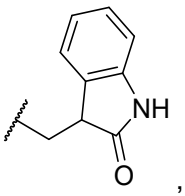
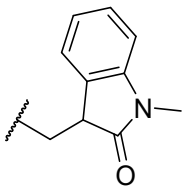
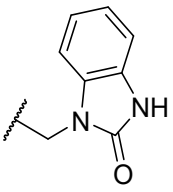
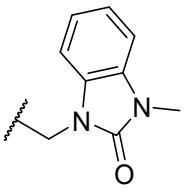
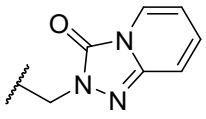
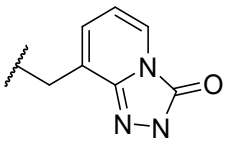
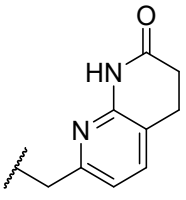
algunas formas de realización, R^2 es .

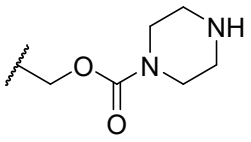
[0099] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

[0100] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está

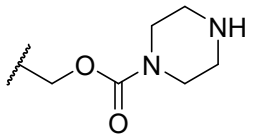
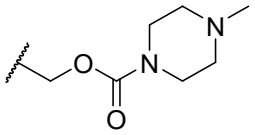
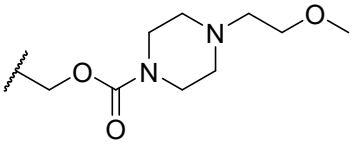
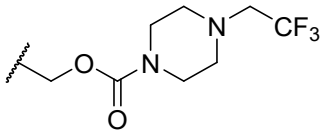
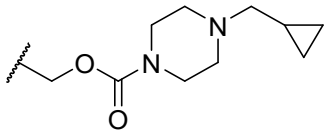
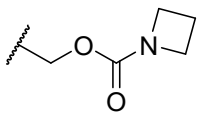
sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6} alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

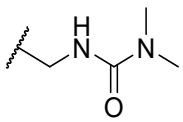
[0101] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es oxo, C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  .

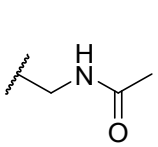
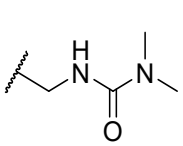
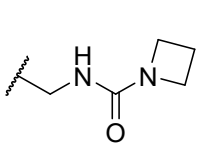
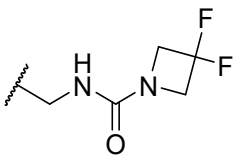

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

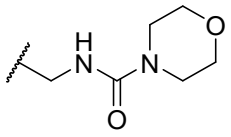
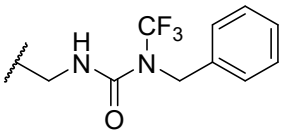
[0102] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0103] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), en donde el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros)

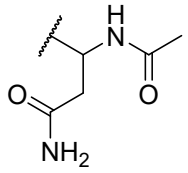
de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  y  .

[0104] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es $-C(O)-N(C_{1-6}alquilo)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0105] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d, $-C(O)-C_{1-6}$alquilo, $-C(O)-N(C_{1-6}alquilo)_2$ o -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,


y

.

[0106] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es etilo, en donde el etilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es $-C(O)-C_{1-6}$alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es


.

[0107] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, cada uno de X^1 y X^2 es independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, cada uno de X^1 y X^2 es H.

[0108] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, cada uno de X^3 y X^4 es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo de X^3 y X^4 está opcionalmente sustituido con uno o más halos.

[0109] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, X^5 es H, C_{1-4}alquilo, C_{1-3}alcoxi o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, X^5 es H. En algunas formas de realización, X^5 es isopropilo, n-butilo, iso-butilo o t-butilo.

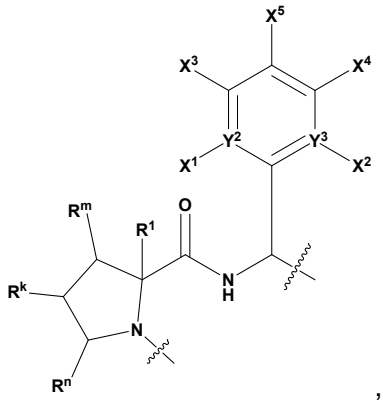
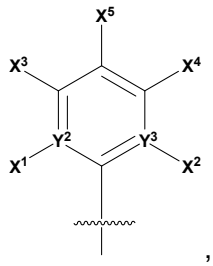
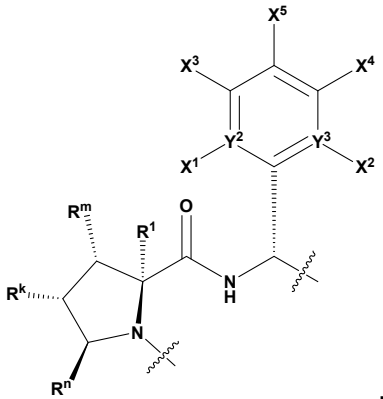
[0110] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), cada uno de X^1-X^5 es H, y Q^1 es un heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, cada uno de X^1-X^5 es H, y Q^1 es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o

más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, cada uno de X^1-X^5 es H, y Q^1 es un piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, cada uno de X^1-X^5 es H, y Q^1 es un piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-4}alquilo, -NH_2 o C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización de lo anterior, R^m es H y R^n es H. En algunas formas de realización de lo anterior, R^1 es H. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

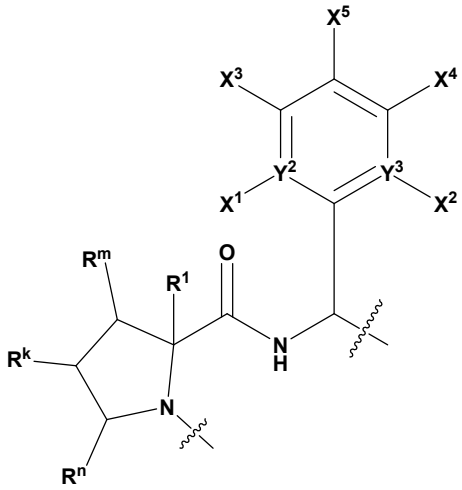
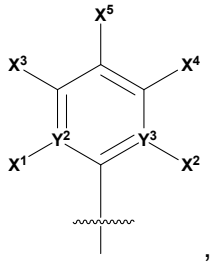
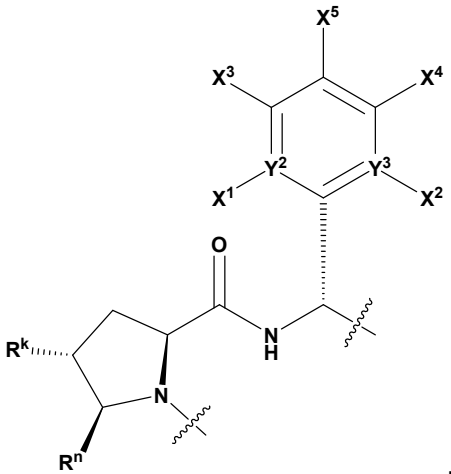
[0111] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), cada uno de X^1-X^5 es H, y Q^1 es fenilo sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6} alquenilo, -NH_2, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, cada uno de X^1-X^5 es H, y Q^1 es fenilo sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6} alquenilo, -NH_2, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-10 miembros), o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, cada uno de X^1-X^5 es H, y Q^1 es fenilo sustituido con uno o más de halo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4} alquenilo, -NH_2, -NH-C(O)-(C_{1-4}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-10 miembros) o C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{1-4}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0112] En algunas formas de realización de lo anterior, R^1 es H. En algunas formas de realización de lo anterior, R^m es H y R^n es H. En algunas formas de realización de lo anterior, R^k se toma junto con R^m o R^n y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o

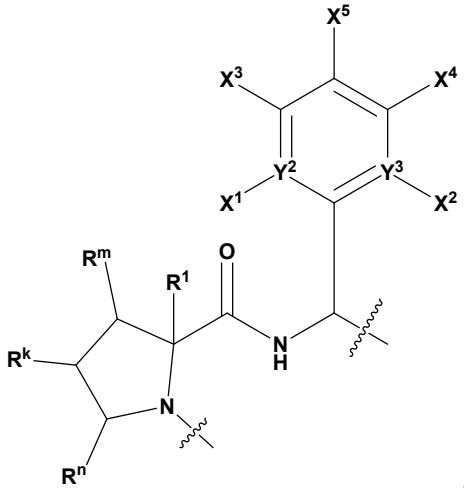
un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

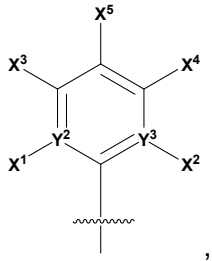
[0113] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I') o (I), o cualquier forma de realización o variación de este, tal como un compuesto de la Fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-C), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-E), (I-F), (I-G) o (I-H), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, la porción representada por  , con porciones que tienen átomos de carbono  , R^k, R^m, R^n y R^1, tiene una configuración estereoquímica de la fórmula  , en donde X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, Y^2, Y^3, R^1, R^k, R^m y R^n son como se definen en otra parte de la presente.

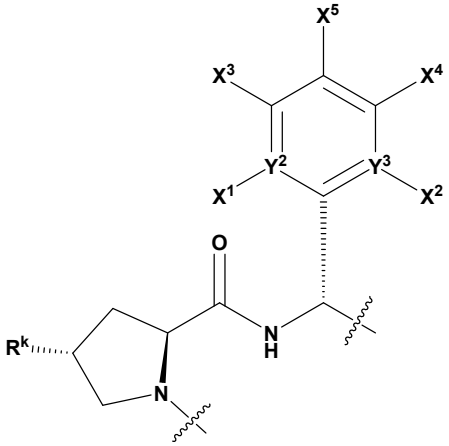
[0114] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I') o (I), o cualquier forma de realización o variación de este, tal como un compuesto de la Fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-C), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-E), (I-F), (I-G) o (I-H), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable

desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, la porción representada por  , con porciones que tienen átomos de carbono  , R^k, R^m, R^n y R^1, tiene una configuración estereoquímica de la fórmula  , en donde tanto R^1 como R^m son H, y X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, Y^2, Y^3, R^k y R^n son como se definen en otra parte de la presente.

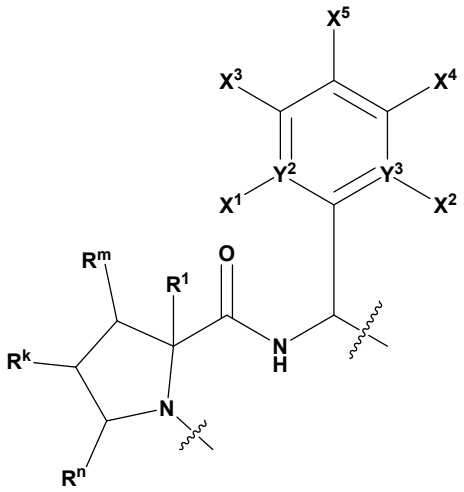
[0115] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I') o (I), o cualquier forma de realización o variación de este, tal como un compuesto de la Fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-C), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-E), (I-F), (I-G) o (I-H), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, la porción

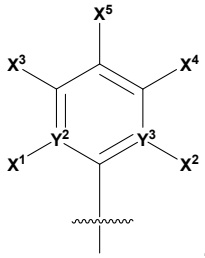
representada por  , con porciones que tienen

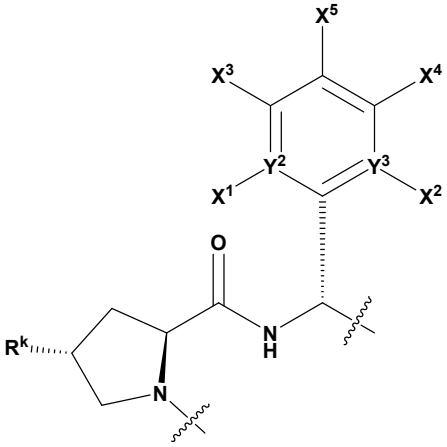
átomos de carbono  , R^k, R^m, R^n y R^1, tiene una configuración

estereoquímica de la fórmula  , en donde cada uno de R^1, R^m y R^n es H, y X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, Y^2, Y^3 y R^k son como se definen en otra parte de la presente.

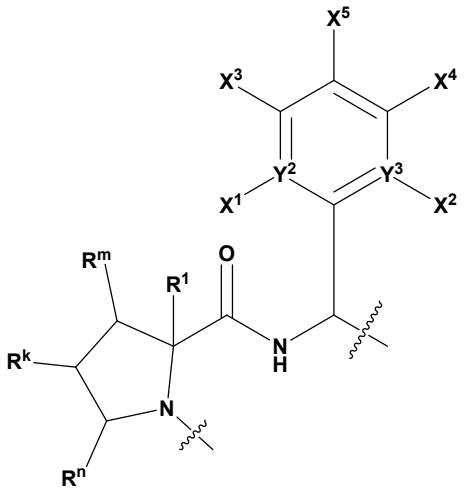
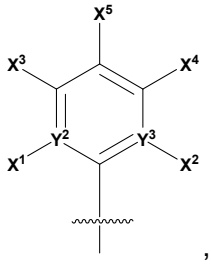
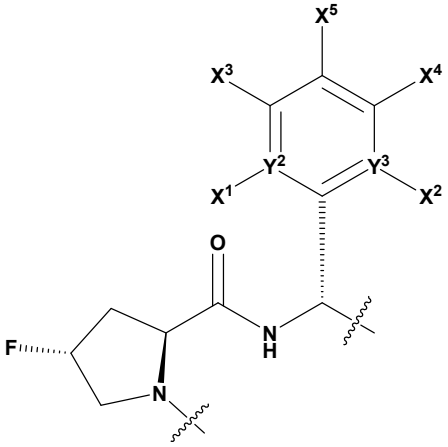
[0116] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I') o (I), o cualquier forma de realización o variación de este, tal como un compuesto de la Fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-C), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-E), (I-F), (I-G) o (I-H), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, la porción

representada por  con porciones que tienen átomos

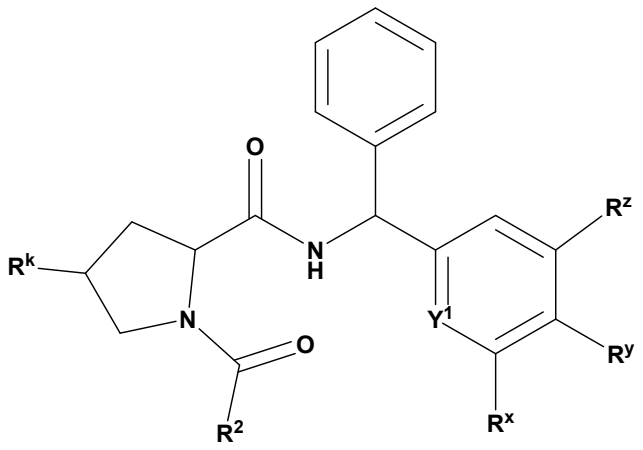
de carbono  , R^k, R^m, R^n y R^1, tiene una configuración estereoquímica de

la fórmula  , en donde cada uno de R^1, R^m y R^n es H, R^k es halo o H, y X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, Y^2 e Y^3 son como se definen en otra parte de la presente. En algunas formas de realización, la porción R^k es fluoro.

[0117] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I') o (I), o cualquier forma de realización o variación de este, tal como un compuesto de la Fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-C), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-E), (I-F), (I-G) o (I-H), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, la porción

representada por  con porciones que tienen átomos de carbono  , R^k, R^m, R^n y R^1, tiene una configuración estereoquímica de la fórmula  , en donde cada uno de R^1, R^m y R^n es H, R^k es fluoro, y X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, Y^2 e Y^3 son como se definen en otra parte de la presente. En algunas formas de realización, cada uno de Y^2 e Y^3 es C. En algunas formas de realización, uno de Y^2 e Y^3 es C y el otro de Y^2 e Y^3 es N.

[0118] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-A):



(I-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1 es CH o N; R^x y R^z son independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo o $-NH_2$, en donde, cuando Y^1 es CH, el C_{1-6}alquilo de R^x o R^z puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas variaciones, R^2, R^k, R^x, R^y y R^z de la Fórmula (I-A1) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde Y^1 es CR^x o N; en donde, cuando el anillo que tiene R^x, R^y y R^z es fenilo, R^x, R^y y R^z son H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos; y en donde, cuando el anillo que tiene R^x, R^y y R^z es piridilo, cada uno de R^x, R^y y R^z es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo.

[0119] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^x y R^z son independientemente H, fluoro, cloro o metilo; y R^y es (i) isopropilo, (ii) isopropenilo o (iii) C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro o

metilo. En algunas formas de realización, R^x y R^z son independientemente H, fluoro, cloro o metilo; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro o metilo. En algunas formas de realización, R^x es H, fluoro, cloro o metilo; R^z es H; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro o metilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

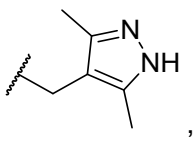
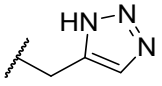
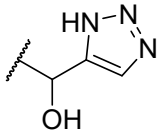
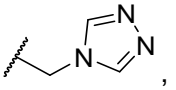
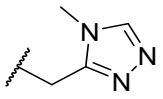
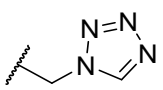
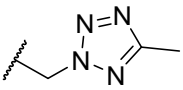
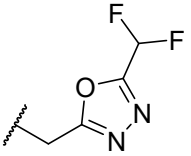
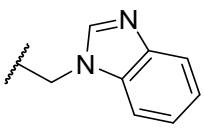
[0120] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^x es fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoros; R^y es (i) isopropilo, (ii) isopropenilo o (iii) C_{3-4}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo o (iv) butilo; y R^z es fluoro o metilo; siempre que al menos uno de R^x y R^z sea halo, CF_2 o CF_3.

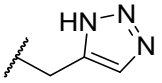
[0121] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o halo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o fluoro. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es fluoro. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

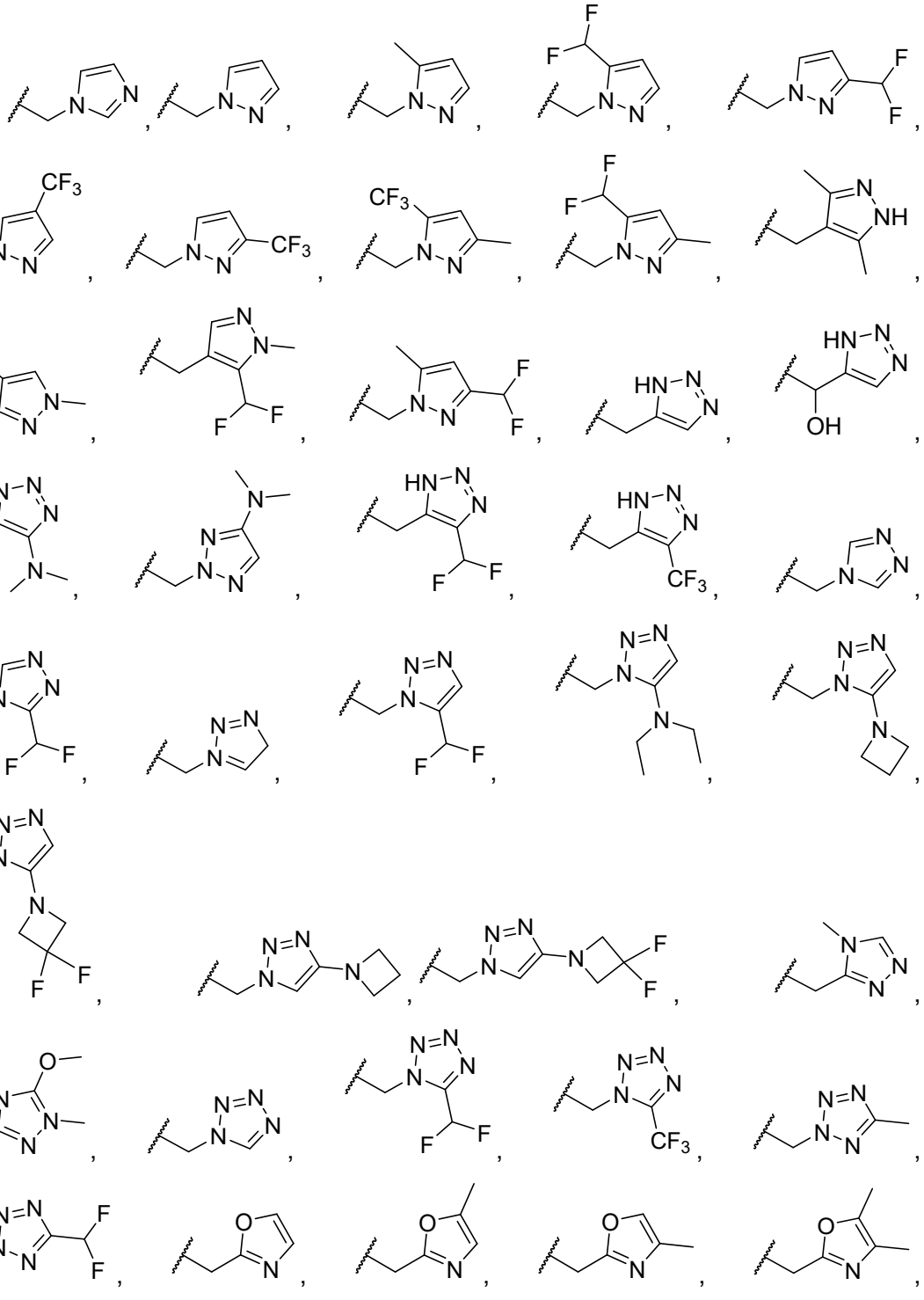
[0122] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas

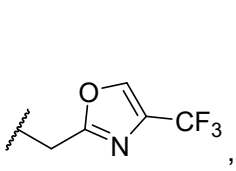
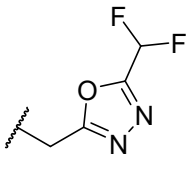
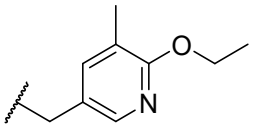
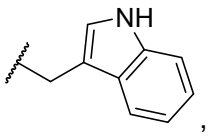
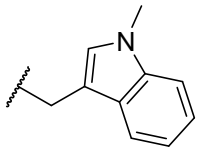
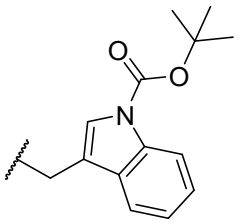
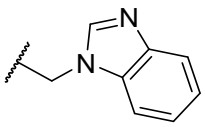
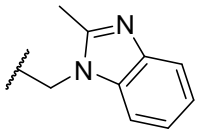
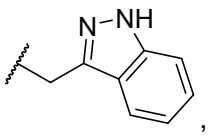
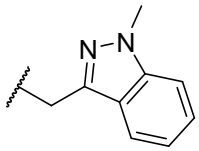
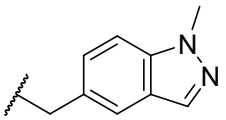
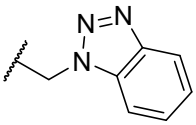
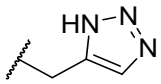
formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-N(C_{1-6}alquilo)_2$, $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo o $-NH-C(O)-C_{1-6}$alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

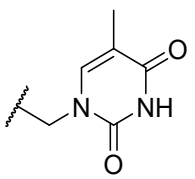
[0123] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es heteroarilo de 5-20 miembros o -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-N(C_{1-6}alquilo)_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-N(C_{1-6}alquilo)_2$, $-NH-C(O)-C_{1-6}$alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o $-C(O)-C_{1-6}$alcoxi. En algunas formas de realización, el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-N(C_{1-6}alquilo)_2$, $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo o $-NH-C(O)-C_{1-6}$alcoxi, y el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o $-C(O)-C_{1-6}$alcoxi.

[0124] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de

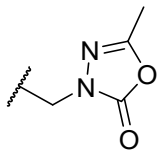
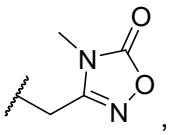
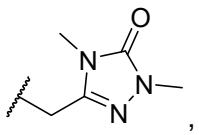
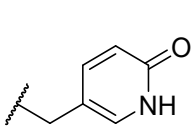
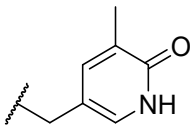
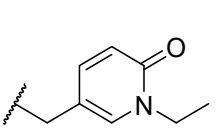
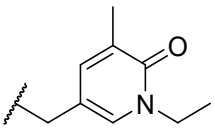
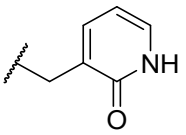
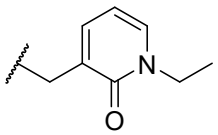
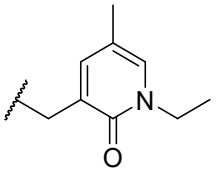
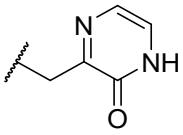
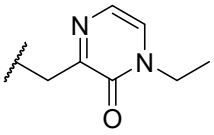
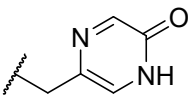
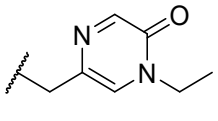
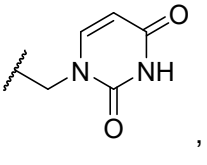
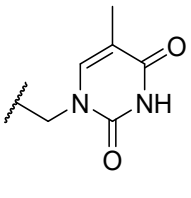
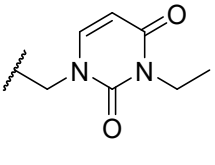
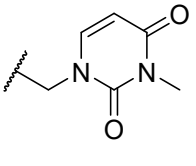
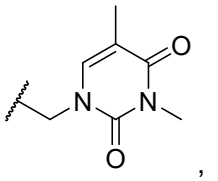
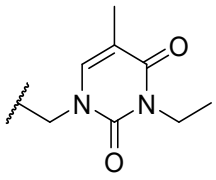
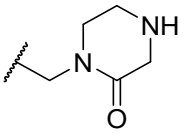
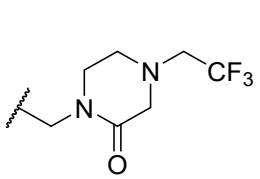
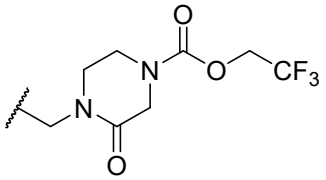
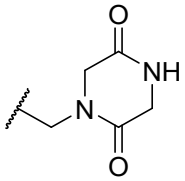
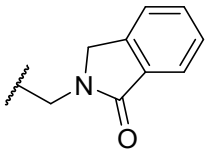
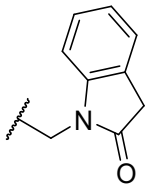
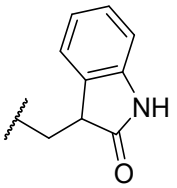
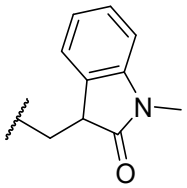
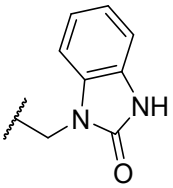
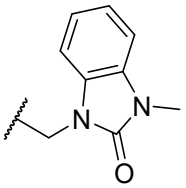
realización, R^2 es  .

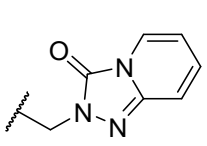
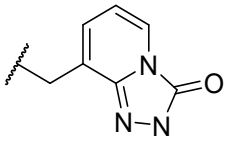
[0125] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  .

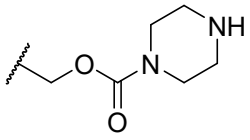












y  . En algunas formas de realización, R^2 es .

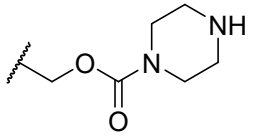
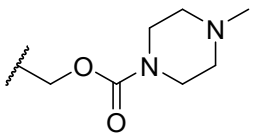
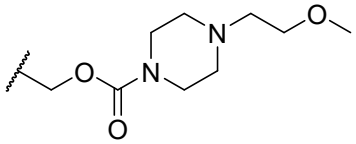
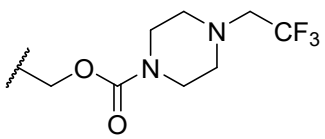
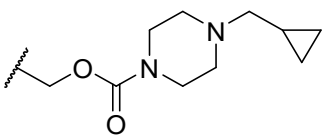
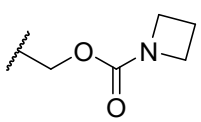
[0126] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de

cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

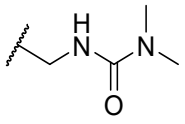
[0127] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es oxo, C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

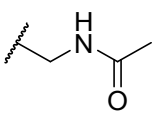
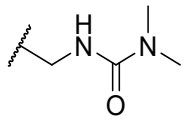
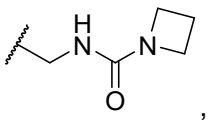
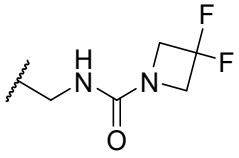
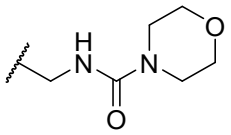
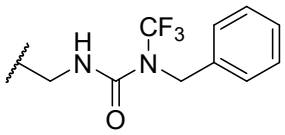
 y  .

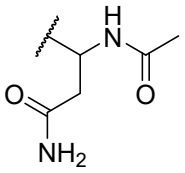
[0128] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0129] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), en donde el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  y  .

[0130] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es $-C(O)-N(C_{1-6}alquilo)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0131] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d, $-C(O)-C_{1-6}$alquilo, $-C(O)-N(C_{1-6}alquilo)_2$ o -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  y  .

[0132] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es etilo, en donde el etilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es $-C(O)-C_{1-6}$alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  .

[0133] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A), o

un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Y^1 es CH o N; R^x y R^z son independientemente H o halo; R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo; R^k es H o halo; y R^2 se selecciona de (i) a (iii):

(i) C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es

(a) -OH,

(b) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, C_{1-6}alcoxi o -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo,

(c) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c es halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -C(O)-C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{2-6}alquinilo, y

el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

(d) -N(R^c)(R^d), en donde R^c y R^d de N(Rc)(Rd) son, independientemente entre sí, H, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -CH_2-C(O)-NH_2, heterociclilo de 3-15 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-NH_2,

el -C(O)-C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

el heterociclilo de 3-15 miembros y el heteroarilo de 5-20 miembros de R^c o R^d están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más C_{1-6}alquilos,

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi o C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo, y

los C_{1-6}alquilos del -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$ de R^c o R^d están, independientemente entre sí, opcionalmente sustituidos con uno o más de halo o C_{6-20}arilo,

(e) -O-R^e, en donde R^e es C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros),

-C(O)-N-(C_{1-6}alquilo)$_2$ o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis, en donde el C_{1-6}alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más C_{2-6}alquinilos,

el C_{6-20}arilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo, o

(f) -C(O)-R^e, en donde R^e de -C(O)-R^e es -NH_2, -OH o heterociclilo de 3-15 miembros,

(ii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo o heteroarilo de 5-20 miembros,

(iii) heteroarilo de 5-20 miembros o -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s, en donde

R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y

el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi.

[0134] En algunas formas de realización de la Fórmula (I-A), Y^1 es CH o N; R^x y R^z son independientemente H o halo; R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo; R^k es H o halo; R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a; R^a es

(a) -OH,

(b) C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, C_{1-3}alcoxi o -NH-C(O)-C_{1-3}alquilo, o

(c) heterociclilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -C(O)-C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi.

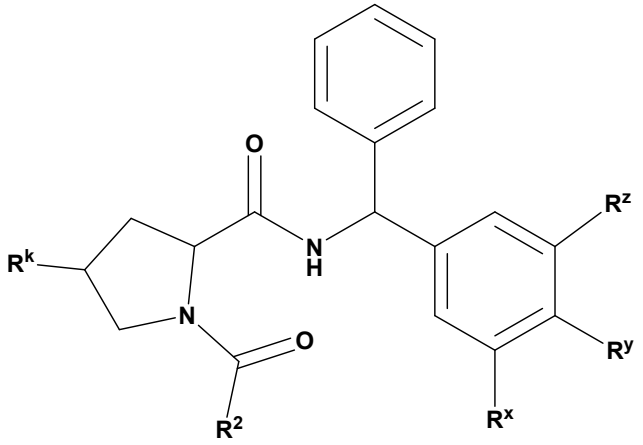
[0135] En algunas formas de realización de la Fórmula (I-A), Y^1 es CH o N; R^x y R^z son independientemente H o halo; R^y es C_{1-3}alquilo o C_{3-5}cicloalquilo; R^k es halo; R^2 es C_{1-4}alquilo sustituido con uno o más R^a; R^a es

(a) -OH,

(b) C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, C_{1-3}alcoxi o -NH-C(O)-C_{1-3}alquilo, o

(c) C_{3-8}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alcoxi, -C(O)-C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi.

[0136] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde el compuesto es de la Fórmula (I-A1):



(I-A1),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^x y R^z son independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo o -NH_2, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos. En algunas formas de realización, R^x es H, halo o C_{1-6}alquilo; R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii) C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo; y R^z es H, halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^z es H. En algunas formas de realización, al menos uno de R^x y R^z es halo. En algunas variaciones, R^2, R^k, R^x, R^y y R^z de la Fórmula (I-A1) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde R^x, R^y y R^z son independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, -NH_2, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos. En algunas formas de realización, R^x es H, halo

o C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halos; R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii) C_{2-6}alquenilo, (iii) C_{3-10}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo o (iv) butilo; y R^z es H, halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^z es H. En algunas formas de realización, al menos uno de R^x y R^z es halo o C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halos.

[0137] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^x es fluoro o metilo; R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo; y R^z es fluoro o metilo; siempre que al menos uno de R^x y R^z sea halo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

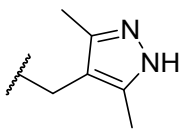
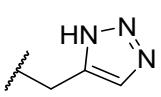
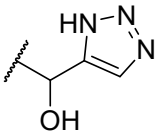
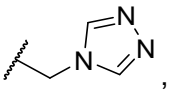
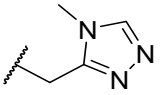
[0138] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^x es fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoros; R^y es (i) isopropilo, (ii) C_{3-4}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo o (iii) butilo; y R^z es fluoro o metilo; siempre que al menos uno de R^x y R^z sea halo, CF_2 o CF_3.

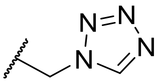
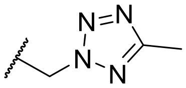
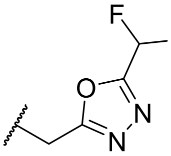
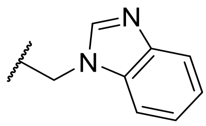
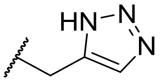
[0139] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o halo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o fluoro. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es fluoro. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

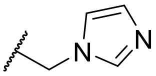
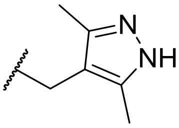
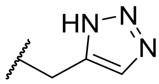
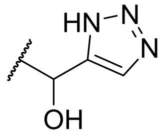
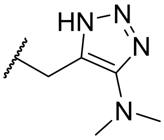
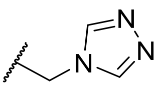
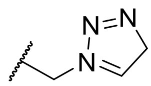
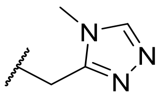
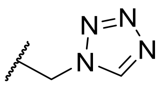
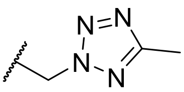
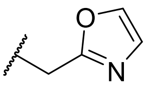
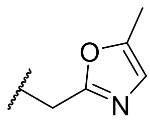
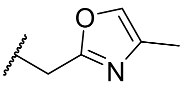
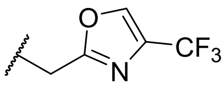
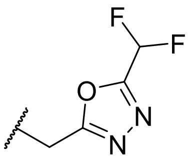
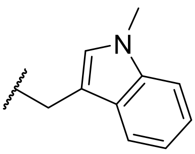
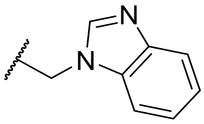
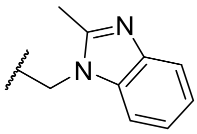
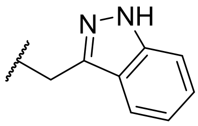
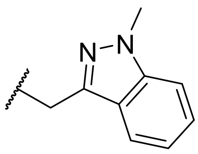
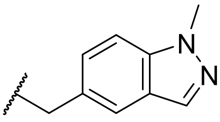
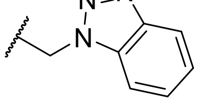
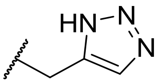
[0140] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de

realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, -$NH(C_{1-6}$alquilo), -$N(C_{1-6}$alquilo$)_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

[0141] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es heteroarilo de 5-20 miembros o -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, $-NH_2$, -$NH(C_{1-6}$alquilo), -$N(C_{1-6}$alquilo$)_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, -$NH(C_{1-6}$alquilo), -$N(C_{1-6}$alquilo$)_2$, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, -$NH(C_{1-6}$alquilo), -$N(C_{1-6}$alquilo$)_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi.

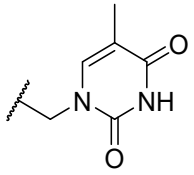
[0142] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  , 

 ,  ,  y  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

[0143] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I’), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en   ,  ,  ,   ,    ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

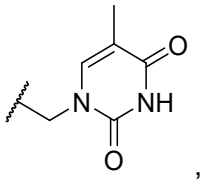
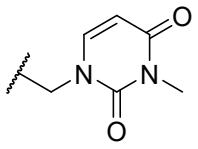
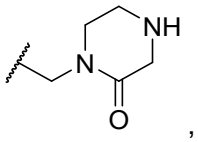
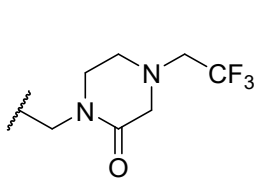
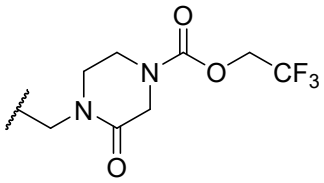
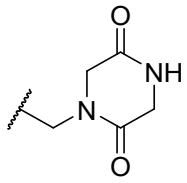
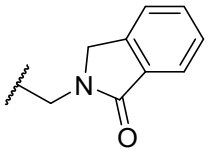
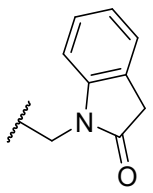
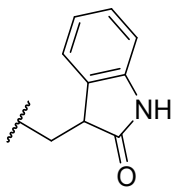
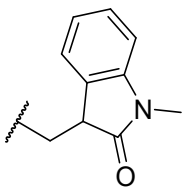
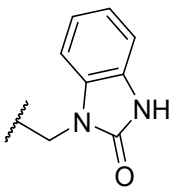
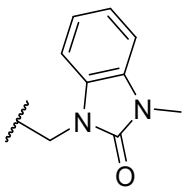
[0144] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente

sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es

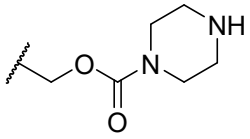


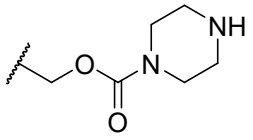
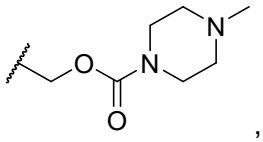
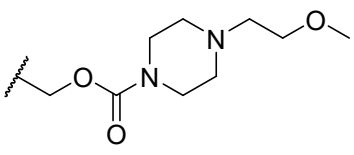
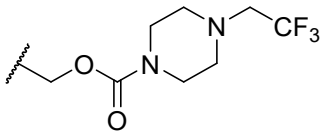
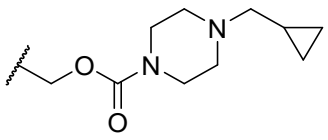
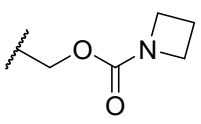
. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0145] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es oxo, C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos. En algunas formas de realización, R^2 es

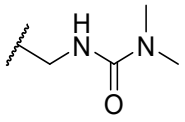

,

,

,



,

,

,

,

,

o

.

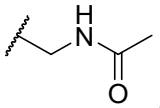
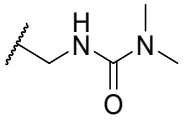
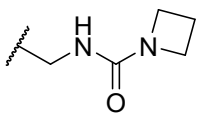
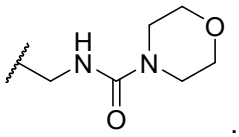
[0146] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o

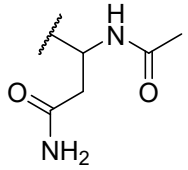
un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0147] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), en donde el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  ,  ,  ,  ,  o  .

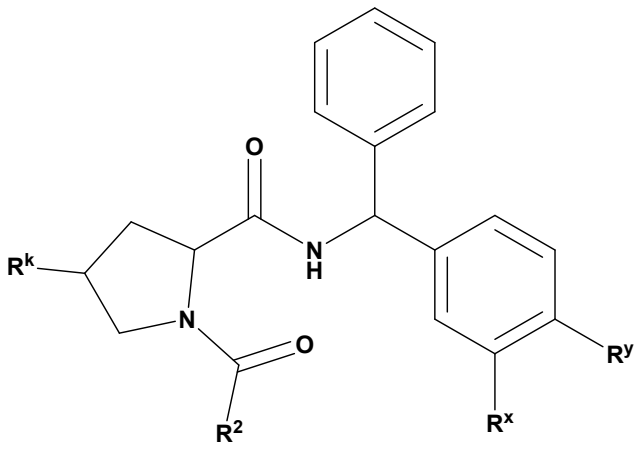
[0148] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas

de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0149] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d, -C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  ,  ,  o  .

[0150] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es etilo, en donde el etilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  .

[0151] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-A2):



(I-A2),

[000152] o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o $-NH_2$, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^x es H, halo o C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii) C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^x es H, halo o C_{1-6} alquilo; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii) C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas variaciones, R^2, R^k, R^x y R^y de la Fórmula (I-A2) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde cada uno de R^x y R^y es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos. En algunas formas de realización, R^x es H, halo o C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii) C_{3-10}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo o (iii) butilo.

[0153] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^x es H, fluoro, cloro o metilo; en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros; y R^y es (i) isopropilo, (ii) isopropenilo, (iii) sec-butilo, (iv) ter-butilo o (v) C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro o metilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

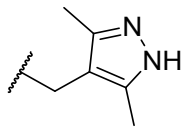
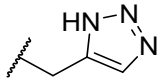
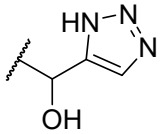
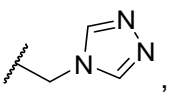
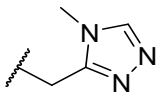
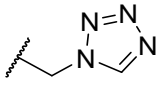
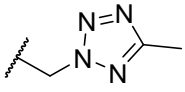
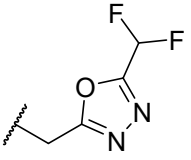
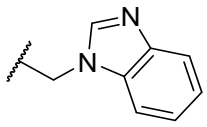
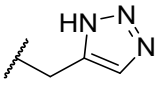
[0154] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^x es fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoros; y R^y es (i) isopropilo, (ii) C_{3-4}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo o (iii) butilo.

[0155] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o halo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o fluoro. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es fluoro. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

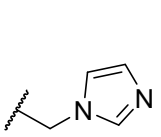
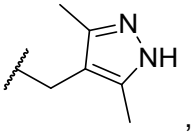
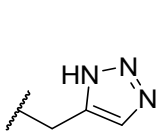
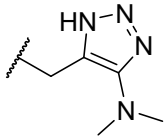
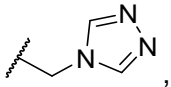
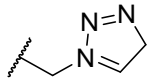
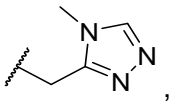
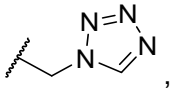
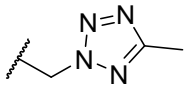
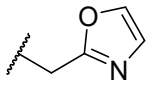
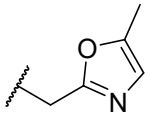
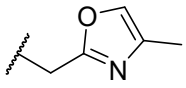
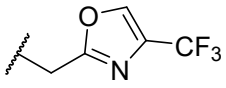
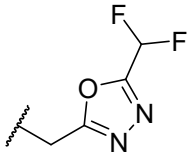
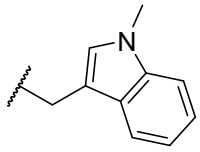
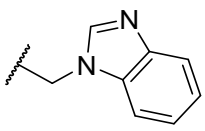
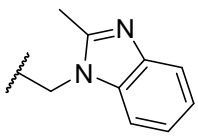
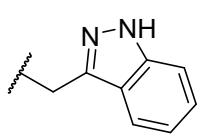
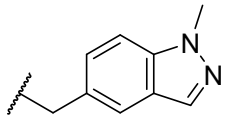
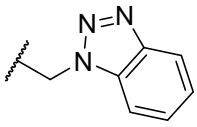
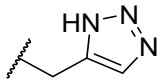
[0156] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas

formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-N(C_{1-6}alquilo)_2$, $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo o $-NH-C(O)-C_{1-6}$alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

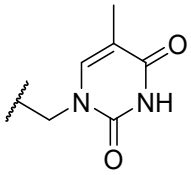
[0157] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es $-(C_{1-4}alquil)$(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-N(C_{1-6}alquilo)_2$, $-NH-C(O)-C_{1-6}$alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o $-C(O)-C_{1-6}$alcoxi. En algunas formas de realización, el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-N(C_{1-6}alquilo)_2$, $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo o $-NH-C(O)-C_{1-6}$alcoxi, y el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o $-C(O)-C_{1-6}$alcoxi.

[0158] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

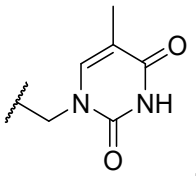
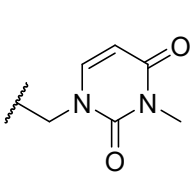
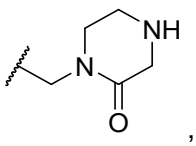
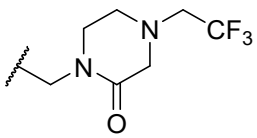
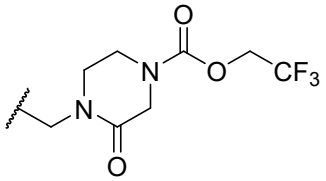
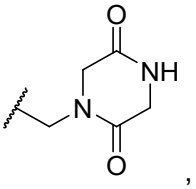
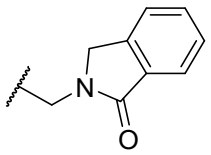
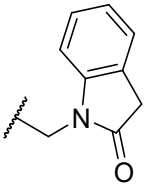
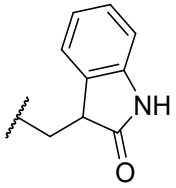
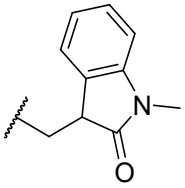
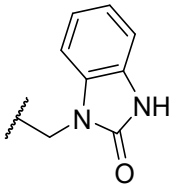
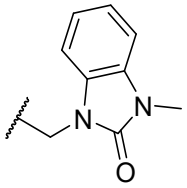
[0159] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de

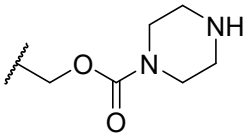
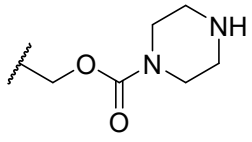
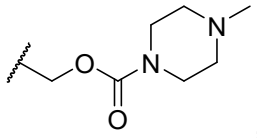
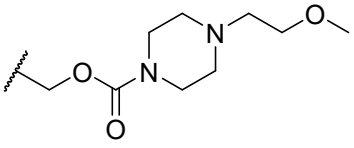
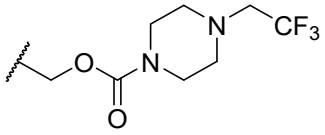
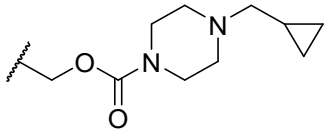
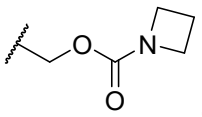
vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , ,  , y  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

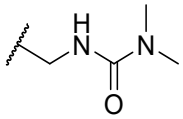
[0160] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es

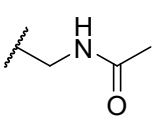
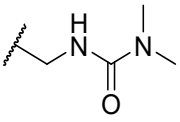
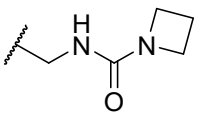
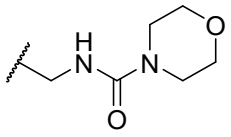


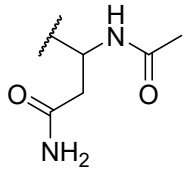
. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0161] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es oxo, C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o

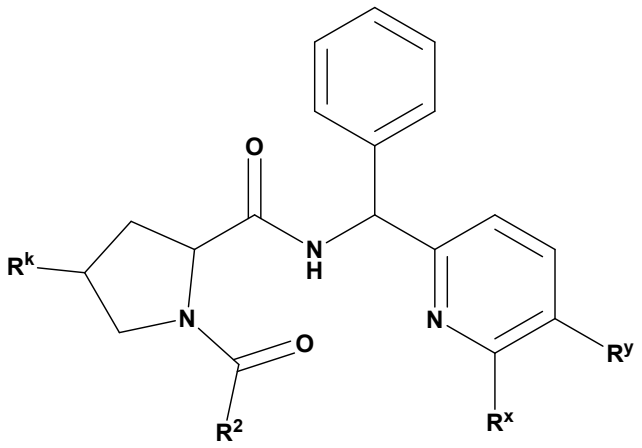
más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), en donde el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  y  .

[0162] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también se aplican a un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable

desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d, -C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  y  .

[0163] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es etilo, en donde el etilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  .

[0164] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-A3):


(I-A3),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o -NH_2, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^y

es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o -NH_2; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo o (ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas variaciones, R^2, R^k, R^x y R^y de la Fórmula (I-A3) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde cada uno de R^x y R^y es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o -NH_2; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo o (ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo.

[0165] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^x es H, fluoro o metilo; y R^y es (i) H, (ii) isopropilo, (iii) ter-butilo o (iv) C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro o metilo. En algunas formas de realización, R^x es H, fluoro o metilo; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro o metilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

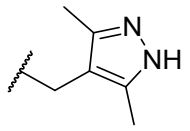
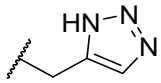
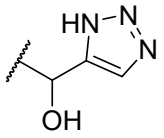
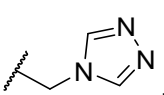
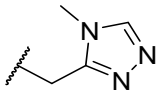
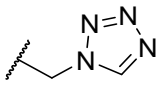
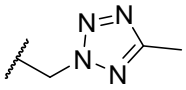
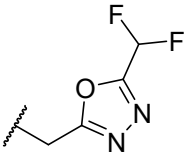
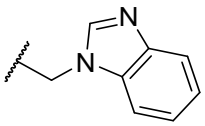
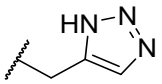
[0166] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o halo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o fluoro. En algunas formas de realización de un compuesto de la

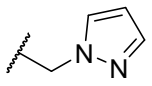
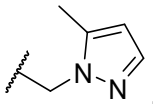
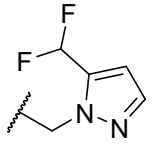
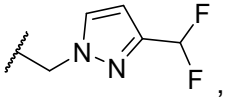
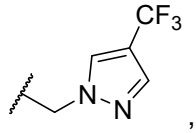
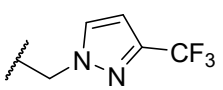
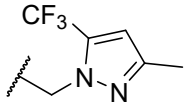
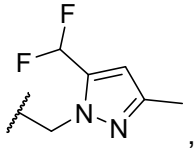
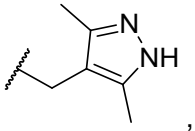
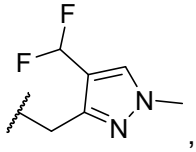
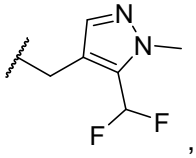
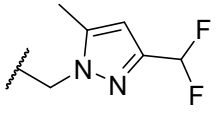
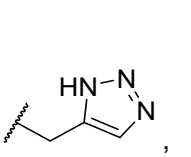
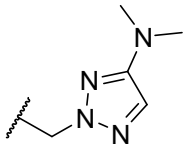
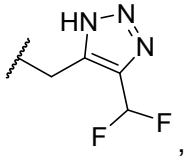
Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es fluoro. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

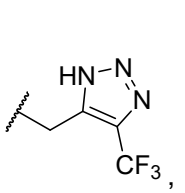
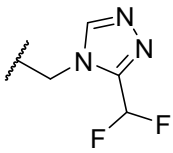
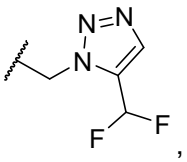
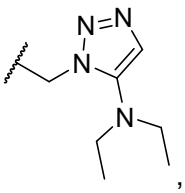
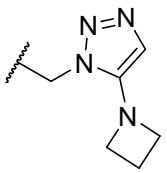
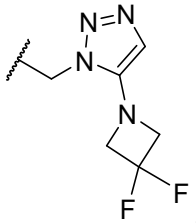
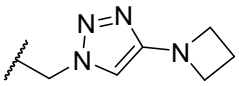
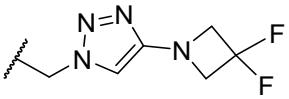
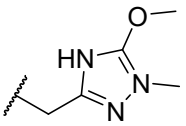
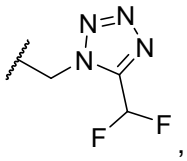
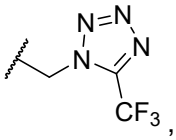
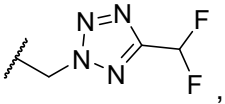
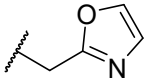
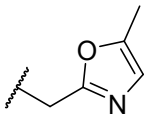
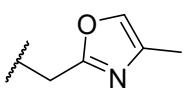
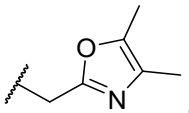
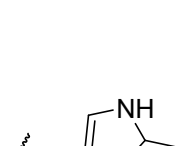
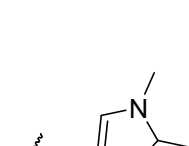
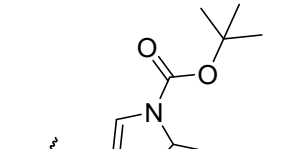
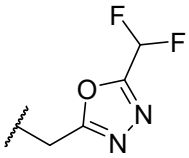
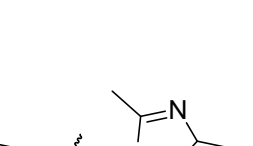
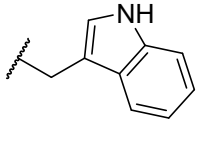
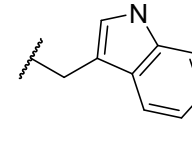
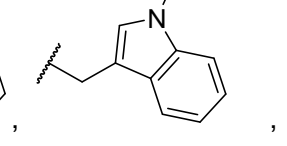
[0167] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, -$NH(C_{1-6}$alquilo), -$N(C_{1-6}$alquilo$)_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0168] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, -$NH(C_{1-6}$alquilo), -$N(C_{1-6}$alquilo$)_2$, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-}

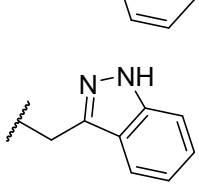
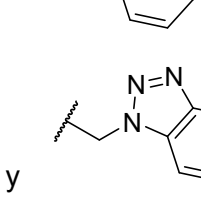
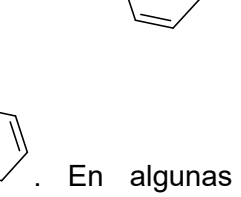
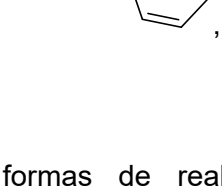
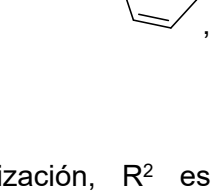
$_{10}$cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi.

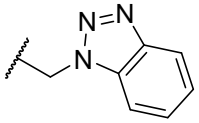
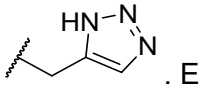
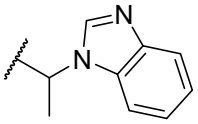
[0169] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0170] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

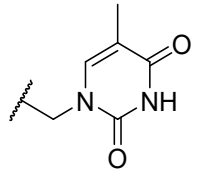
,

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas formas de realización, R^2 es

. En algunas formas de realización, R^2 es

.

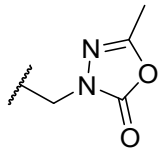
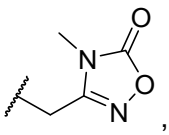
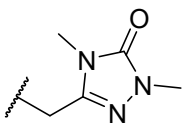
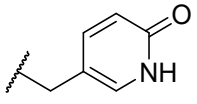
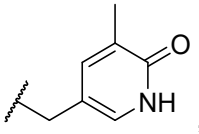
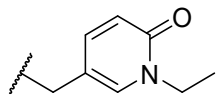
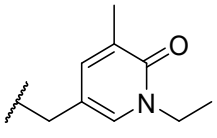
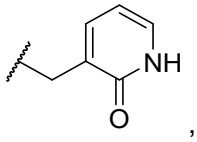
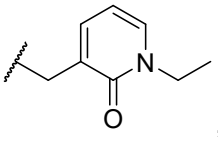
[0171] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente

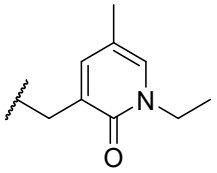
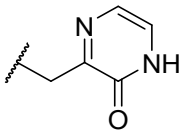
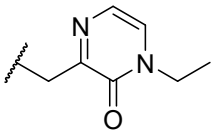
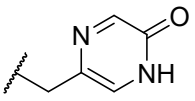
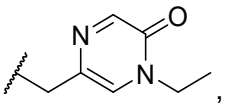
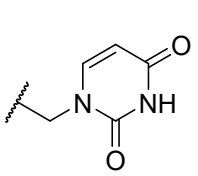
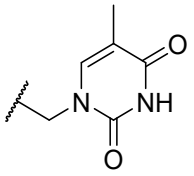
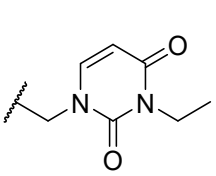
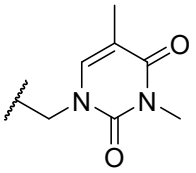
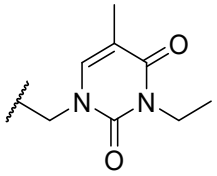
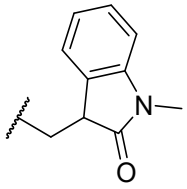
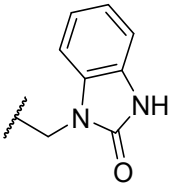
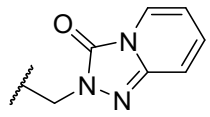
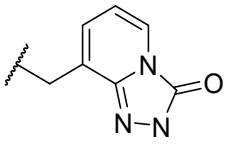
sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es

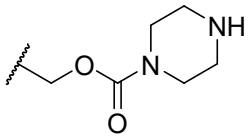


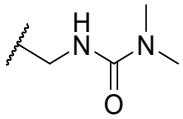
. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

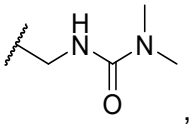
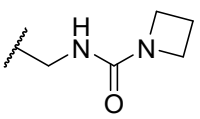
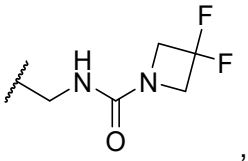
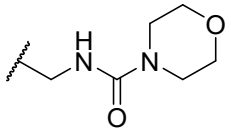
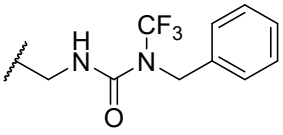
[0172] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es oxo, C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos. En algunas formas de realización, R^2 es

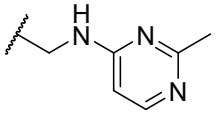

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

.

[0173] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$. En algunas

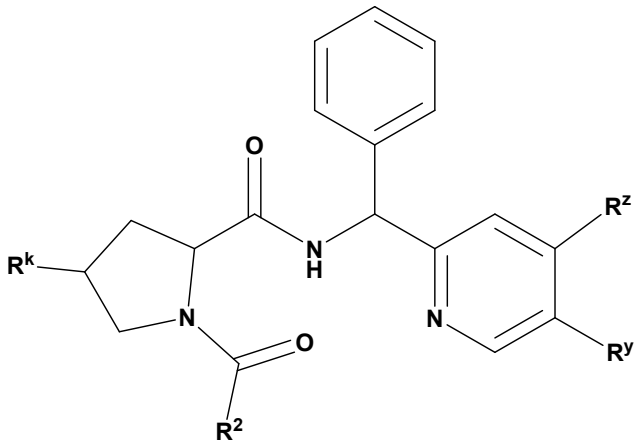
formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0174] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d, $-C(O)-C_{1-6}$alquilo, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$ o -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), en donde el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-C(O)-C_{1-6}$alcoxi o C_{1-6}alquilo, y el C_{1-6}alquilo del $-C(O)-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$ de R^c o R^d están, independientemente entre sí, opcionalmente sustituidos con uno o más de halo o C_{6-20}arilo. En algunas formas de realización, R^2 es  ,  ,  ,  o  .

[0175] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-A3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^c o R^d están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más C_{1-6}alquilos. En algunas formas de realización, R^2 es  .

[0176] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los

anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-A4):



(I-A4),

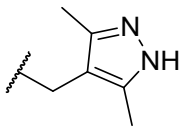
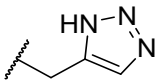
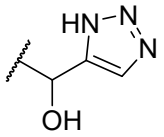
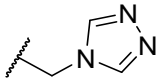
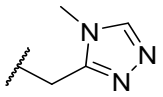
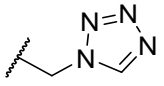
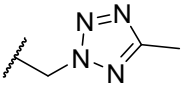
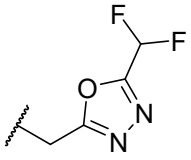
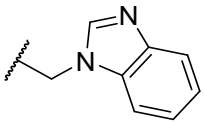
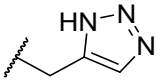
o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o -NH_2 y R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^z es H, halo o C_{1-6} alquilo; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^z es H o C_{1-6} alquilo; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^z es H o metilo; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas variaciones, R^2, R^k, R^y y R^z de la Fórmula (I-A4) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde cada uno de R^y y R^z es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^z es H, halo o C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^z está opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo o (ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los

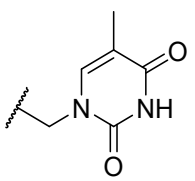
anteriores, R^z es H o metilo, en donde R^z está opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo.

[0177] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o halo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o fluoro. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es fluoro. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

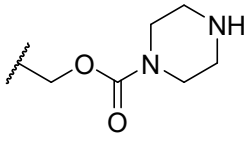
[0178] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$, -NH-C(O)$C_{1-6}$alquilo o -NH-C(O)-$C_{1-6}$alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

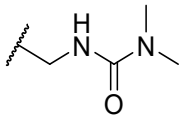
[0179] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

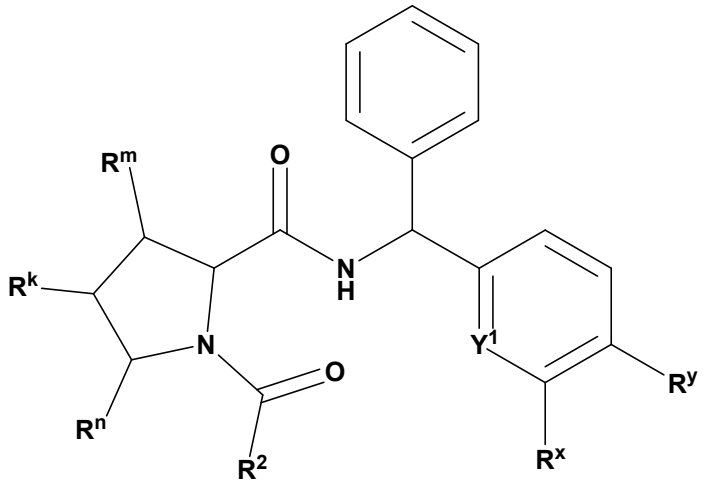
[0180] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de

cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0181] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0182] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0183] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-B):



(I-B),

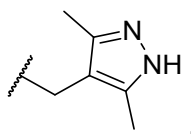
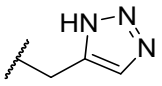
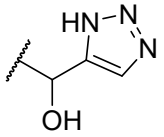
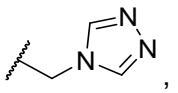
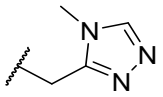
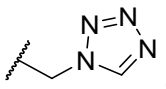
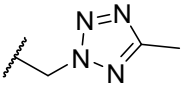
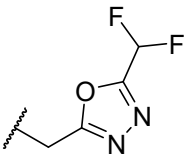
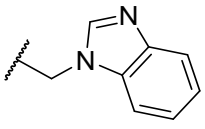
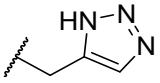
[0184] o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1 es CH o N; R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o $-NH_2$, en donde, cuando Y^1 es CH, el C_{1-6}alquilo de R^x puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halos; R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo; y R^k se toma junto con R^m o R^n, y los átomos a los que están unidos, para formar ciclopropilo. En algunas variaciones, Y^1, R^2, R^k, R^m, R^n, R^x, R^y y R^z de la Fórmula (I-B) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde Y^1 es CR^x o N; en donde, cuando el anillo que tiene R^x y R^y es fenilo, cada uno de R^x y R^y es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos; y en donde, cuando el anillo que tiene R^x y R^y es piridilo, cada uno de R^x y R^y es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo.

[0185] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, Y^1 es CH o N; R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o

NH_2, en donde, cuando Y^1 es CH, el C_{1-6}alquilo de R^x puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H o halo; R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo; y R^k se toma junto con R^m o R^n, y los átomos a los que están unidos, para formar ciclopropilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H o fluoro; R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo; y R^k se toma junto con R^m o R^n, y los átomos a los que están unidos, para formar ciclopropilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H o fluoro; R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo; y R^k se toma junto con R^m y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H o fluoro; R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo; y R^k se toma junto con R^n y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH; R^x es H o fluoro; R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo; y R^k se toma junto con R^n o R^n y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo. En algunas formas de realización, Y^1 es N; R^x es H o fluoro; R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo; y R^k se toma junto con R^n o R^n y los átomos a los que están unidos para formar ciclopropilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

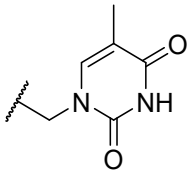
[0186] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, -

NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0187] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

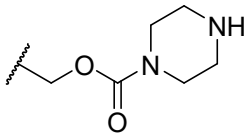
[0188] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8

miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es



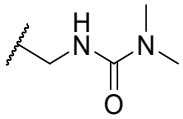
. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0189] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es

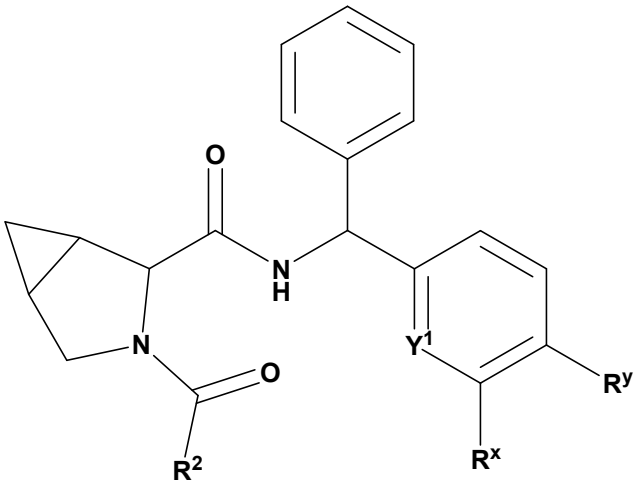


. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0190] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$. En algunas

formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0191] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-B1):



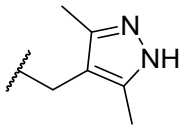
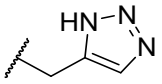
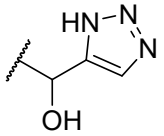
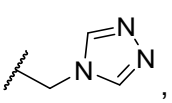
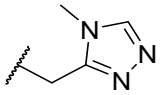
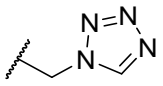
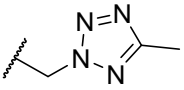
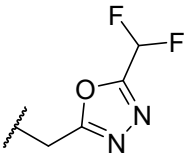
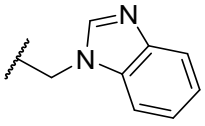
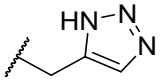
(I-B1),

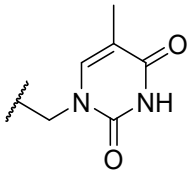
o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1 es CH o N; R^x es H o halo; y R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es N; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas variaciones, Y^1, R^2, R^x y R^y de la Fórmula (I-B1) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde Y^1 es CR^x o N; en donde, cuando el anillo que tiene R^x y R^y es fenilo, cada uno de R^x y R^y es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de

halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos; y en donde, cuando el anillo que tiene R^x y R^y es piridilo, cada uno de R^x y R^y es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es N; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo.

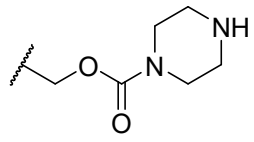
[0192] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

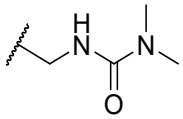
[0193] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B1), o

un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0194] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero

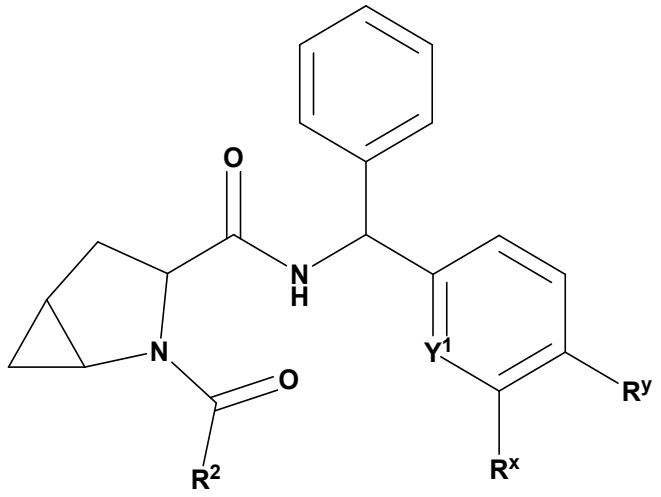
o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0195] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0196] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0197] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los

anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-B2):

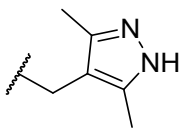
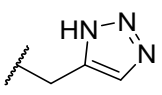
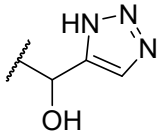
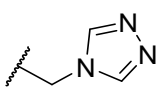
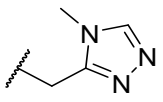
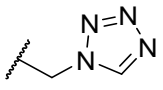
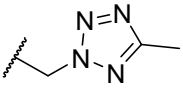
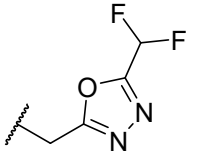
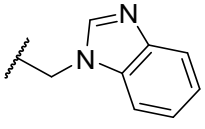


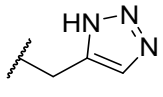
(I-B2),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1 es CH o N; R^x es H o halo; y R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es N; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas variaciones, Y^1, R^2, R^x y R^y de la Fórmula (I-B2) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde Y^1 es CR^x o N; en donde, cuando el anillo que tiene R^x y R^y es fenilo, cada uno de R^x y R^y es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos; y en donde, cuando el anillo que tiene R^x y R^y es piridilo, cada uno de R^x y R^y es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1

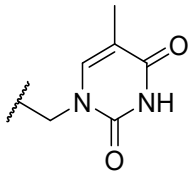
es N; R^x es H o fluoro; y R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo.

[0198] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$, $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo o $-NH-C(O)-C_{1-6}$alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0199] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de

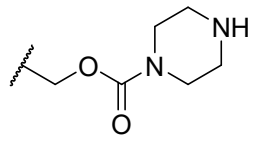
realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

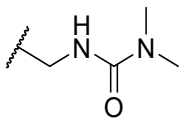
[0200] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es



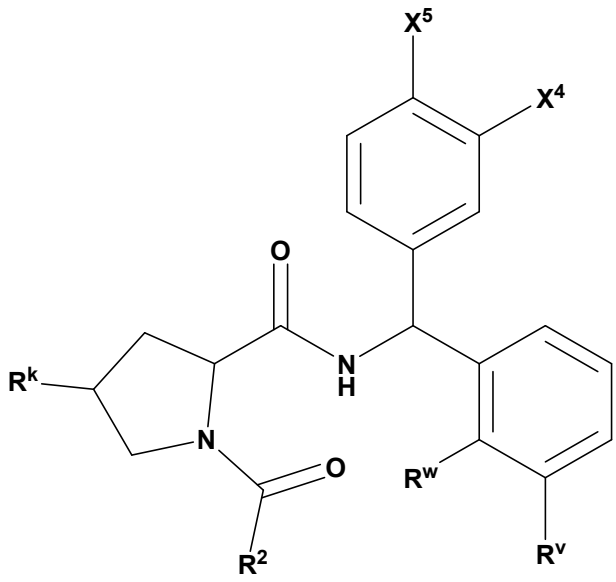
. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0201] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -

C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0202] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es $-C(O)-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0203] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-C):

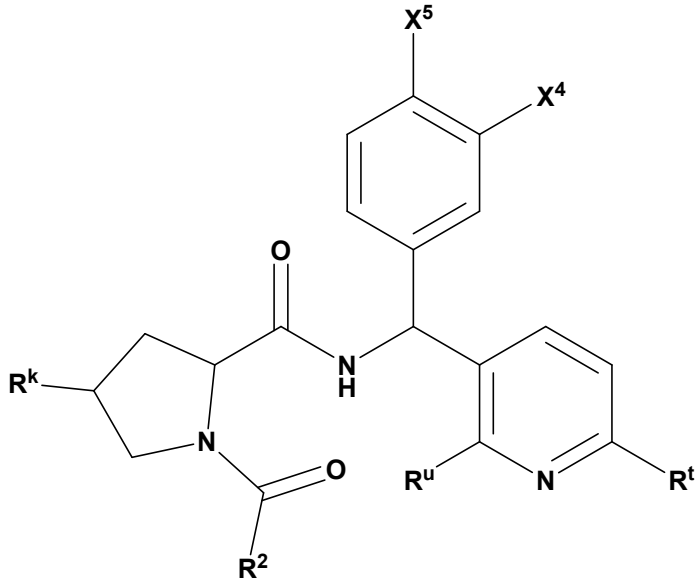


(I-C),

en donde X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo; X^4 es H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros; R^v es $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo) o -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros); y R^w es H, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo) o -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, X^5 es H o C_{1-6}alquilo; X^4 es H; R^v es $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo) o -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros); y R^w es H, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo) o -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^w es H y R^v es -NH-C(O)C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^w es H y R^v es $-NH-C(O)CH_3$. En algunas variaciones, R^2, R^k, R^w, R^v, X^4 y X^5 de la Fórmula (I-C) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo; X^4 es H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros; R^v es $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo) o -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros); y R^w es H, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo) o -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, X^5 es H o C_{1-6}alquilo; X^4 es H; R^v es $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo) o -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros); y R^w es H, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo) o -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^w es H y R^v es -NH-C(O)C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^w es H y R^v es $-NH-C(O)CH_3$.

[0204] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es

un compuesto de la Fórmula (I-D):



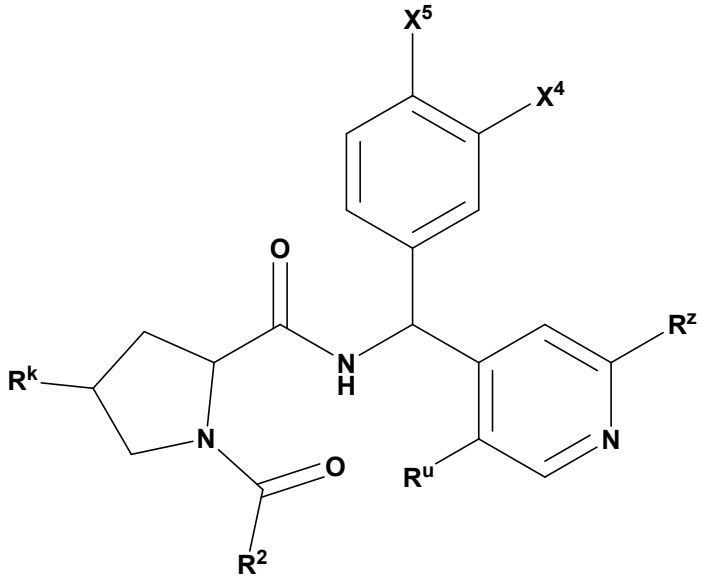
(I-D),

en donde X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo; X^4 es H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros; y R^t y R^u son independientemente H, C_{1-6}alcoxi o $-NH_2$. En algunas formas de realización, X^5 es C_{1-6}alquilo; X^4 es H, halo o C_{1-6}alquilo; y R^t y R^u son independientemente H o $-NH_2$. En algunas formas de realización, al menos uno de R^t y R^u es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^t es H y R^u es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^t es $-NH_2$ y R^u es H. En algunas variaciones, R^2, R^k, R^t, R^u, X^4 y X^5 de la Fórmula (I-D) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo; X^4 es H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros; y R^t y R^u son independientemente H, C_{1-6}alcoxi o $-NH_2$. En algunas formas de realización, X^5 es C_{1-6}alquilo; X^4 es H, halo o C_{1-6}alquilo; y R^t y R^u son independientemente H o $-NH_2$. En algunas formas de realización, al menos uno de R^t y R^u es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^t es H y R^u es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^t es $-NH_2$ y R^u es H.

[0205] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-C) o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o halo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-C) o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o fluoro. En algunas formas de realización de un

compuesto de la Fórmula (I-C) o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es fluoro. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

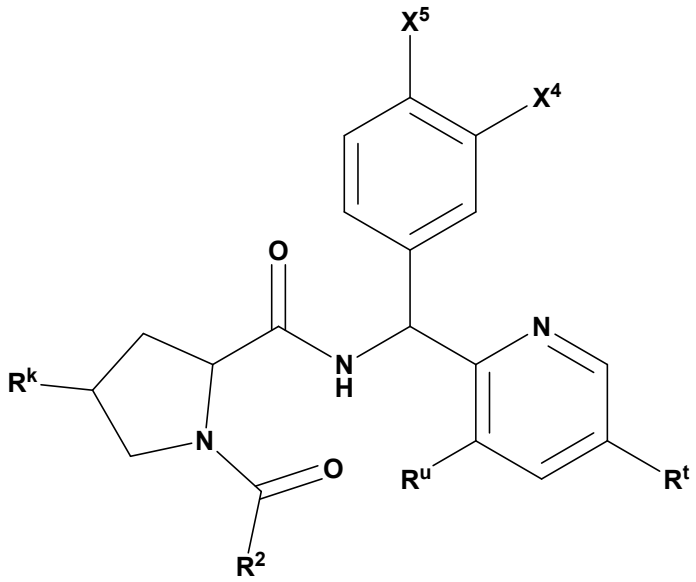
[0206] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-D1):



(I-D1),

en donde X^5 es H, $C_{1\text{-}6}$alquilo, $C_{1\text{-}6}$alcoxi o $C_{3\text{-}10}$cicloalquilo; X^4 es H, halo, $C_{1\text{-}6}$alquilo, $C_{1\text{-}6}$alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros; y R^t y R^u son independientemente H, $C_{1\text{-}6}$alcoxi o $-NH_2$. En algunas formas de realización, X^5 es $C_{1\text{-}6}$alquilo; X^4 es H, halo o $C_{1\text{-}6}$alquilo; y R^u y R^z son independientemente H, halo o $-NH_2$. En algunas formas de realización, al menos uno de R^u y R^z es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^u es H y R^z es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^u es $-NH_2$ y R^z es H. En algunas formas de realización, al menos uno de R^u y R^z es halo. En algunas formas de realización, R^u es H y R^z es fluoro. En algunas formas de realización, R^u es fluoro y R^z es H.

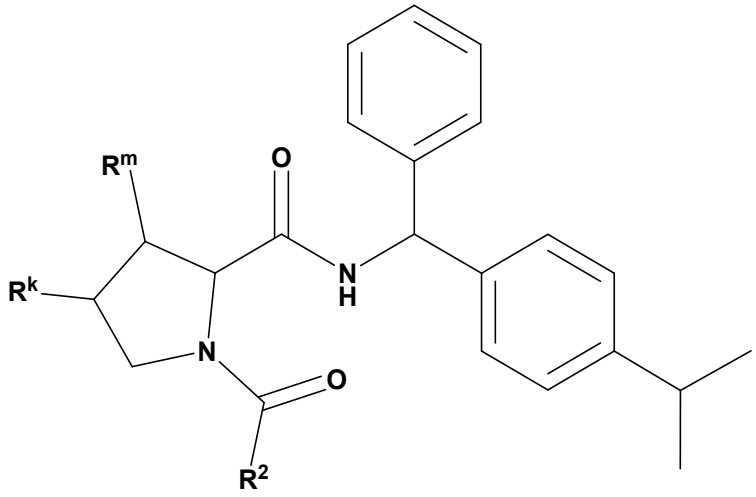
[0207] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-D2):



(I-D2),

en donde X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo; X^4 es H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros; en donde el C_{1-6}alquilo de X^4 está opcionalmente sustituido con uno o más halos; y R^t y R^u son independientemente H, C_{1-6}alcoxi o $-NH_2$. En algunas formas de realización, X^5 es C_{1-6}alquilo; X^4 es H, halo o C_{1-6}alquilo; y R^u y R^z son independientemente H, halo o $-NH_2$. En algunas formas de realización, al menos uno de R^u y R^z es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^u es H y R^z es $-NH_2$. En algunas formas de realización, R^u es $-NH_2$ y R^z es H. En algunas formas de realización, al menos uno de R^u y R^z es halo. En algunas formas de realización, R^u es H y R^z es fluoro. En algunas formas de realización, R^u es fluoro y R^z es H.

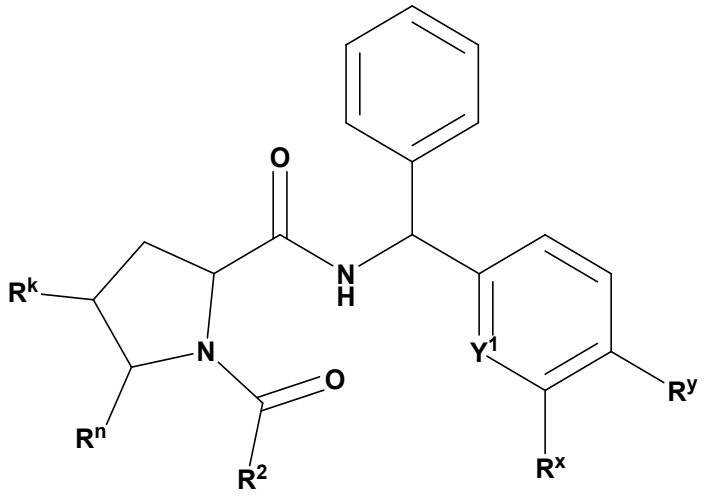
[0208] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-E):



(I-E),

en donde R^k y R^m son independientemente H, OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo. En algunas formas de realización, R^k es H y R^m es H, OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo. En algunas formas de realización, R^k es H y R^m es OH. En algunas formas de realización, R^k es H, OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo, y R^m es H. En algunas formas de realización, R^k es OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo, y R^m es H. En algunas formas de realización, R^k es OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)CH_3$, y R^m es H. En algunas variaciones, R^2, R^k y R^m de la Fórmula (I-E) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde R^k y R^m son independientemente H, OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo. En algunas formas de realización, R^k es H y R^m es H, OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo. En algunas formas de realización, R^k es H y R^m es OH. En algunas formas de realización, R^k es H, OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo, y R^m es H. En algunas formas de realización, R^k es OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo, y R^m es H. En algunas formas de realización, R^k es OH, $-NH_2$ o $-NH-C(O)CH_3$, y R^m es H.

[0209] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-F):



(I-F),

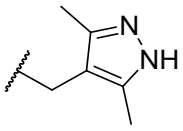
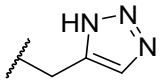
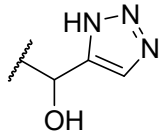
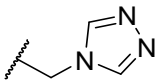
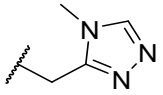
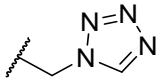
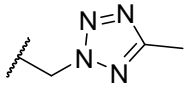
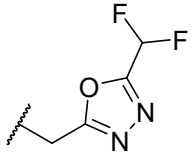
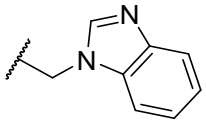
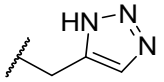
en donde Y^1 es CH o N; R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o $-NH_2$, en donde, cuando Y^1 es CH, el C_{1-6}alquilo de R^x puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halos; R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo; R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo; y R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H, halo o C_{1-6}alquilo; R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo; R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo; y R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas variaciones, R^2, R^k, R^x, R^y y R^z de la Fórmula (I-F) son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este, en donde Y^1 es CH o N; R^x es H, halo, C_{1-6}alquilo o $-NH_2$, en donde, cuando Y^1 es CH, el C_{1-6}alquilo de R^x puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halos; R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo; R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo; y R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es CH o N; R^x es H, halo o C_{1-6}alquilo; R^y es (i) C_{1-6}alquilo o (ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo; R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo; y R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo.

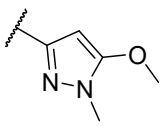
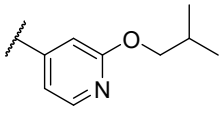
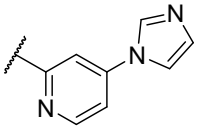
[0210] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-F), Y^1 es CH o N; R^x es H, halo o C_{1-6}alquilo; R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii), C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo; R^k es H o halo; y R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En

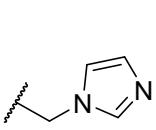
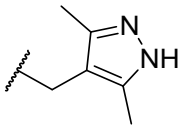
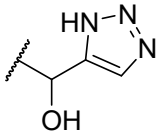
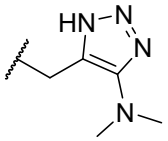
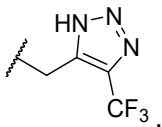
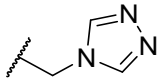
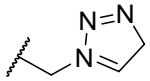
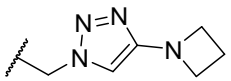
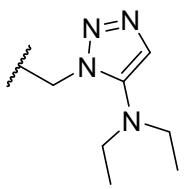
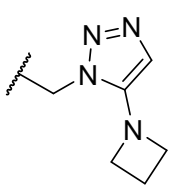
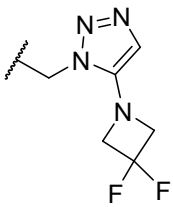
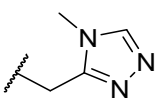
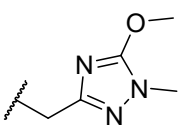
algunas formas de realización, Y^1 es N o CH, R^x es H o halo, R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo, R^k es H o halo, y R^n es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es N o CH, R^x es H o fluoro, R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo, R^k es H o fluoro, y R^n es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es N o CH, R^x es H o fluoro, R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo, R^k es H o fluoro, y R^n es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es N o CH, R^x es H o fluoro, R^y es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo, R^k es H, y R^n es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, Y^1 es N o CH, R^x es H o fluoro, R^y es C_{1-3}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo, R^k es H, y R^n es C_{1-3}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

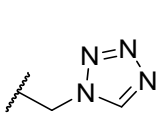
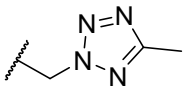
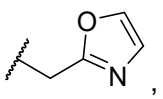
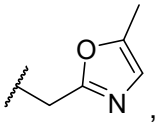
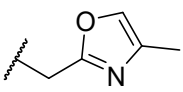
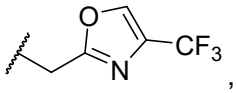
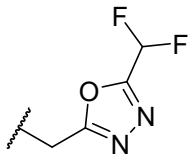
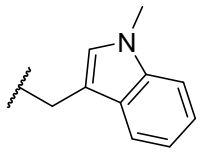
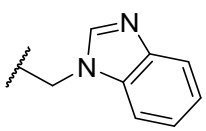
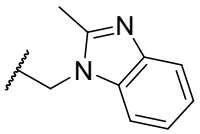
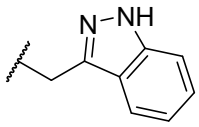
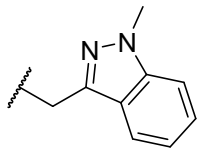
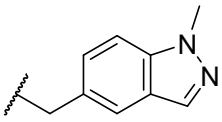
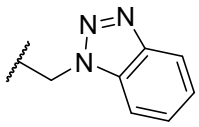
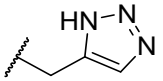
[0211] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, $-N(C_{1-6}alquilo)_2$, $-NH-C(O)C_{1-6}$alquilo o $-NH-C(O)-C_{1-6}$alcoxi. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros. En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de

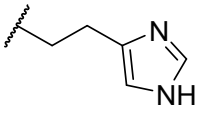
cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

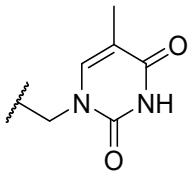
[0212] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

[0213] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  .

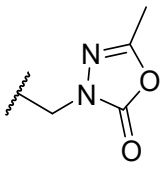
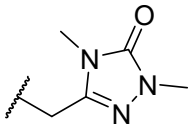
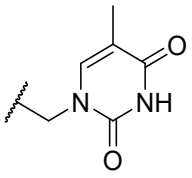
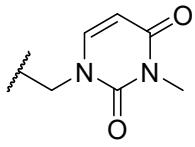
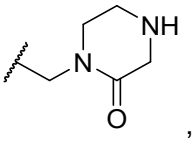
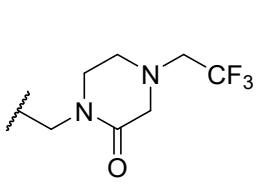
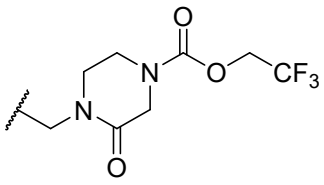
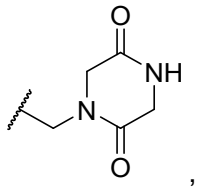
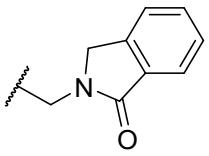
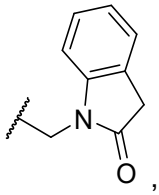
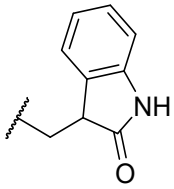
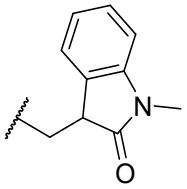
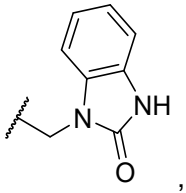
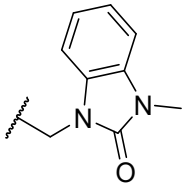
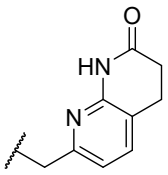
[0214] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

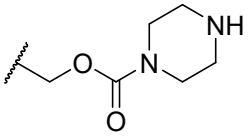
[0215] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es  .

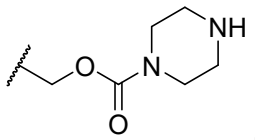
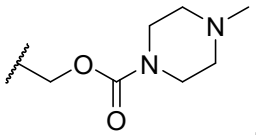
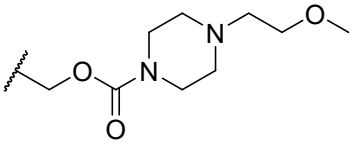
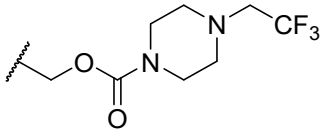
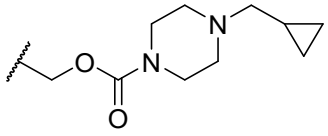
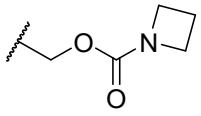
[0216] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización

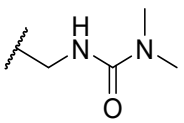
proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

[0217] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es oxo, C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0218] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en

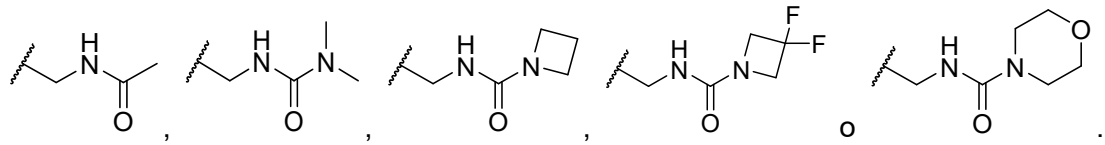
donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e. En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  .

[0219] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), en donde el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  y  .

[0220] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d). En algunas formas de realización, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas variaciones, las formas de realización proporcionadas en la presente también aplican para un compuesto de la Fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de

este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o forma de realización de este.

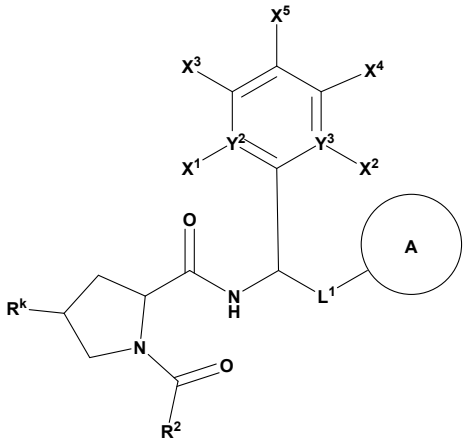
[0221] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es $-N(R^c)(R^d)$, en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d, $-C(O)-C_{1-6}$alquilo, $-C(O)-N(C_{1-6}alquilo)_2$ o -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es



o

.

[0222] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-G):



(I-G),

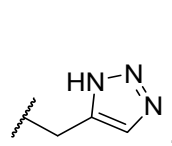
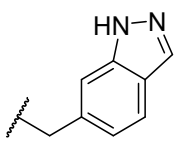
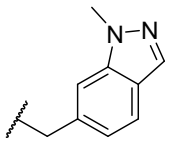
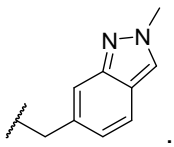
o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el anillo A es (i) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más oxos, (ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, o (iii) C_{3-10}cicloalquilo.

[0223] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista

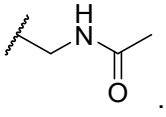
farmacéutico de cualquiera de los anteriores, X^3 es H, fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoros; X^4 es (i) isopropilo, (ii) C_{3-4}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo o (iii) butilo; y R^z es fluoro o metilo; siempre que al menos uno de X^3 y X^4 sea halo, CF_2 o CF_3.

[0224] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o halo. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es H o fluoro. En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^k es fluoro.

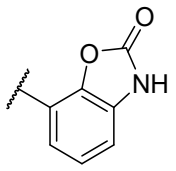
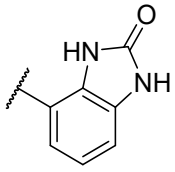
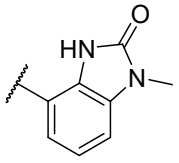
[0225] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es heteroarilo de 5-20 miembros o -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^s es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi. En algunas formas de realización, el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y el heterociclilo de 3-15 miembros de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi.

[0226] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  y  .

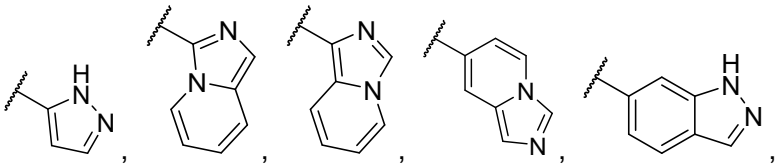
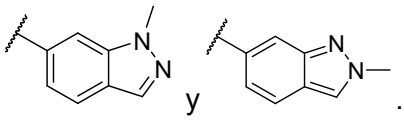
[0227] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d

es H, y el otro de R^c y R^d, -C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es  .

[0228] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, el anillo A es (i) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo, (ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, o (iii) C_{3-10}cicloalquilo.

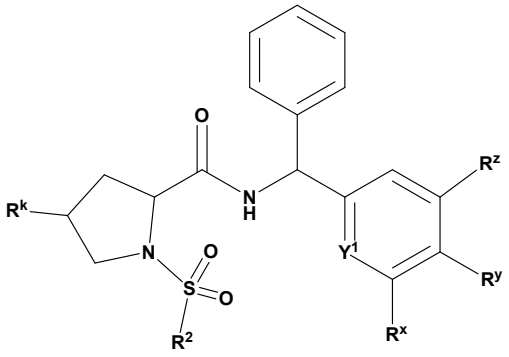
[0229] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, el anillo A es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  .

[0230] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, el anillo A es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, el anillo A es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido

con uno o más C_{1-6}alquilos. En algunas formas de realización, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  y .

[0231] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I'), (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, el anillo A es C_{3-10}cicloalquilo. En algunas formas de realización, el anillo A es C_{3-6}cicloalquilo En algunas formas de realización, el anillo A es ciclopropilo.

[0232] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I-H):


(I-H),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Y^1 es CR^x o N; en donde, cuando el anillo que tiene R^x, R^y y R^z es fenilo, R^x, R^y y R^z son H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), C_{3-10}cicloalquilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -NH-C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo, y el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos; y en donde, cuando el anillo que tiene R^x, R^y y R^z es piridilo, cada uno de R^x, R^y y R^z es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está

opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo.

[0233] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), tal como un compuesto de la Fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-C), (I-D), (I-E) o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^q. En otras formas de realización, R^2 es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo o heteroarilo de 5-20 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^2 es -N(R^g)(R^h), en donde R^g y R^h son independientemente H o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es -C(O)-R^j, en donde R^j es C_{3-10}cicloalquilo, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -NH(heteroarilo de 5-20 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilos de 5-20 miembros u -O(R^p), en donde R^p es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^p está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-C_{1-6}alquilos.

[0234] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), tal como un compuesto de la Fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-C), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-E), (I-F), (I-G) o (I-H), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas formas de realización, R^2 es C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^q. En otras formas de realización, R^2 es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo o heteroarilo de 5-20 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es heteroarilo de 5-20 miembros o -(C_{1-4}alquil)(heteroarilo de 5-20 miembros), en donde el C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de –OH, halo, -NH_2, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, y en donde el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente

sustituido con uno o más R^s. En algunas formas de realización, R^2 es -N(R^g)(R^h), en donde R^g y R^h son independientemente H o C_{1-6}alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es -C(O)-R^j, en donde R^j es C_{3-10}cicloalquilo, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -NH(heteroarilo de 5-20 miembros). En algunas formas de realización, R^2 es C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilos de 5-20 miembros u -O(R^p), en donde R^p es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^p está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-C_{1-6}alquilos.

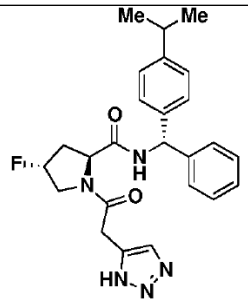
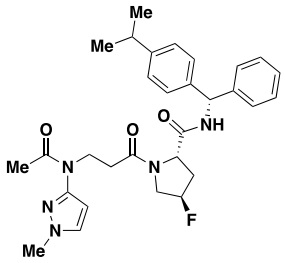
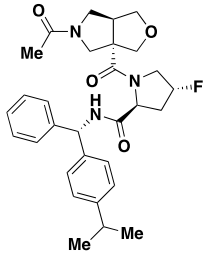
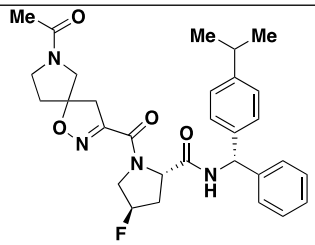
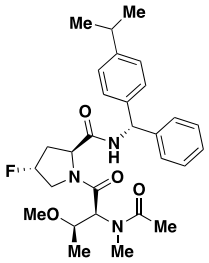
[0235] En algunas formas de realización de un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, se selecciona de la Tabla 1:

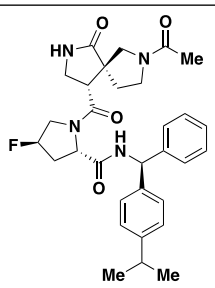
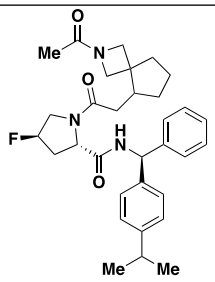
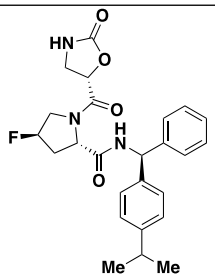
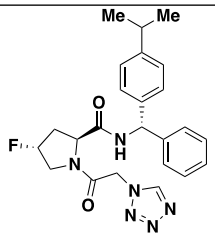
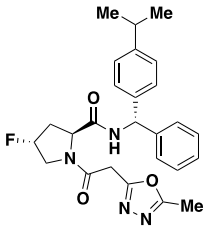
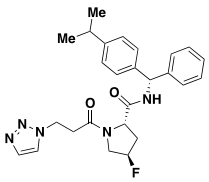
[0236] Los nombres de los compuestos incluidos en la Tabla 1 y de todos los intermediarios y compuestos fueron generados con el *software* ChemDraw® Professional, versión 17.1.1.0 o Collaborative Drug Discovery Inc. (CDD) CDD Vault actualización N.° 3.

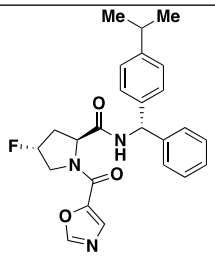
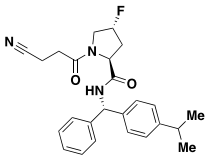
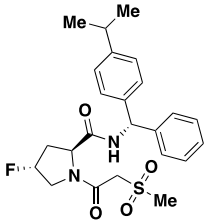
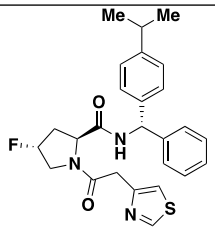
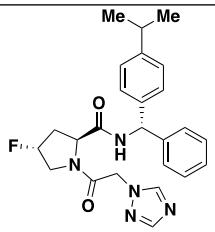
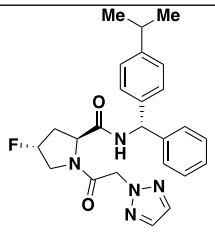
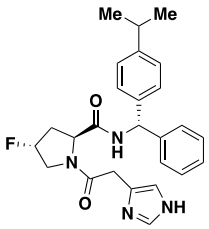
[0237] Se creó un flujo de trabajo Knime para recuperar las estructuras de un Registro de compuestos ChemAxon interno, generar sistemas Smile canónicos mediante el uso del nodo RDKit Canon SMILES, eliminar la estereoquímica mediante el uso del nodo ChemAxon/Infocom MolConverter, y nombrar la estructura mediante el uso del nodo de denominación ChemAxon/Infocom. A continuación, se indica la versión de la plataforma Knime Analytics Platform y las extensiones utilizadas en el flujo de trabajo:

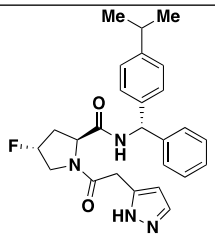
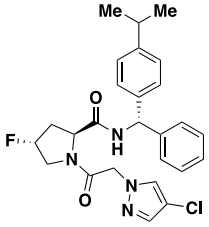
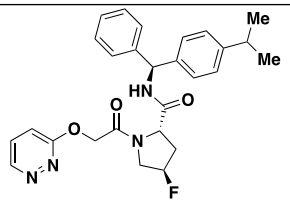
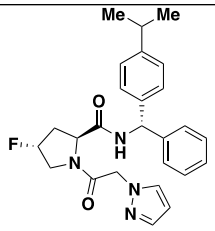
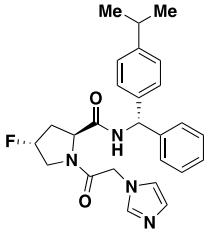
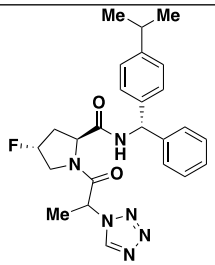
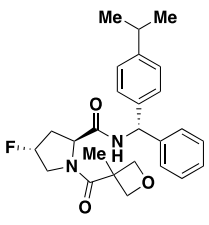
- Knime Analytics Platform 4.2.2
- RDKit Knime Integration 4.0.1.v202006261025 (esta extensión incluye el nodo RDKit Canon SMILES)
- ChemAxon/Infocom Marvin Extensions Feature 4.3.0v202100 (esta extensión incluye el nodo MolConverter)
- ChemAxon/Infocom JChem Extensions Feature 4.3.0v202100 (esta extensión incluye el nodo de denominación)

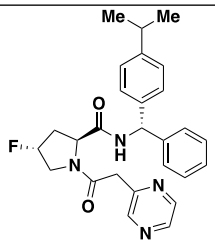
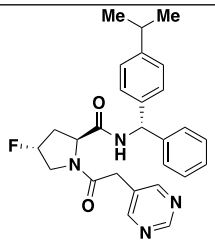
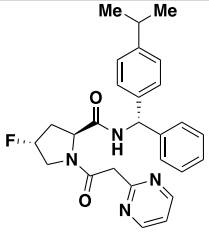
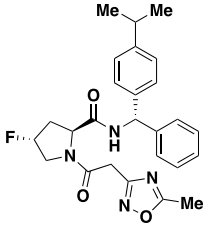
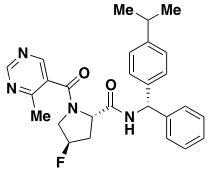
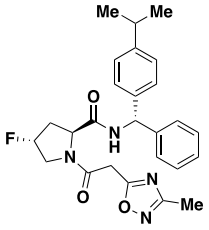
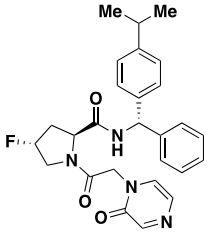
Tabla 1

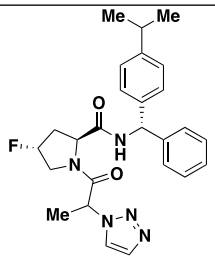
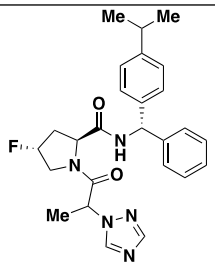
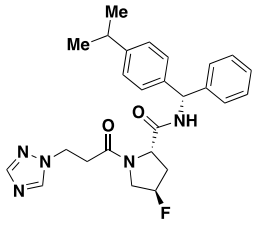
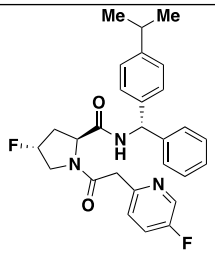
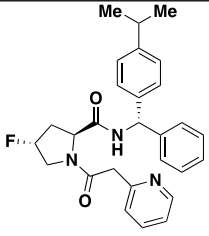
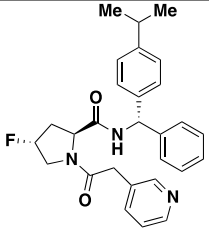
Compuesto N.°	Estructura	IUPAC
1		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida
2		(2S,4R)-4-fluoro-1-{3-[N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamido]propanoil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
3		(2S,4R)-1-[(3aS,6aS)-5-acetil-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-3a-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
4		(2S,4R)-1-{7-acetil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-en-3-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
5		(2S,4R)-4-fluoro-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-(N-metilacetamido)butanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

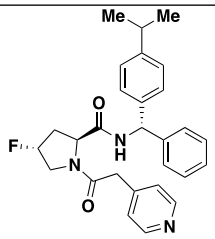
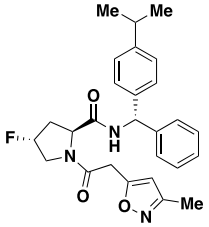
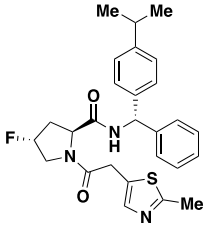
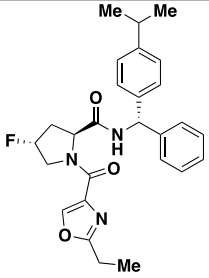
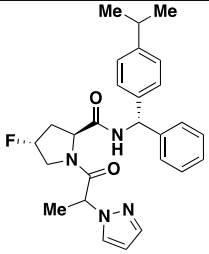
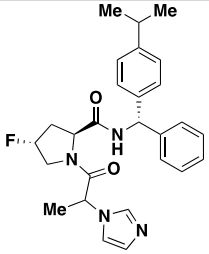
6		(2S,4R)-1-[(4S,5R)-7-acetil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-4-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
7		(2S,4R)-1-(2-{2-acetil-2-azaespiro[3,4]octan-5-il}acetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
8		(2S,4R)-4-fluoro-1-[(5S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
9		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
10		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
11		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida

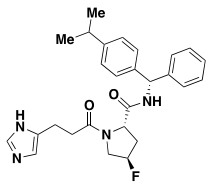
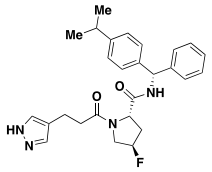
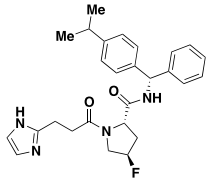
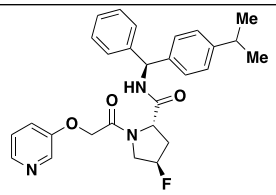
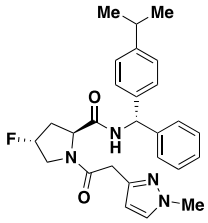
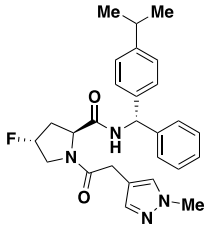
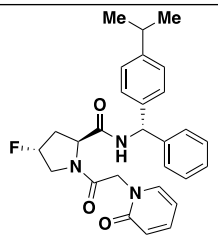
12		(2S,4R)-4-fluoro-1-(1,3-oxazol-5-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
13		(2S,4R)-1-(3-cianopropanoil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
14		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-metansulfonilacetil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
15		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1,3-tiazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
16		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
17		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
18		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

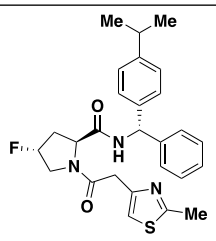
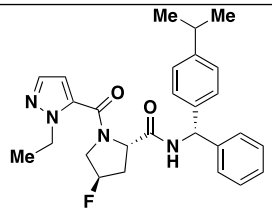
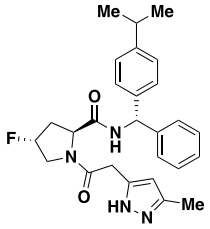
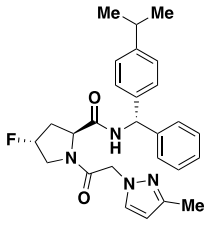
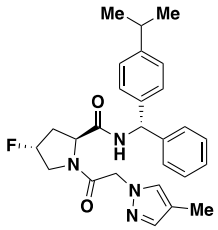
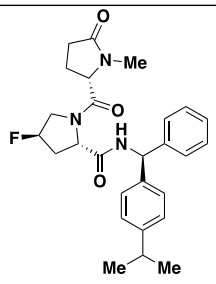
19		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
20		(2S,4R)-1-[2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
21		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridazin-3-iloxi)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
22		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
23		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
24		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
25		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-metiloxetan-3-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

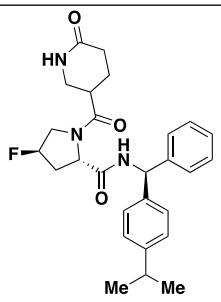
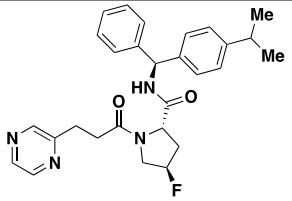
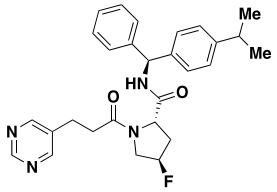
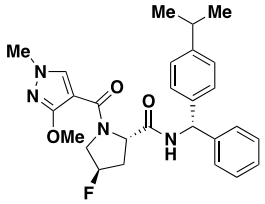
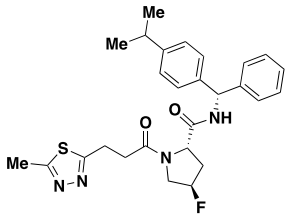
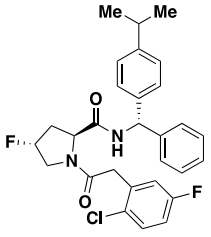
26		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(pirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
27		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(pirimidin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
28		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(pirimidin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
29		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
30		(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-metilpirimidin-5-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
31		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
32		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropirazin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

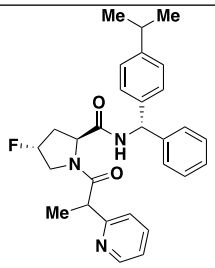
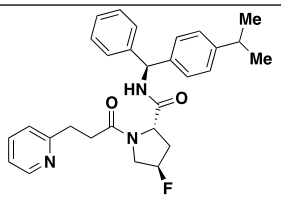
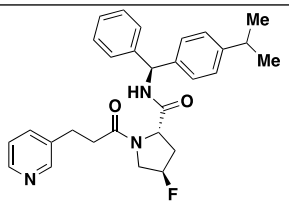
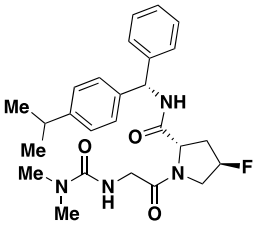
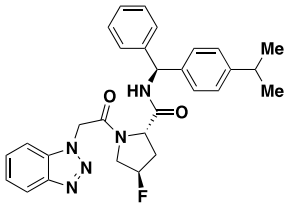
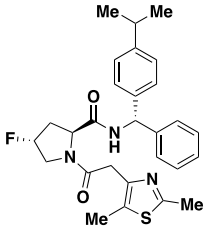
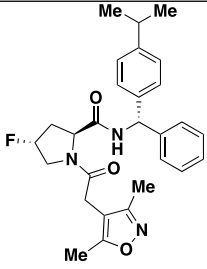
33		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
34		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
35		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
36		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
37		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
38		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

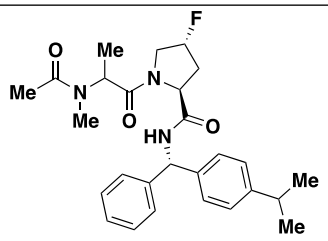
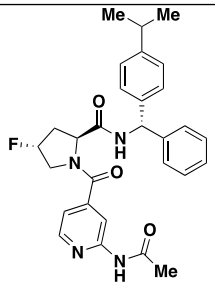
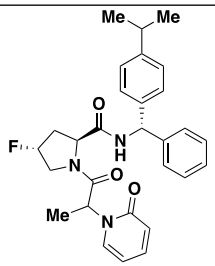
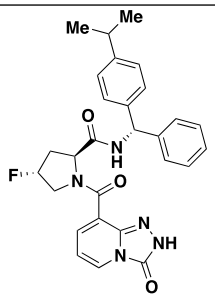
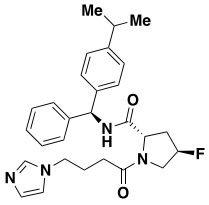
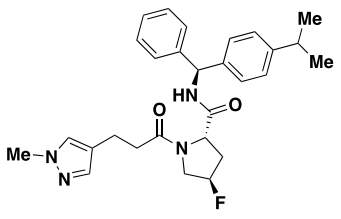
39		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
40		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
41		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
42		(2S,4R)-1-(2-etil-1,3-oxazol-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
43		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
44		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

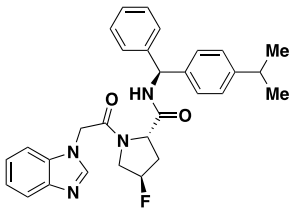
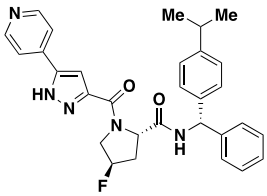
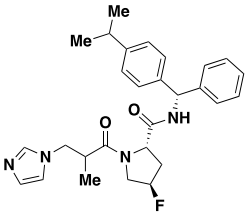
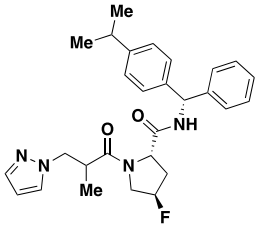
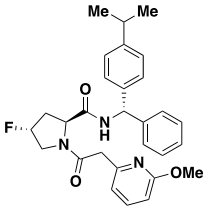
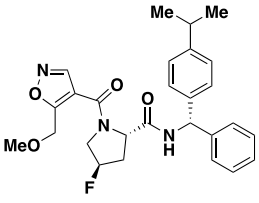
45		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-5-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
46		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
47		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
48		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-3-iloxi)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
49		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
50		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
51		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

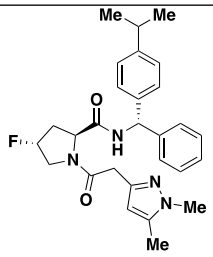
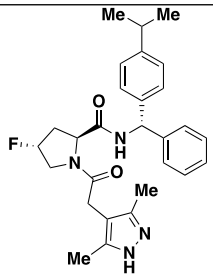
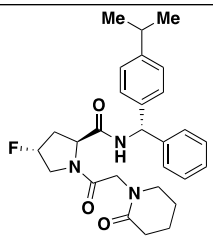
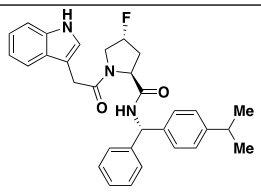
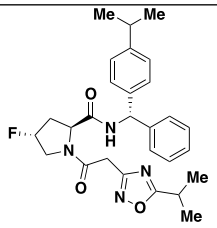
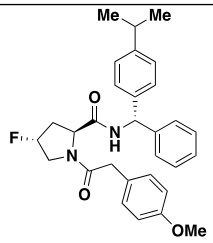
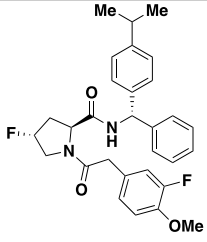
52		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
53		(2S,4R)-1-(1-etil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
54		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
55		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
56		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
57		(2S,4R)-4-fluoro-1-[(2S)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

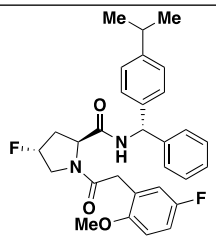
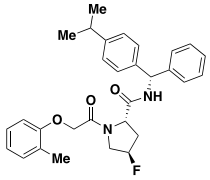
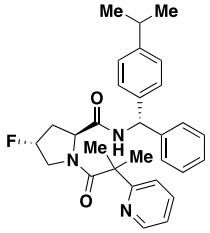
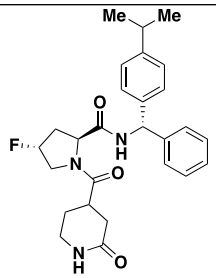
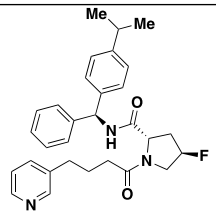
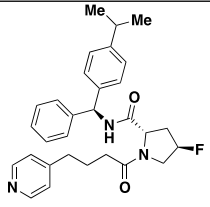
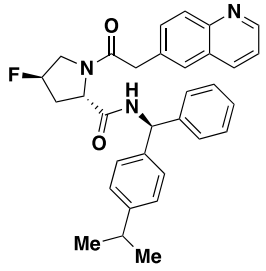
58		(2S,4R)-4-fluoro-1-(6-oxopiperidin-3-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
59		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(pirazin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
60		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(pirimidin-5-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
61		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
62		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
63		(2S,4R)-1-[2-(2-cloro-5-fluorofenil)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

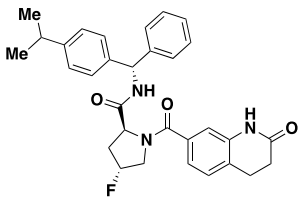
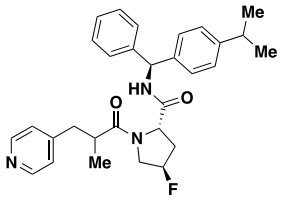
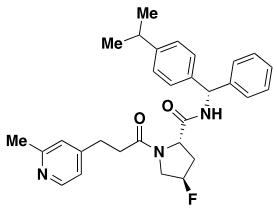
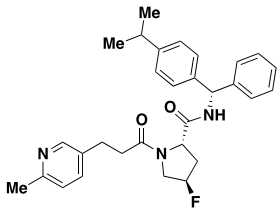
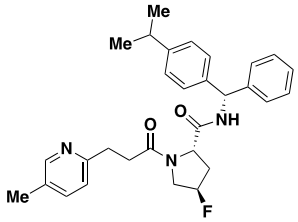
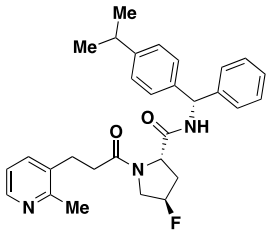
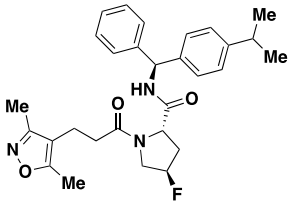
64		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
65		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
66		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(piridin-3-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
67		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
68		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
69		(2S,4R)-1-[2-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
70		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

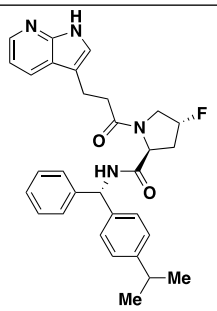
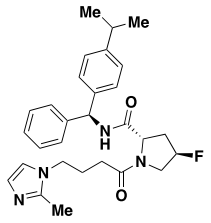
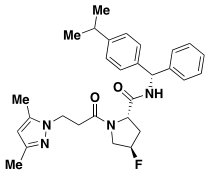
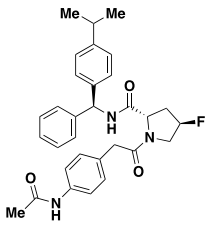
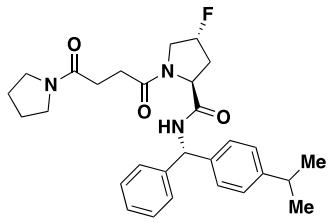
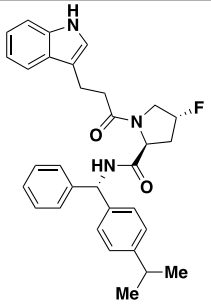
71		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(N-metilacetamido)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
72		(2S,4R)-1-(2-acetamidopiridin-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
73		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
74		(2S,4R)-4-fluoro-1-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
75		(2S,4R)-4-fluoro-1-[4-(1H-imidazol-1-il)butanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
76		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

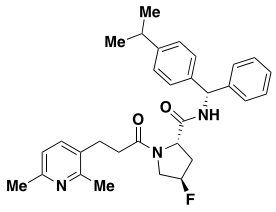
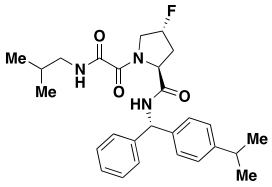
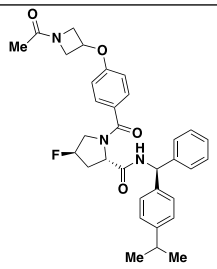
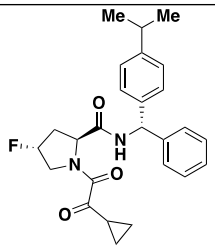
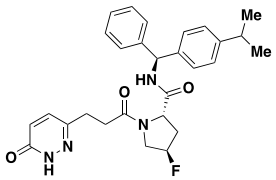
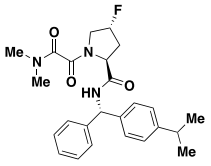
77		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
78		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida
79		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilpropanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
80		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
81		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(6-metoxipiridin-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
82		(2S,4R)-4-fluoro-1-[5-(metoximetil)-1,2-oxazol-4-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

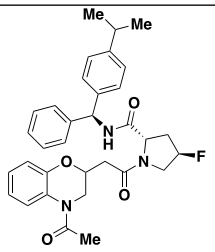
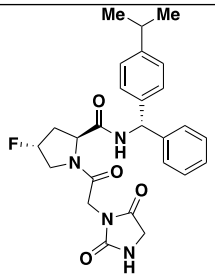
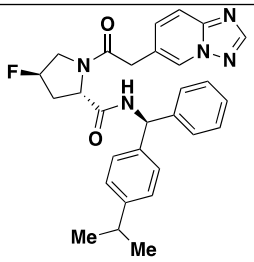
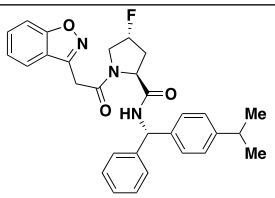
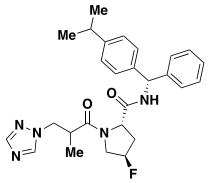
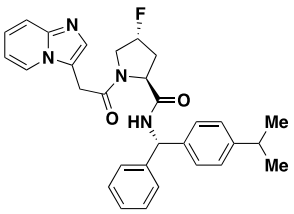
83		(2S,4R)-1-[2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
84		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
85		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxopiperidin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
86		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1H-indol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
87		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-{2-[5-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
88		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
89		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

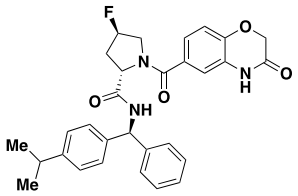
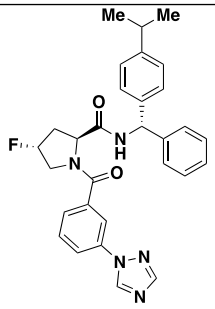
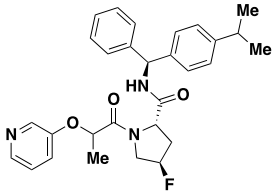
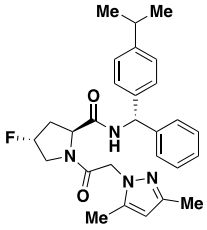
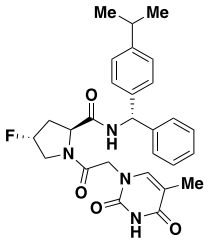
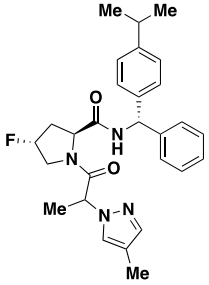
90		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
91		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metilfenoxi)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
92		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-2-(piridin-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
93		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-oxopiperidin-4-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
94		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[4-(piridin-3-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida
95		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[4-(piridin-4-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida
96		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(quinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

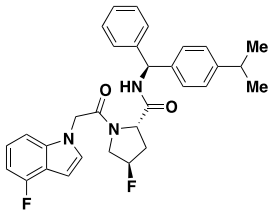
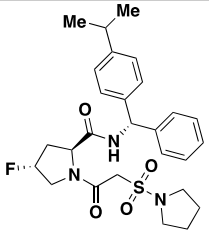
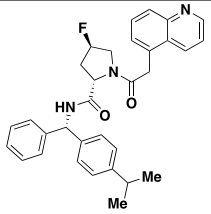
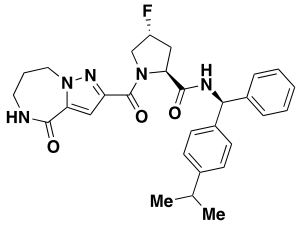
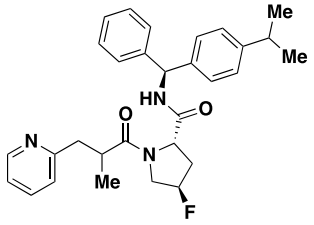
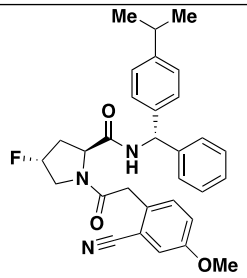
97		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
98		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-3-(piridin-4-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
99		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(2-metilpiridin-4-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
100		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(6-metilpiridin-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
101		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(5-metilpiridin-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
102		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(2-metilpiridin-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
103		(2S,4R)-1-[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

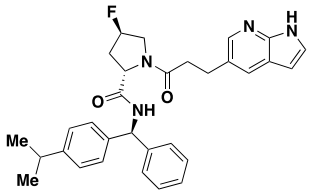
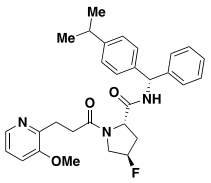
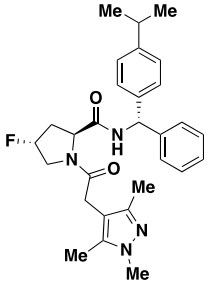
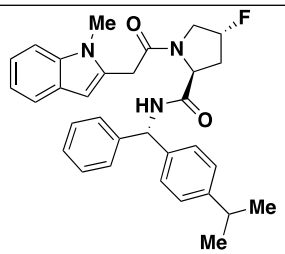
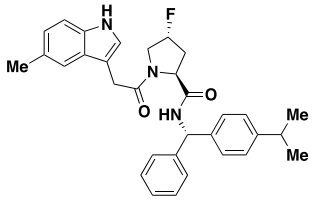
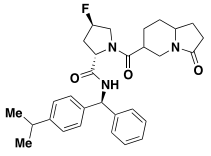
104		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-(3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida
105		(2S,4R)-4-fluoro-1-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)butanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
106		(2S,4R)-1-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
107		(2S,4R)-1-[2-(4-acetamidofenil)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
108		(2S,4R)-4-fluoro-1-[4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
109		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1H-indol-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

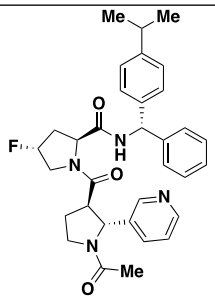
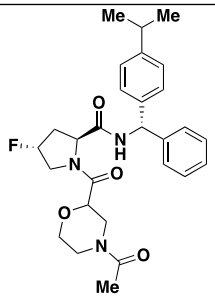
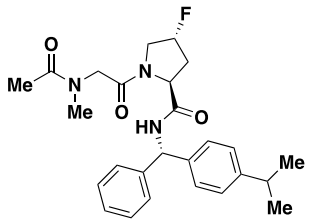
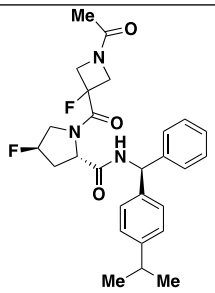
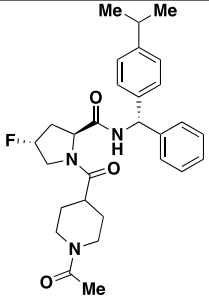
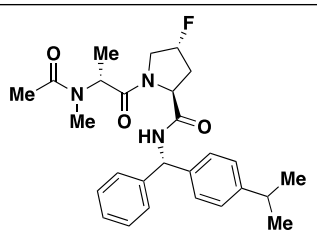
110		(2S,4R)-1-[3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
111		(2S,4R)-4-fluoro-1-{[(2-metilpropil)carbamoil]carbonil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
112		(2S,4R)-1-{4-[(1-acetilazetidin-3-il)oxi]benzoil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
113		(2S,4R)-1-(2-ciclopropil-2-oxoacetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
114		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
115		(2S,4R)-1-[(dimetilcarbamoil)carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

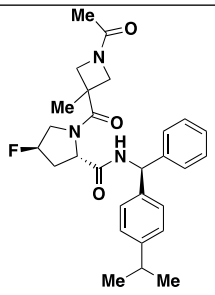
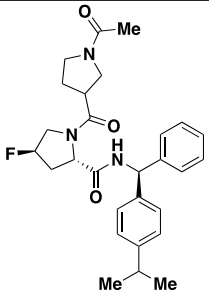
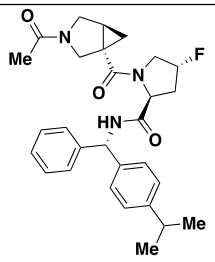
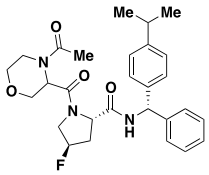
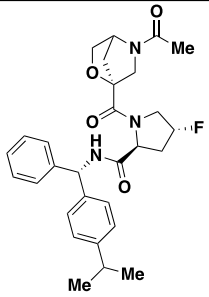
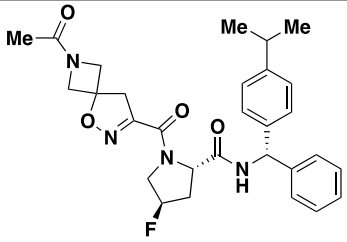
116		(2S,4R)-1-[2-(4-acetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
117		(2S,4R)-1-[2-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
118		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
119		(2S,4R)-1-[2-(1,2-benzoxazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
120		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
121		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

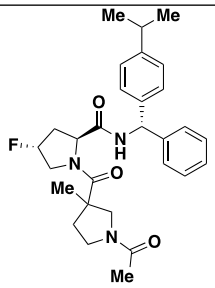
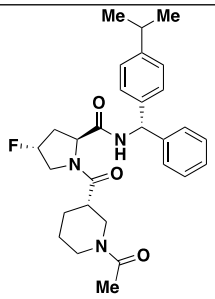
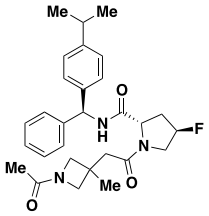
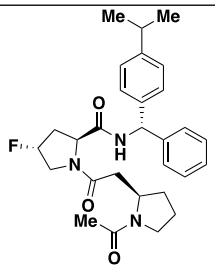
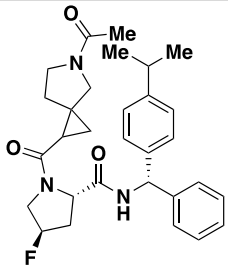
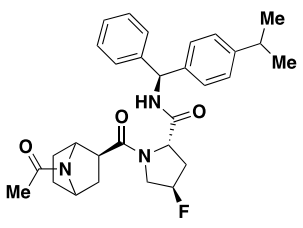
122		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
123		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoil]pirrolidin-2-carboxamida
124		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-3-iloxi)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
125		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
126		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
127		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

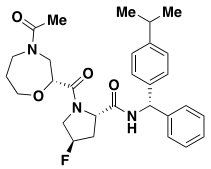
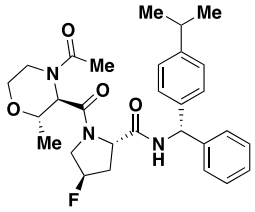
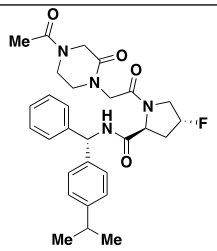
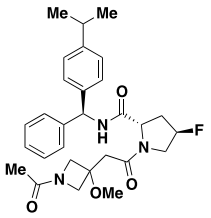
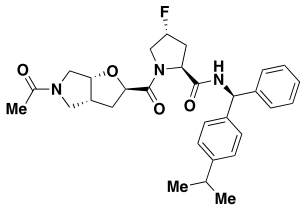
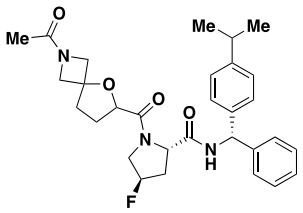
128		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-fluoro-1H-indol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
129		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(pirrolidin-1-sulfonil)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
130		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
131		(2S,4R)-4-fluoro-1-{4-oxo-4H,5H,6H,7H,8H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carbonil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
132		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-3-(piridin-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
133		(2S,4R)-1-[2-(2-ciano-4-metoxifenil)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

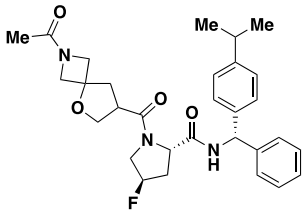
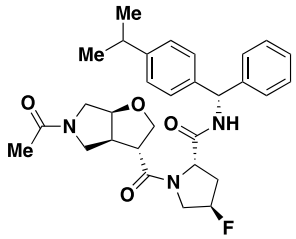
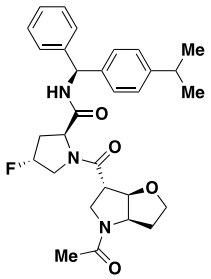
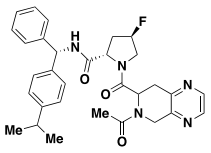
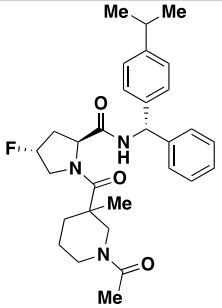
134		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-(3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida
135		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(3-metoxipiridin-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
136		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
137		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
138		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
139		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-oxo-octahidroindolizin-6-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

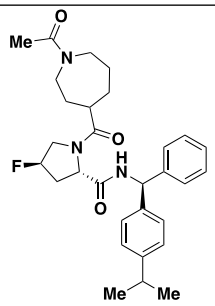
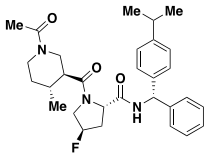
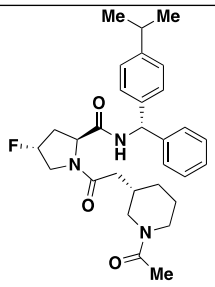
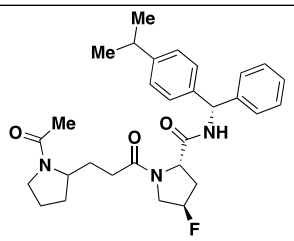
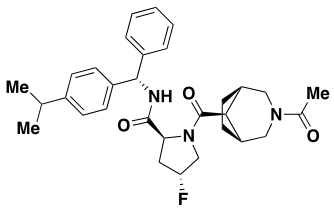
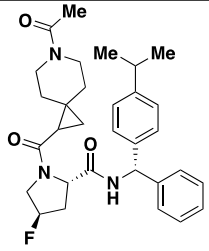
140		(2S,4R)-1-[(2R,3R)-1-acetil-2-(piridin-3-il)pirrolidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
141		(2S,4R)-1-(4-acetilmorfolin-2-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
142		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(N-metilacetamido)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
143		(2S,4R)-1-(1-acetil-3-fluoroazetidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
144		(2S,4R)-1-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
145		(2S,4R)-4-fluoro-1-[(2R)-2-(N-metilacetamido)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

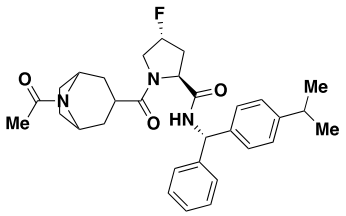
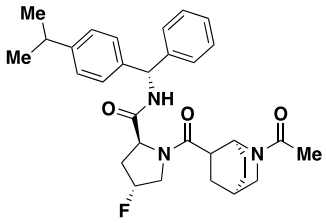
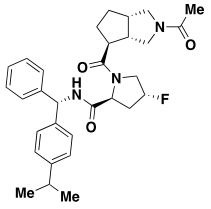
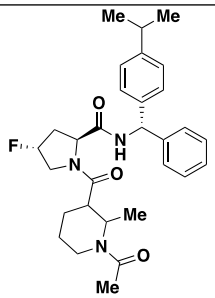
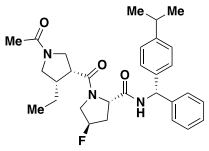
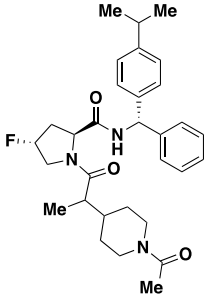
146		(2S,4R)-1-(1-acetil-3-metilazetidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
147		(2S,4R)-1-(1-acetilpirrolidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
148		(2S,4R)-1-[(1S,5S)-3-acetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
149		(2S,4R)-1-(4-acetilmorfolin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
150		(2S,4R)-1-[(1S)-5-acetil-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-1-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
151		(2S,4R)-1-{2-acetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

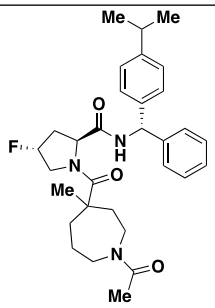
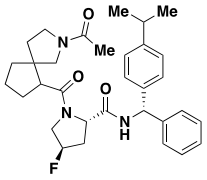
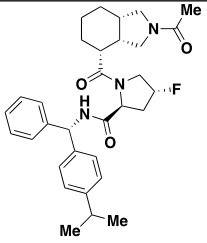
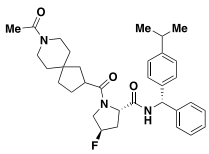
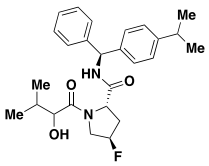
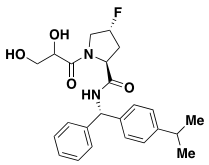
152		(2S,4R)-1-(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
153		(2S,4R)-1-[(3S)-1-acetilpiperidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
154		(2S,4R)-1-[2-(1-acetil-3-metilazetidin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
155		(2S,4R)-1-{2-[(2R)-1-acetilpirrolidin-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
156		(2S,4R)-1-{5-acetil-5-azaespiro[2,4]heptan-1-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
157		(2S,4R)-1-[(2S)-7-acetil-7-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

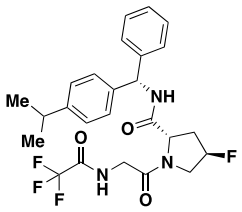
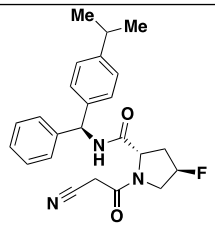
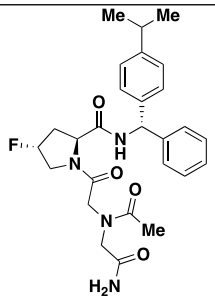
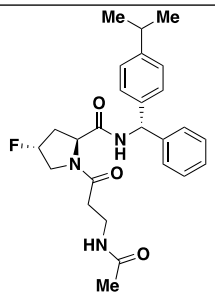
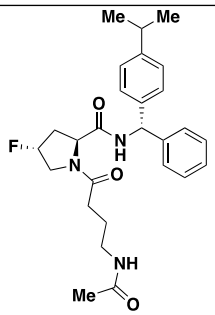
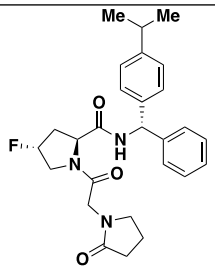
158		(2S,4R)-1-[(2R)-4-acetil-1,4-oxazepan-2-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
159		(2S,4R)-1-[(2S,3R)-4-acetil-2-metilmorfolin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
160		(2S,4R)-1-[2-(4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
161		(2S,4R)-1-[2-(1-acetil-3-metoxiazetidin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
162		(2S,4R)-1-[(2R,3aR,6aR)-5-acetil-hexahidro-2H-furo[2,3-c]pirrol-2-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
163		(2S,4R)-1-{2-acetil-5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-6-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

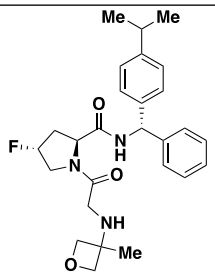
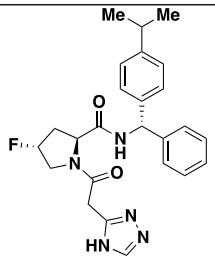
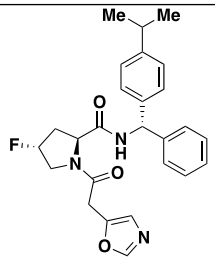
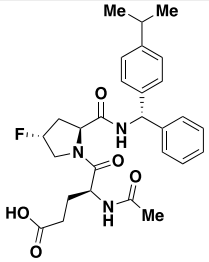
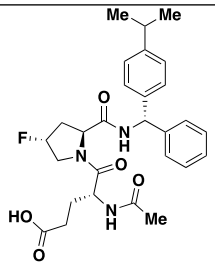
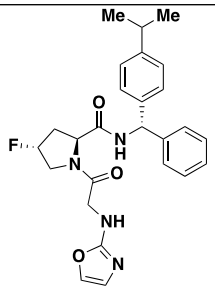
164		(2S,4R)-1-{2-acetil-5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-7-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
165		(2S,4R)-1-[(3R,3aS,6aS)-5-acetil-hexahidro-2H-furo[2,3-c]pirrol-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
166		(2S,4R)-1-[(3aR,6S,6aR)-4-acetil-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-6-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
167		(2S,4R)-1-{6-acetil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-b]pirazin-7-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
168		(2S,4R)-1-(1-acetil-3-metilpiperidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

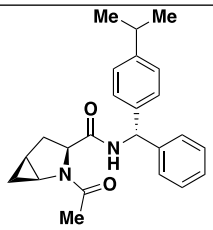
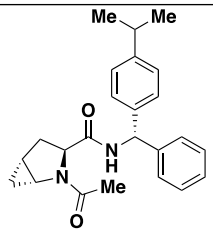
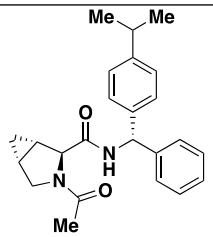
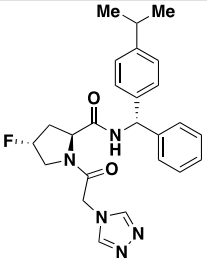
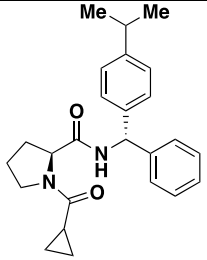
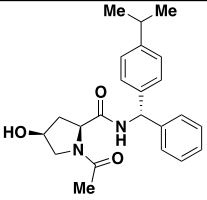
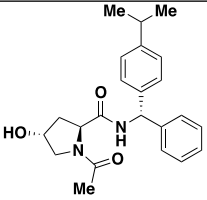
169		(2S,4R)-1-(1-acetilazepan-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
170		(2S,4R)-1-[(3S,4R)-1-acetil-4-metilpiperidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
171		(2S,4R)-1-{2-[(3S)-1-acetilpiperidin-3-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
172		(2S,4R)-1-[3-(1-acetilpirrolidin-2-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
173		(2S,4R)-1-[(1R,5S,8S)-3-acetil-3-azabiciclo[3,2,1]octan-8-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
174		(2S,4R)-1-{6-acetil-6-azaespiro[2,5]octan-1-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

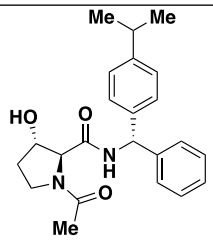
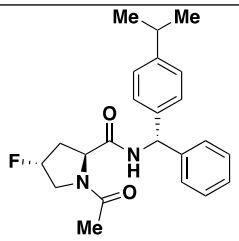
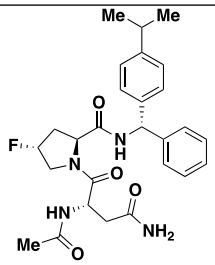
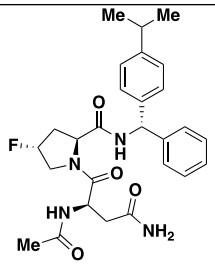
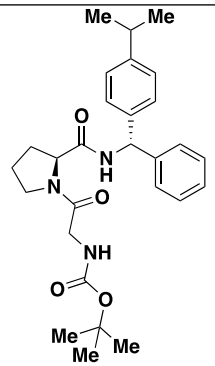
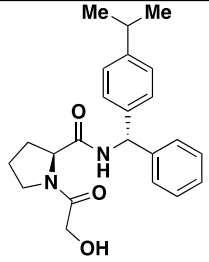
175		(2S,4R)-1-{8-acetil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
176		(2S,4R)-1-[(1S,4R)-2-acetil-2-azabiciclo[2,2,2]octan-6-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
177		(2S,4R)-1-[(3aS,4S,6aS)-2-acetil-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
178		(2S,4R)-1-(1-acetil-2-metilpiperidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
179		(2S,4R)-1-[(3R,4S)-1-acetil-4-etilpirrolidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
180		(2S,4R)-1-[2-(1-acetilpiperidin-4-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

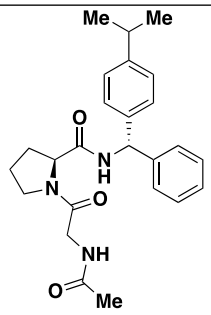
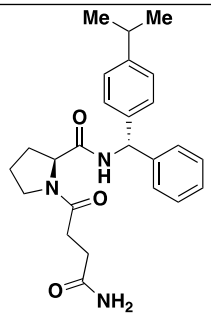
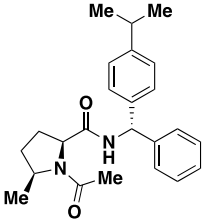
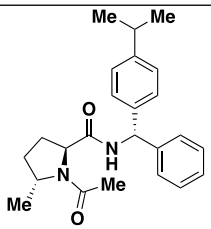
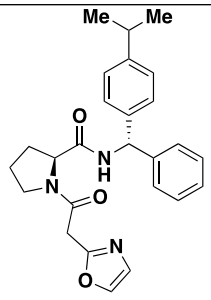
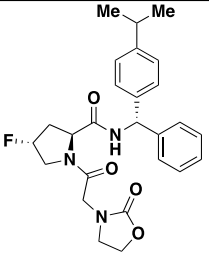
181		(2S,4R)-1-(1-acetil-4-metilazepan-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
182		(2S,4R)-1-{2-acetil-2-azaespiro[4,4]nonan-6-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
183		(2S,4R)-1-[(3aS,4R,7aS)-2-acetil-octahidro-1H-isoindol-4-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
184		(2S,4R)-1-{8-acetil-8-azaespiro[4,5]decan-2-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
185		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
186		(2S,4R)-1-(2,3-dihidroxipropanoil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

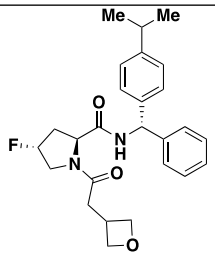
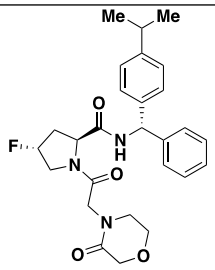
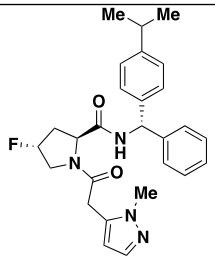
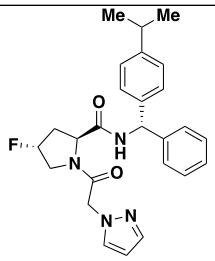
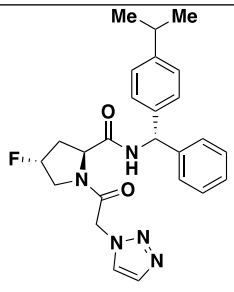
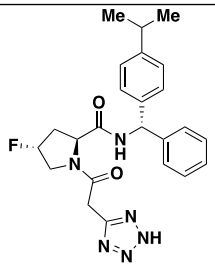
187		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
188		(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
189		(2S,4R)-1-{2-[N-(carbamoilmetil)acetamido]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
190		(2S,4R)-1-(3-acetamidopropanoil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
191		(2S,4R)-1-(4-acetamidobutanoil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
192		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

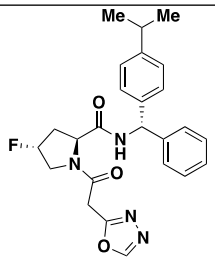
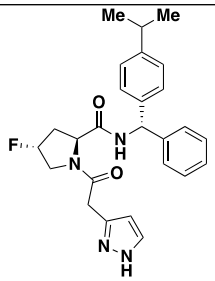
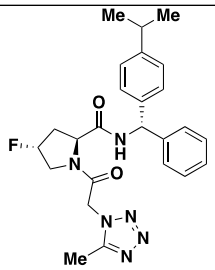
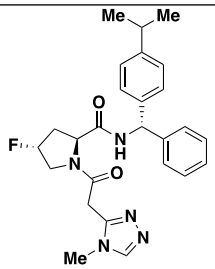
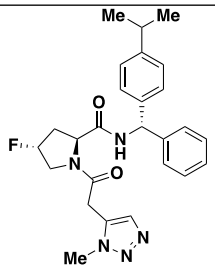
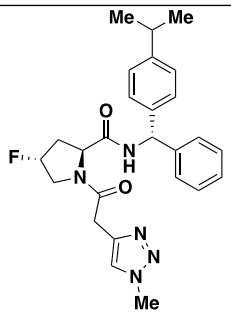
193		(2S,4R)-4-fluoro-1-{2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]acetil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
194		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
195		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
196		ácido (4S)-4-acetamido-5-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-5-oxopentanoico
197		ácido (4R)-4-acetamido-5-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-5-oxopentanoico
198		(2S,4R)-4-fluoro-1-{2-[(1,3-oxazol-2-il)amino]acetil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

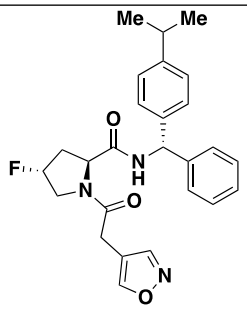
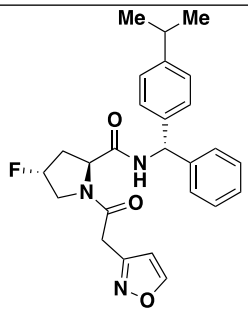
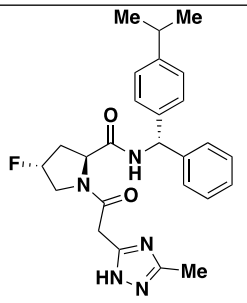
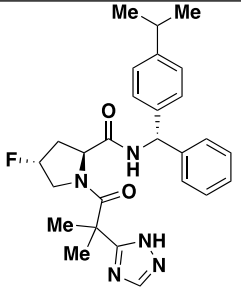
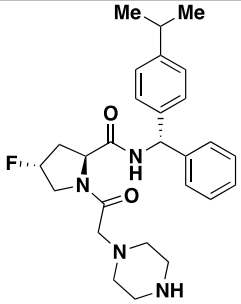
199		(1S,3S,5S)-2-acetil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida
200		(1R,3S,5R)-2-acetil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida
201		(1S,2S,5R)-3-acetil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida
202		(2RS,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
203		(2S)-1-ciclopropancarbonil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
204		(2S,4S)-1-acetil-4-hidroxi-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
205		(2S,4R)-1-acetil-4-hidroxi-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

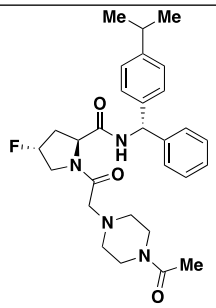
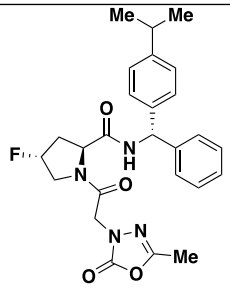
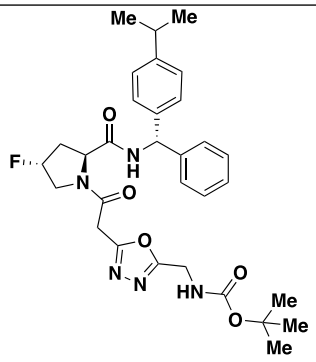
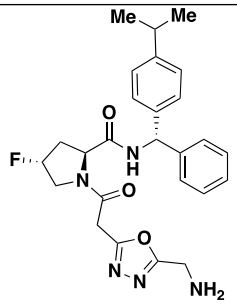
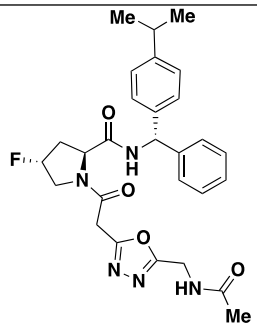
206		(2S,3S)-1-acetil-3-hidroxi-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
207		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
208		(2S,4R)-1-[(2S)-3-carbamoil-2-acetamidopropanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
209		(2S,4R)-1-[(2R)-3-carbamoil-2-acetamidopropanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
210		ter-butil N-{2-oxo-2-[(2S)-2-{[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]etil}carbamato
211		(2S)-1-(2-hidroxiacetil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

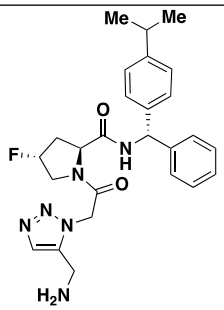
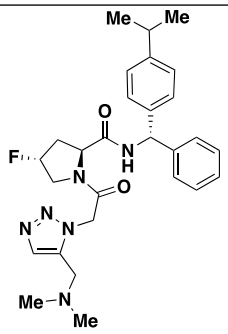
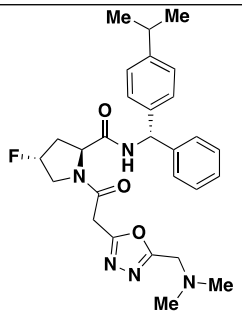
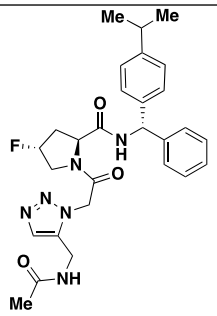
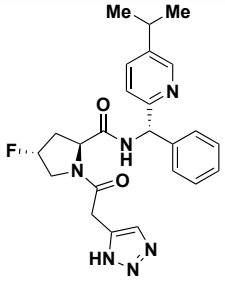
212		(2S)-1-(2-acetamidoacetil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
213		(2S)-1-(3-carbamoilpropanoil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
214		(2S,5S)-1-acetil-5-metil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
215		(2S,5R)-1-acetil-5-metil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
216		(2S)-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
217		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

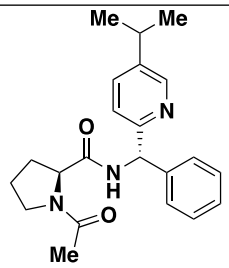
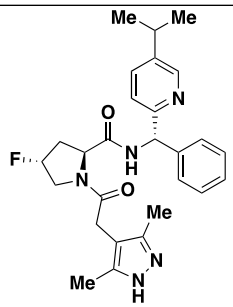
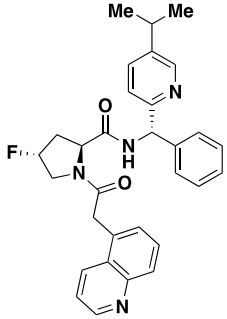
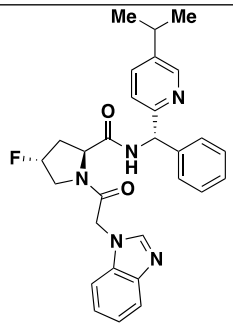
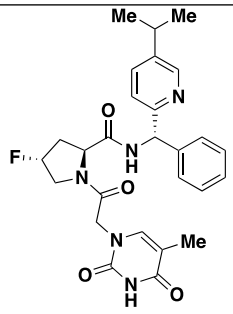
218		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(oxetan-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
219		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-oxomorfolin-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
220		(2S,4RS)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
221		(2S,4RS)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
222		(2RS,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
223		(2RS,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

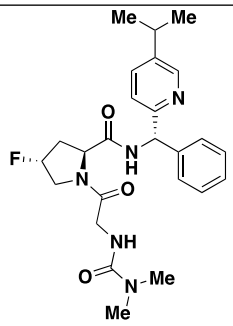
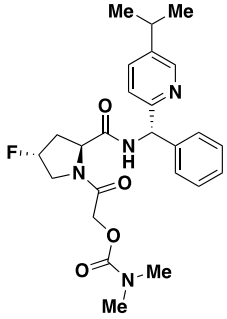
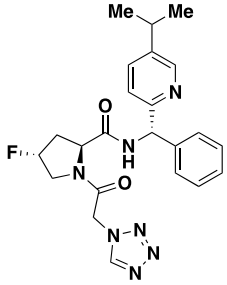
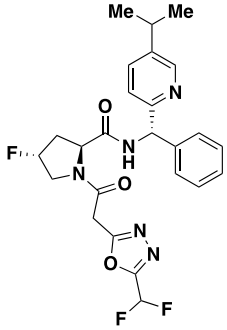
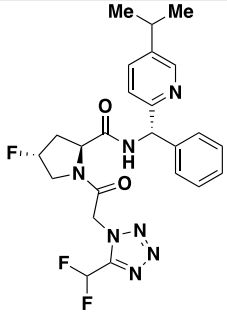
224		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
225		(2RS,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
226		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
227		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
228		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
229		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

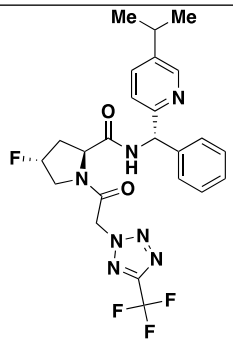
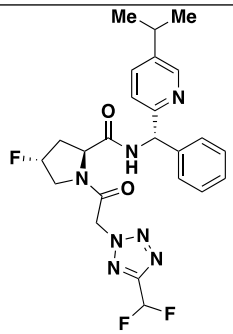
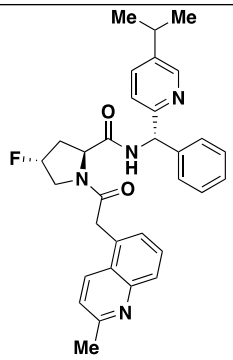
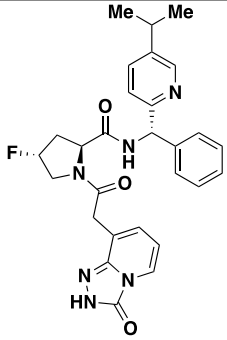
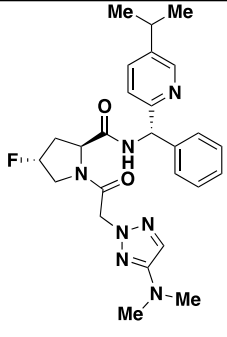
230		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
231		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
232		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
233		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
234		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

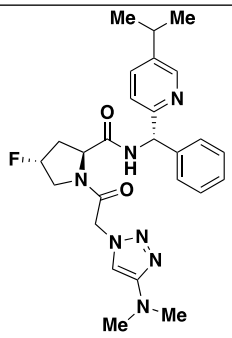
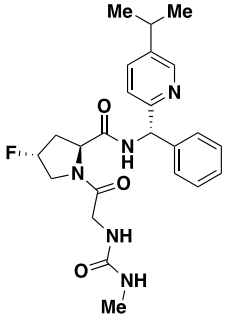
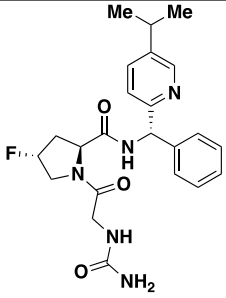
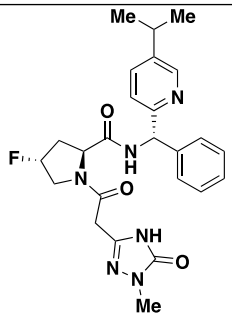
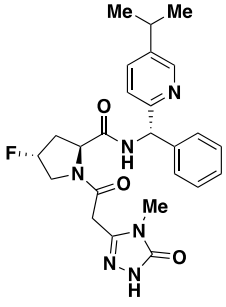
235		(2S,4R)-1-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
236		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
237		ter-butil N-[(5-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]carbamato
238		(2S,4R)-1-{2-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
239		(2S,4R)-1-{2-[5-(acetamidometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

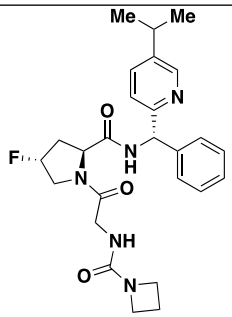
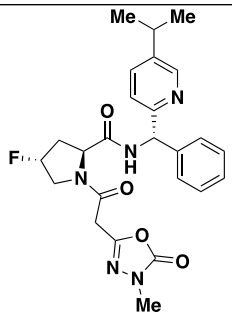
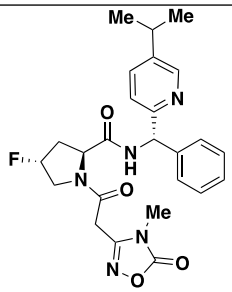
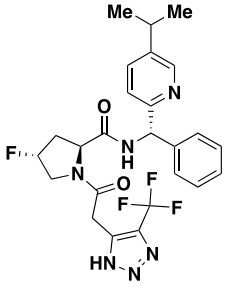
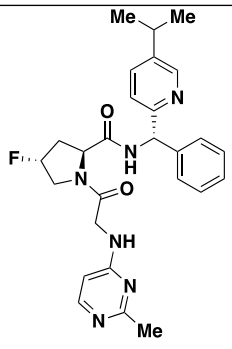
240		(2S,4R)-1-{2-[5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
241		(2S,4R)-1-(2-{5-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
242		(2S,4R)-1-(2-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
243		(2S,4R)-1-{2-[5-(acetamidometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
244		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida

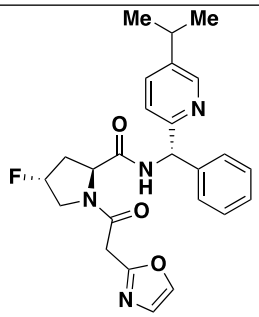
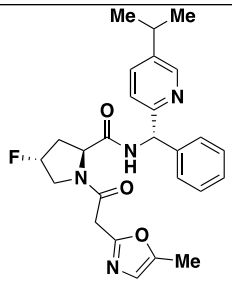
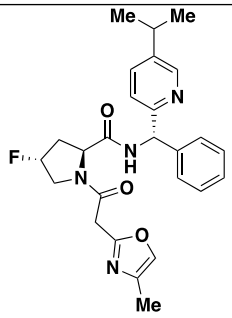
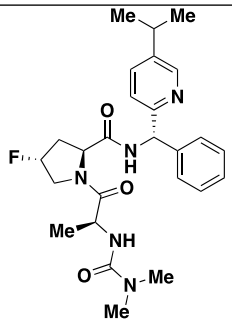
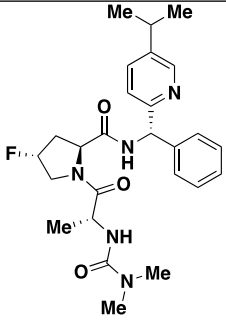
245		(2S)-1-acetil-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
246		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
247		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
248		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
249		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

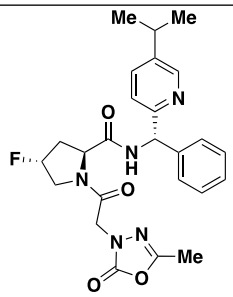
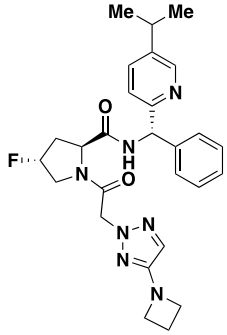
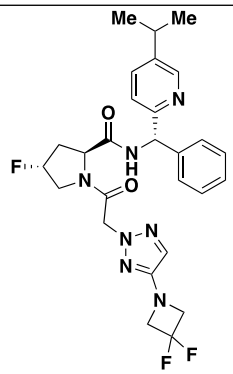
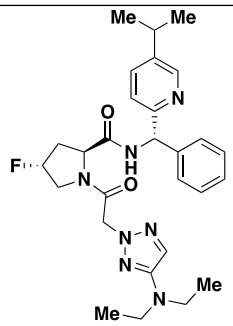
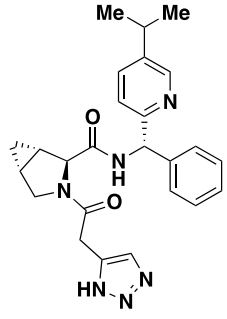
250		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
251		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil N,N-dimetilcarbamato
252		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
253		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
254		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

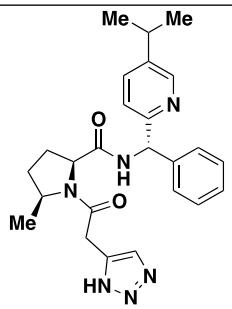
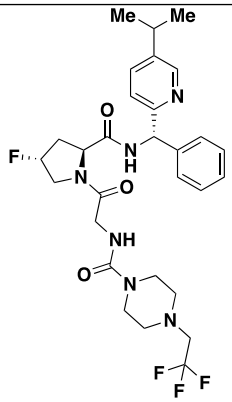
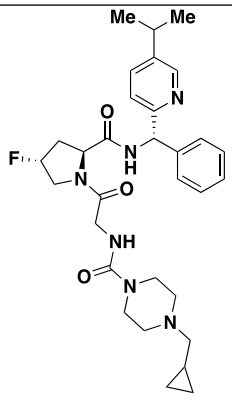
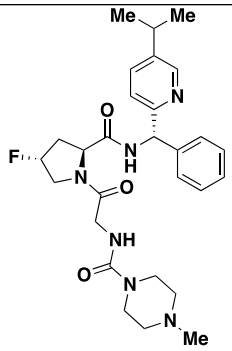
255		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-{2-[5-(trifluorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
256		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
257		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
258		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
259		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

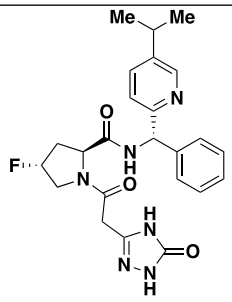
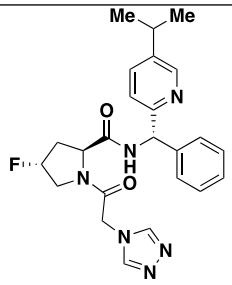
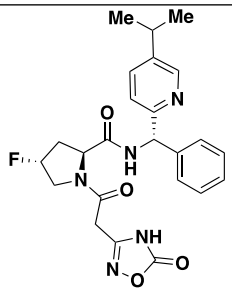
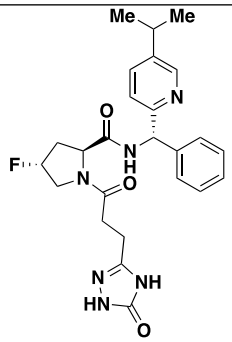
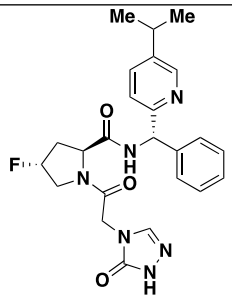
260		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
261		(2S,4R)-4-fluoro-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
262		(2S,4R)-1-[2-(carbamoilamino)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
263		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
264		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

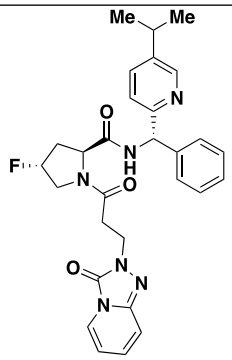
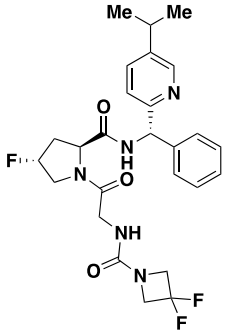
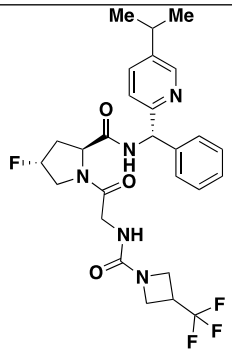
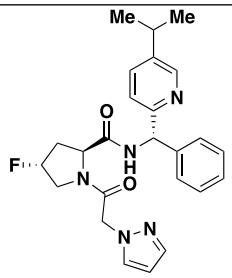
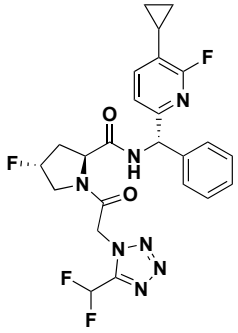
265		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
266		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
267		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
268		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
269		(2S,4R)-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

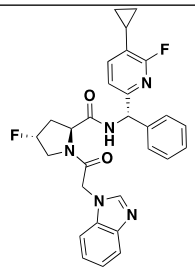
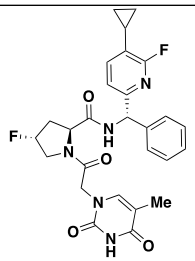
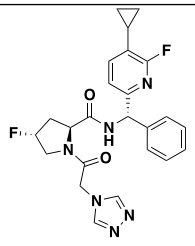
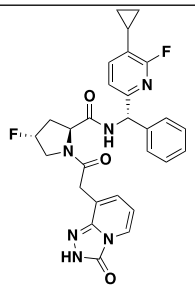
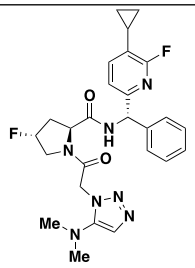
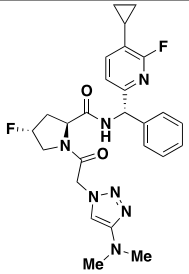
270		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
271		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
272		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
273		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
274		(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

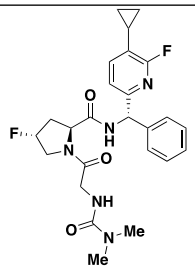
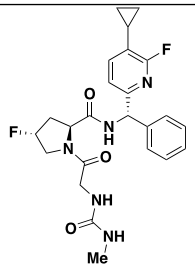
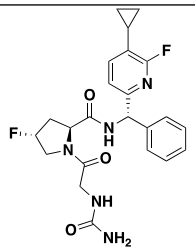
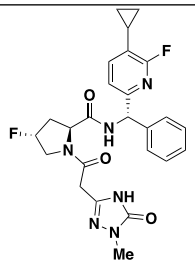
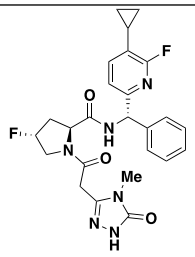
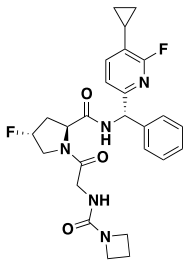
275		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
276		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
277		(2S,4R)-1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
278		(2S,4R)-1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
279		(1S,2S,5R)-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida

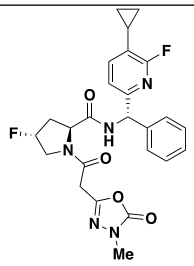
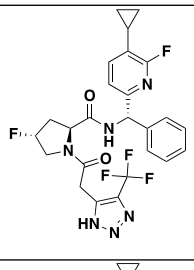
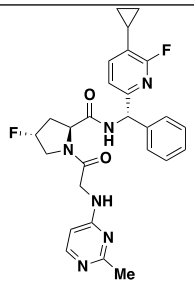
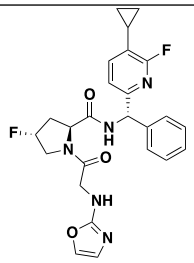
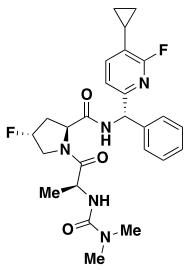
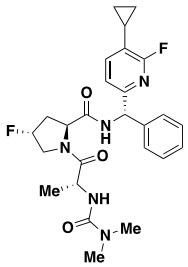
280		(2S,5S)-5-metil-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
281		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida
282		4-(ciclopropilmetil)-N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-carboxamida
283		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metilpiperazin-1-carboxamida

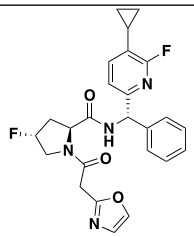
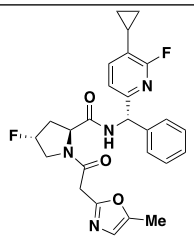
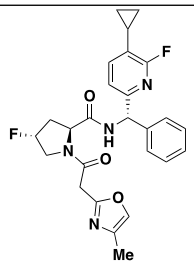
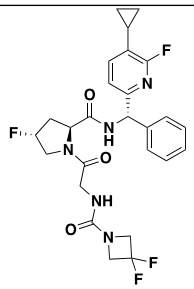
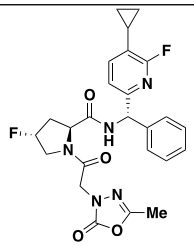
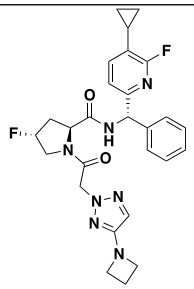
284		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
285		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
286		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
287		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
288		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

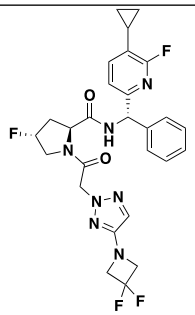
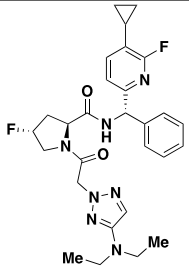
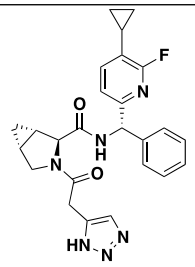
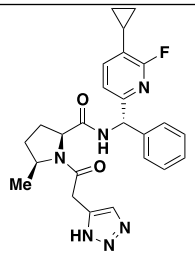
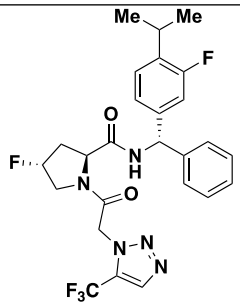
289		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il}propanoil)-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
290		(2S,4R)-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
291		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-(2-{[3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]amino}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
292		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
293		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-1-(2-(5-(difluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

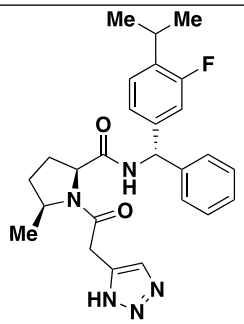
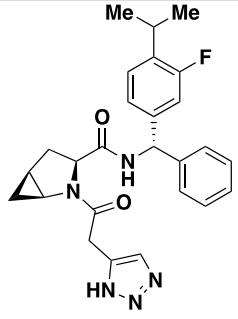
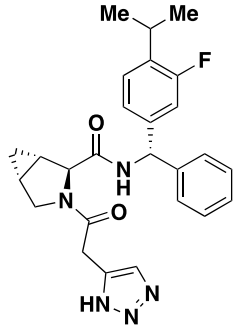
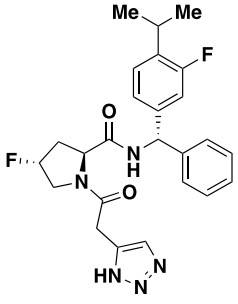
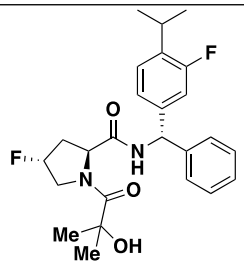
294		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
295		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
296		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
297		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
298		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
299		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

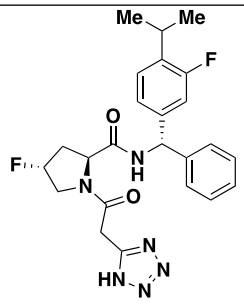
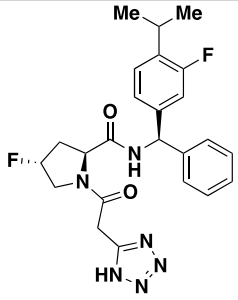
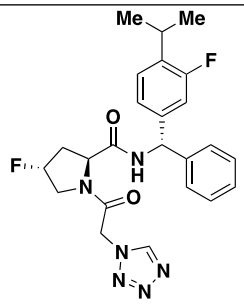
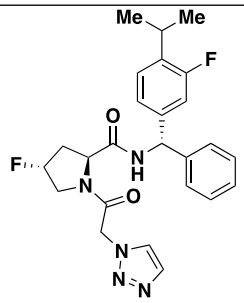
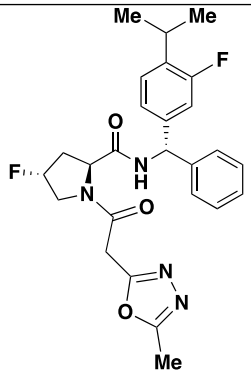
300		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
301		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
302		(2S,4R)-1-[2-(carbamoilamino)acetil]-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
303		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
304		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
305		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

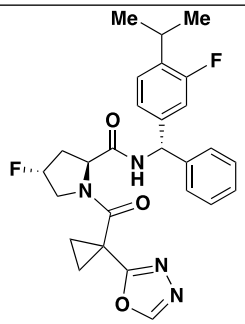
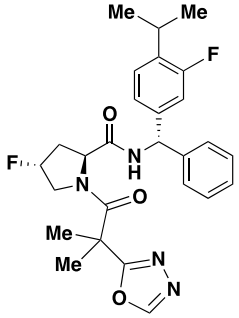
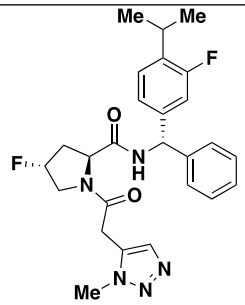
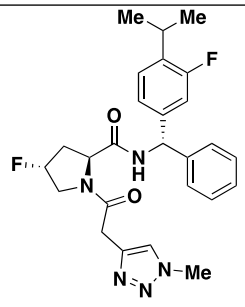
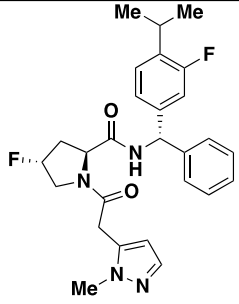
306		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
307		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
308		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
309		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(1,3-oxazol-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
310		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[(2S)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
311		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[(2R)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

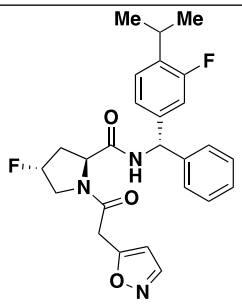
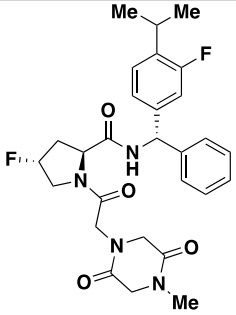
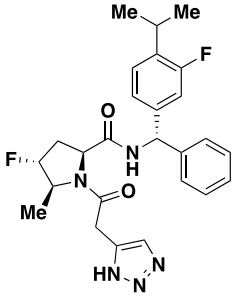
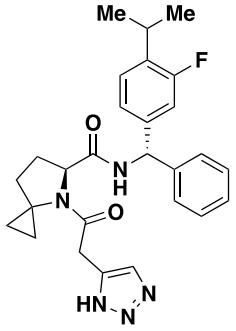
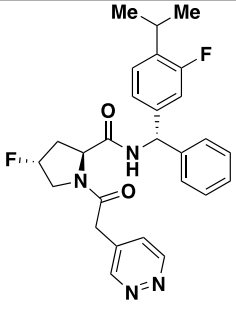
312		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
313		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
314		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
315		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
316		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
317		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

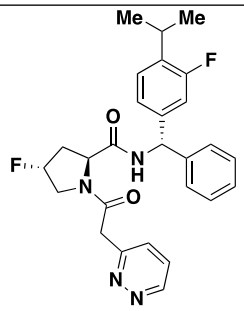
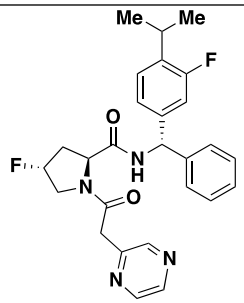
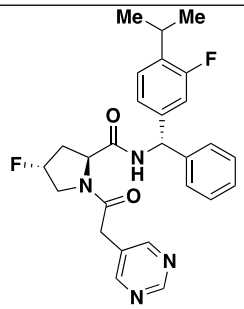
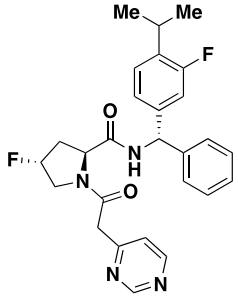
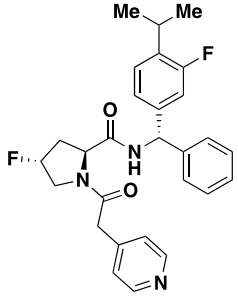
318		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
319		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
320		(1S,2S,5R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida
321		(2S,5S)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
322		(2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida

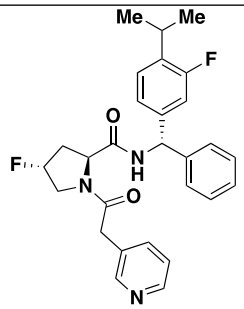
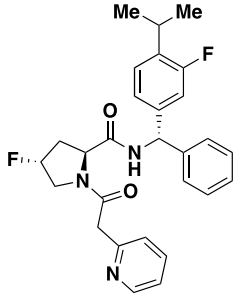
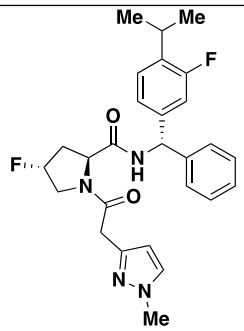
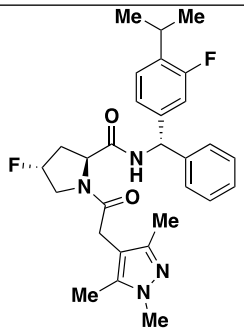
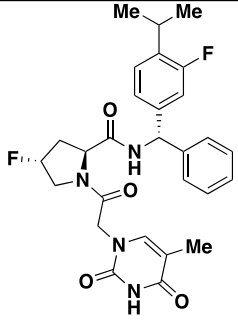
323		(2S,5S)-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
324		(1S,3S,5S)-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida
325		(1S,2S,5R)-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida
326		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
327		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)pirrolidin-2-carboxamida

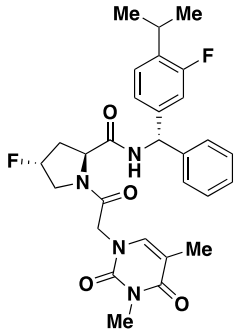
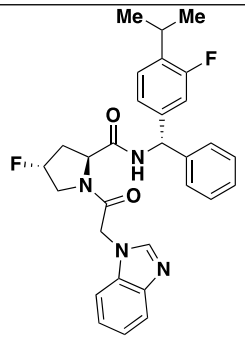
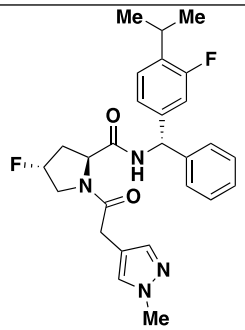
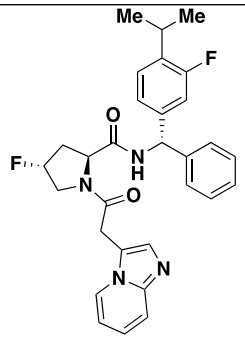
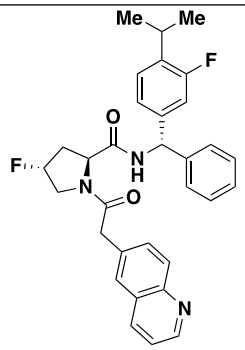
328		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
329		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
330		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
331		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
332		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

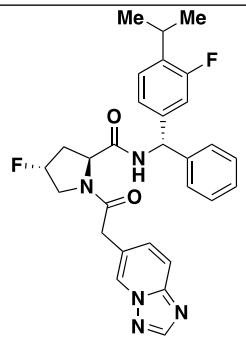
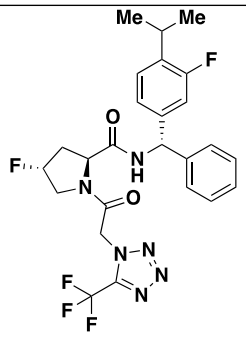
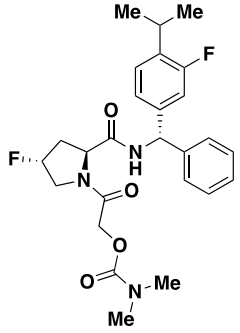
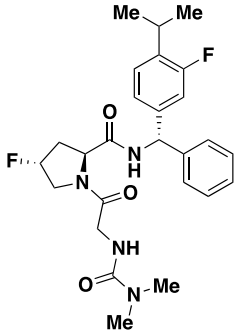
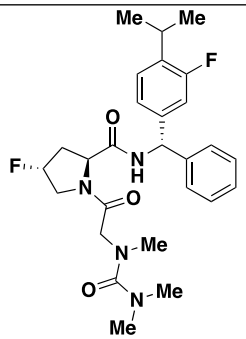
333		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropancarbonil]pirrolidin-2-carboxamida
334		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
335		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
336		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
337		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

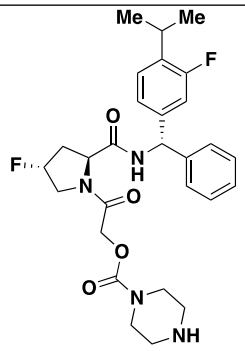
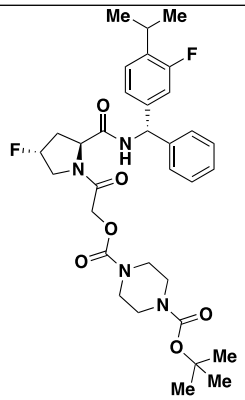
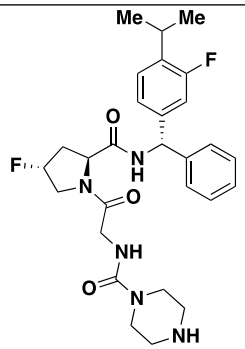
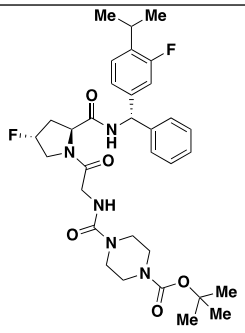
338		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1,2-oxazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
339		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
340		(2S,4R,5S)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
341		(5S)-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-4-azaespiro[2,4]heptan-5-carboxamida
342		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridazin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

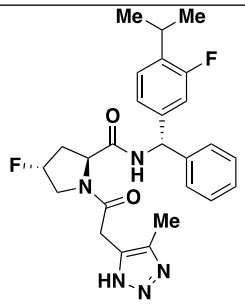
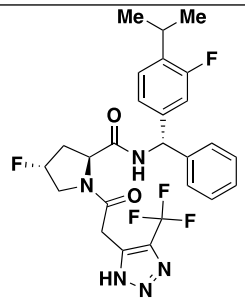
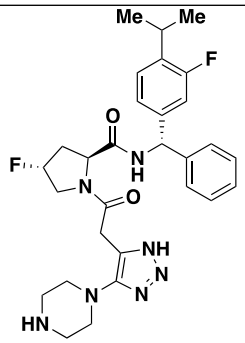
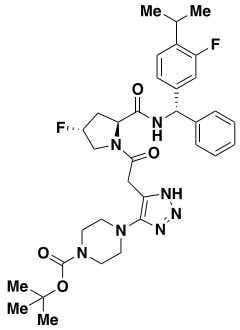
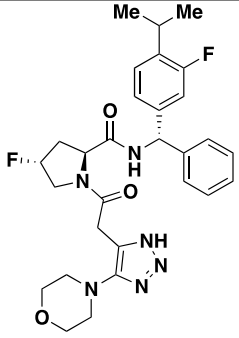
343		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridazin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
344		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(pirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
345		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(pirimidin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
346		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(pirimidin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
347		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

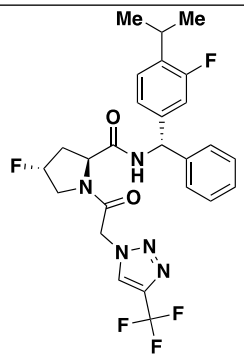
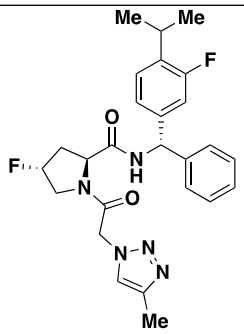
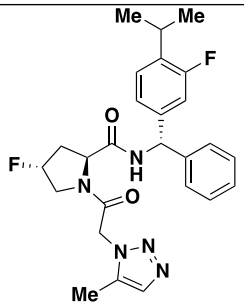
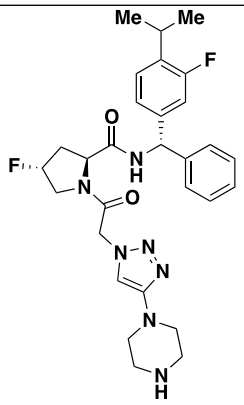
348		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
349		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
350		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
351		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
352		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

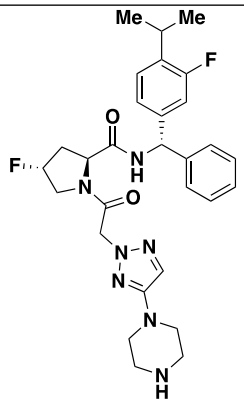
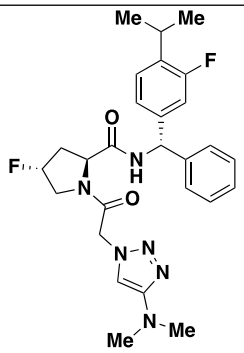
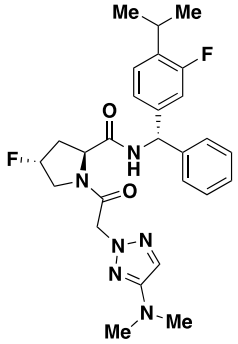
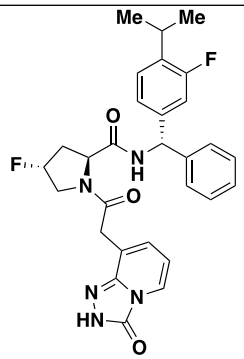
353		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
354		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
355		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
356		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
357		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(quinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

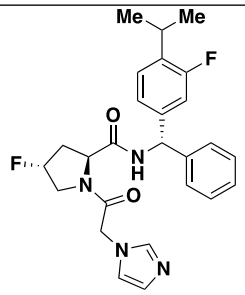
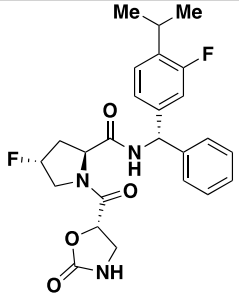
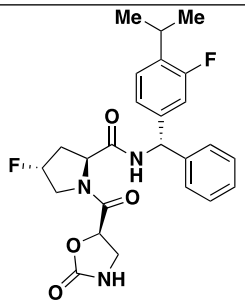
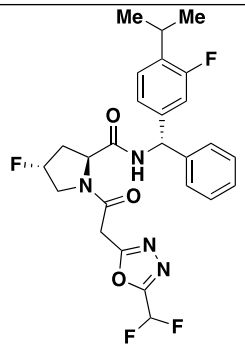
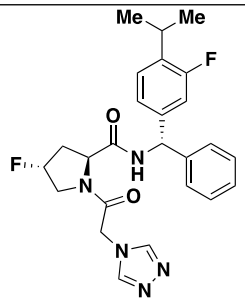
358		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
359		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
360		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil N,N-dimetilcarbamato
361		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
362		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)(metil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

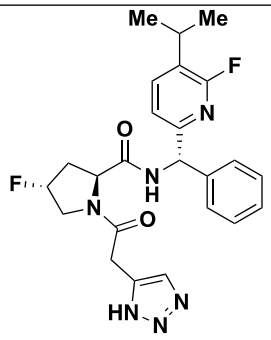
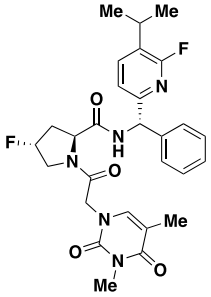
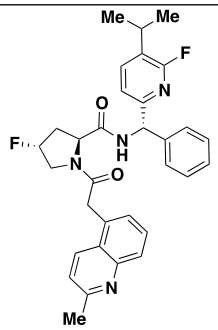
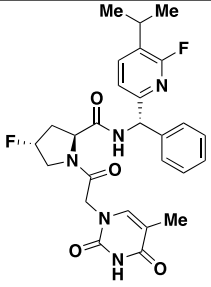
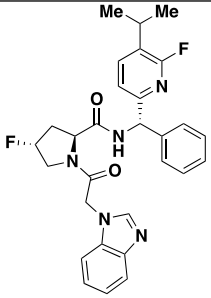
363		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil piperazin-1-carboxilato
364		1-ter-butil 4-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil} piperazin-1,4-dicarboxilato
365		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-carboxamida
366		ter-butil 4-({2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}carbamoil)piperazin-1-carboxilato

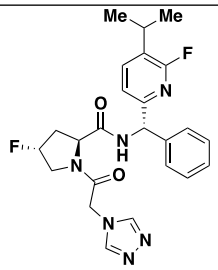
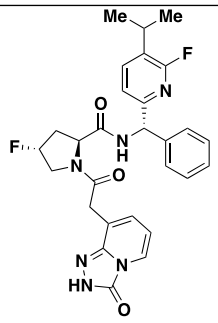
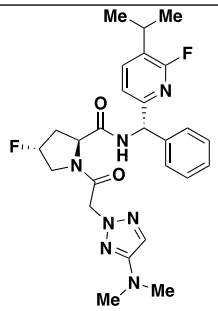
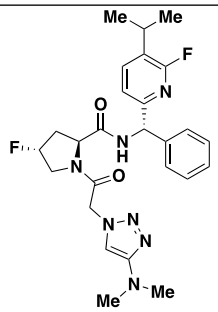
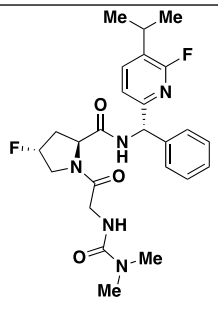
367		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
368		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
369		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
370		ter-butil 4-(5-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazin-1-carboxilato
371		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(morfolin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

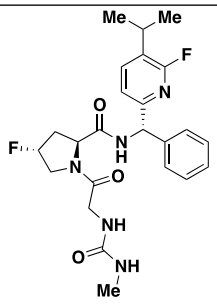
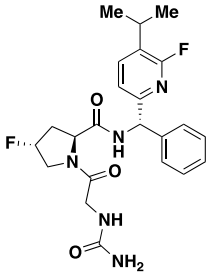
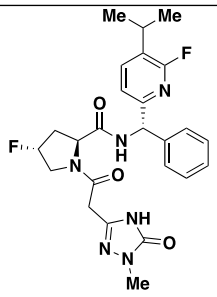
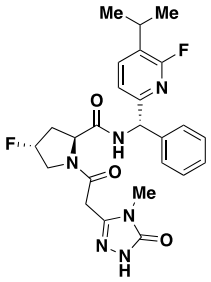
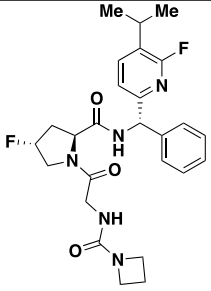
372		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
373		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
374		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
375		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

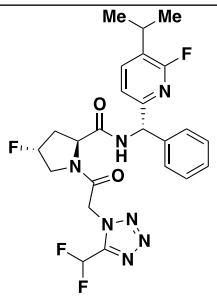
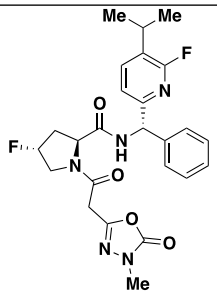
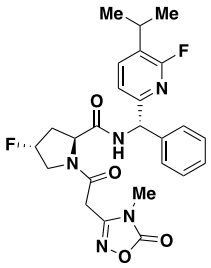
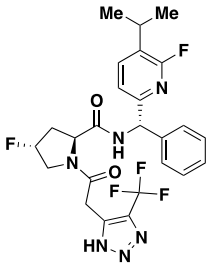
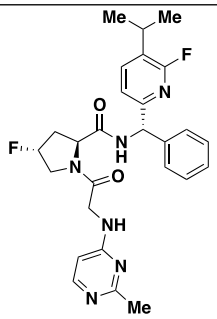
376		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
377		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
378		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
379		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida

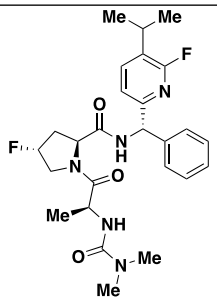
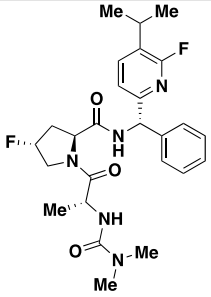
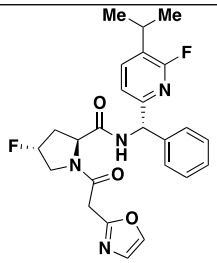
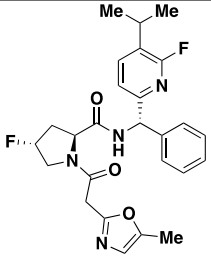
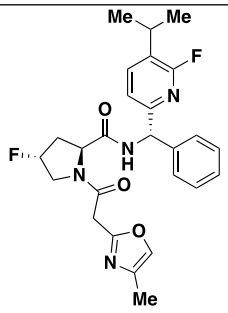
380		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-imidazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
381		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(5S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida
382		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(5R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida
383		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
384		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

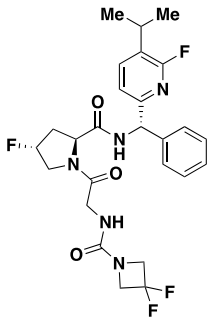
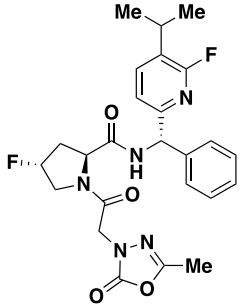
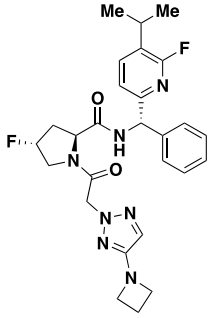
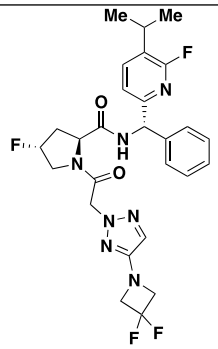
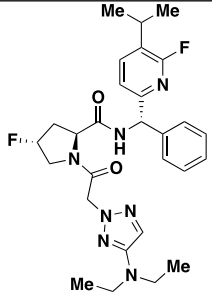
385		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida
386		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
387		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
388		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
389		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

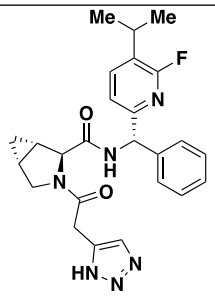
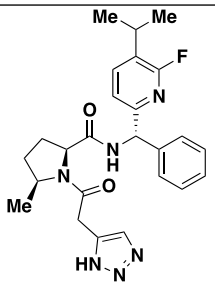
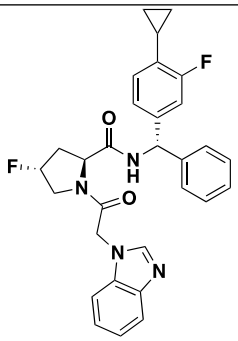
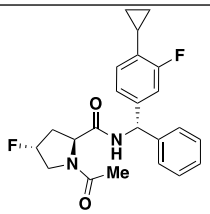
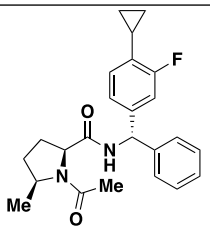
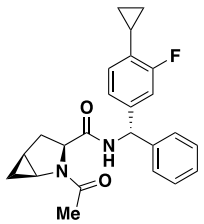
390		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
391		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
392		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
393		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
394		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

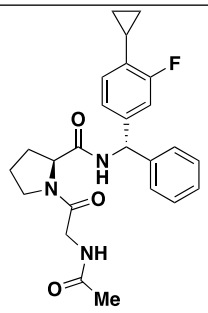
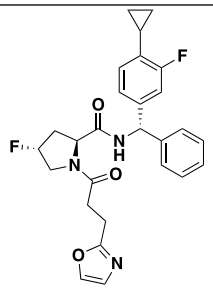
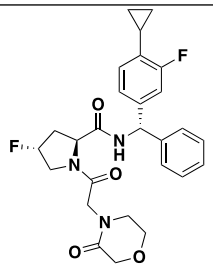
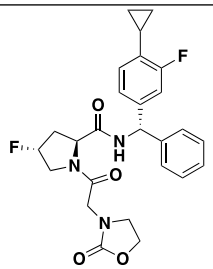
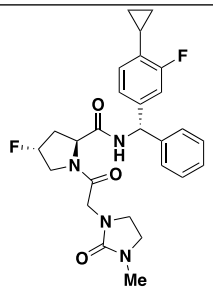
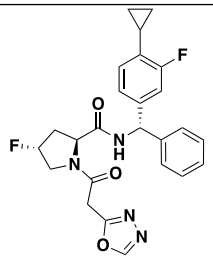
395		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
396		(2S,4R)-1-[2-(carbamoilamino)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
397		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
398		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
399		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

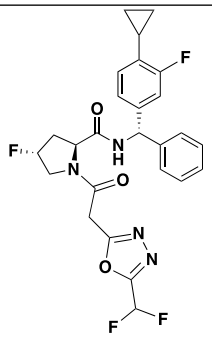
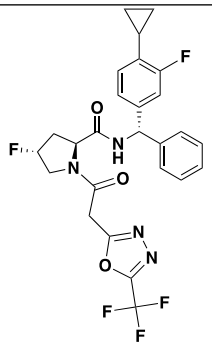
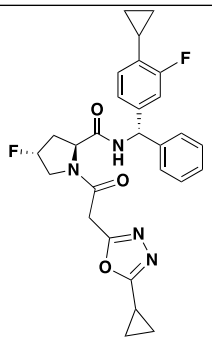
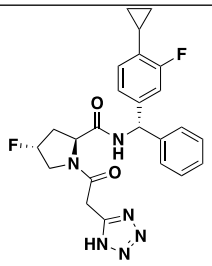
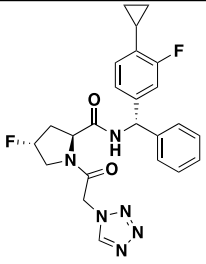
400		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
401		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
402		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
403		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
404		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

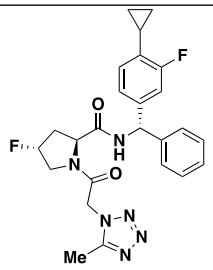
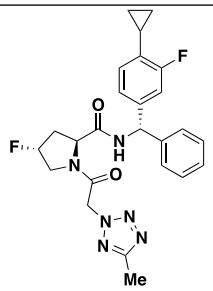
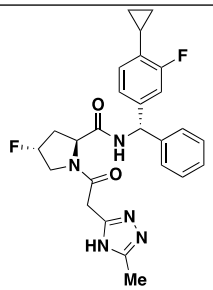
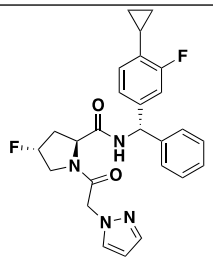
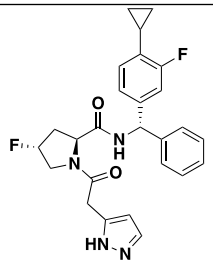
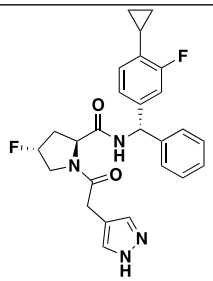
405		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
406		(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
407		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
408		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
409		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

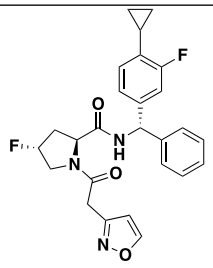
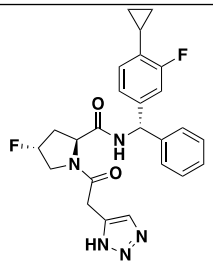
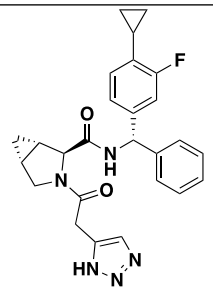
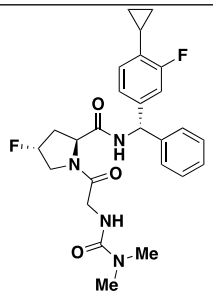
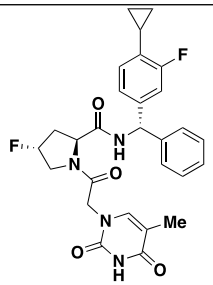
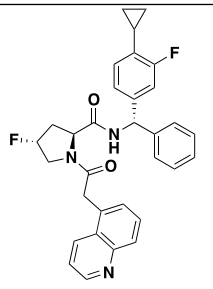
410		(2S,4R)-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
411		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
412		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
413		(2S,4R)-1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
414		(2S,4R)-1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

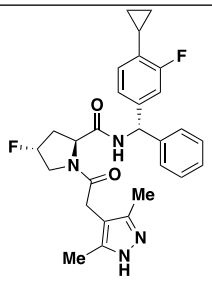
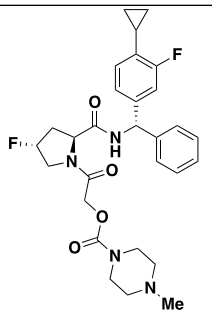
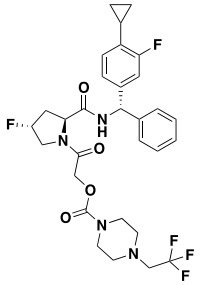
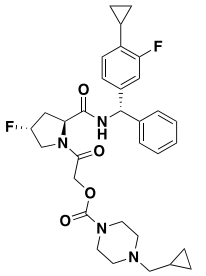
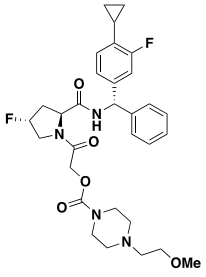
415		(1S,2S,5R)-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida
416		(2S,5S)-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
417		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acetil)-*N*-((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
418		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
419		(2S,5S)-1-acetil-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-5-metilpirrolidin-2-carboxamida
420		(1S,3S,5S)-2-acetil-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida

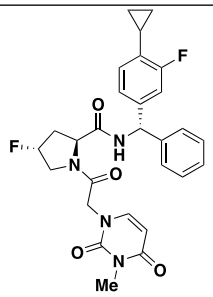
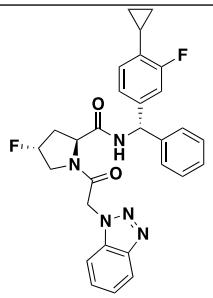
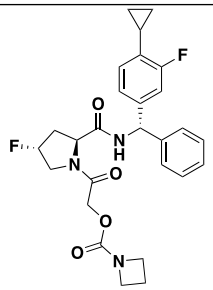
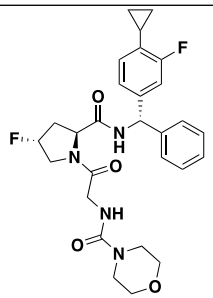
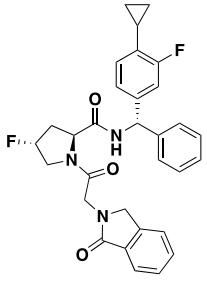
421		(2S)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida
422		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[3-(1,3-oxazol-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
423		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-oxomorfolin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
424		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
425		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
426		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

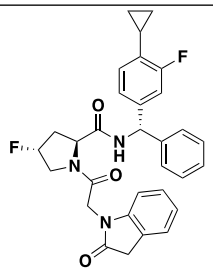
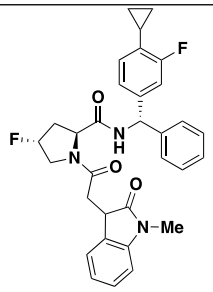
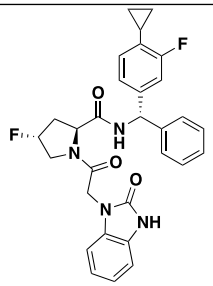
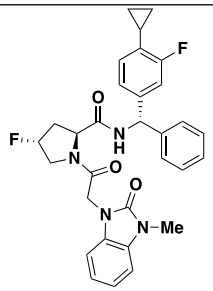
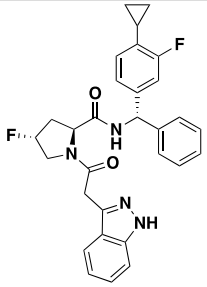
427		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
428		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
429		(2S,4R)-1-[2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
430		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
431		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

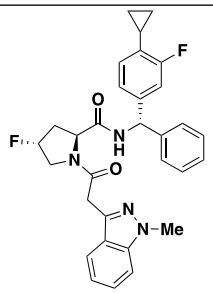
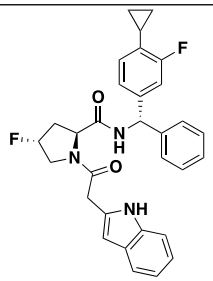
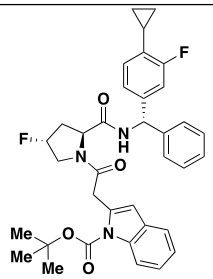
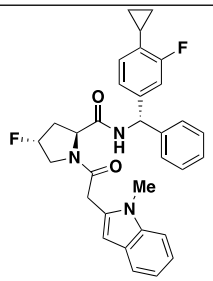
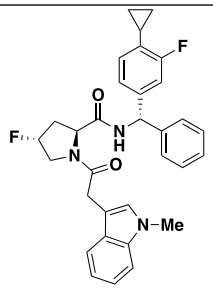
432		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
433		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
434		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
435		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
436		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
437		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

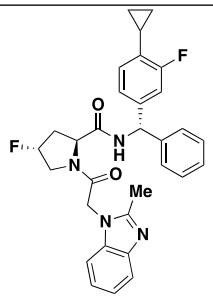
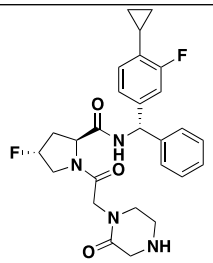
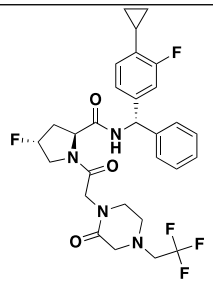
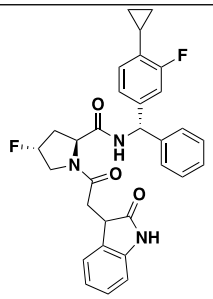
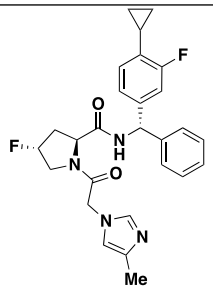
438		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
439		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
440		(1S,2S,5R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida
441		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
442		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
443		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

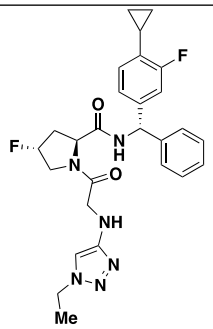
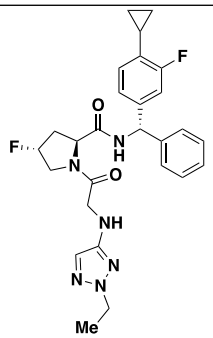
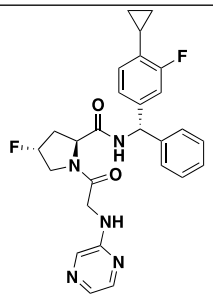
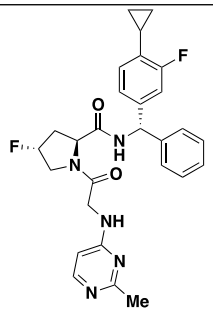
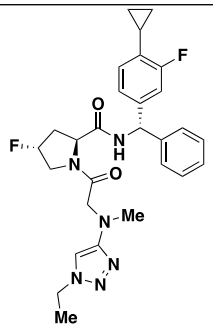
444		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
445		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-metilpiperazin-1-carboxilato
446		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato
447		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxilato
448		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxilato

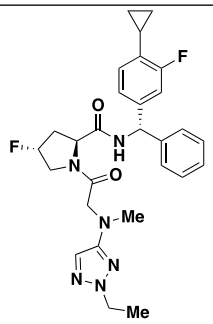
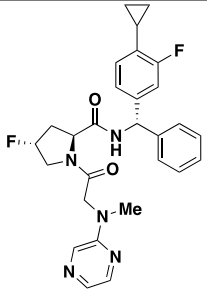
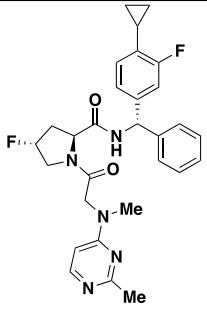
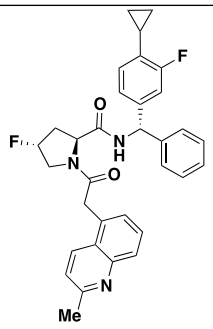
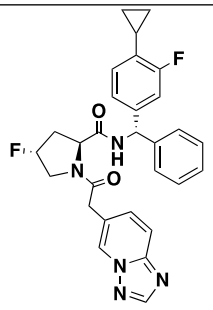
449		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
450		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
451		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil azetidin-1-carboxilato
452		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}morfolin-4-carboxamida
453		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

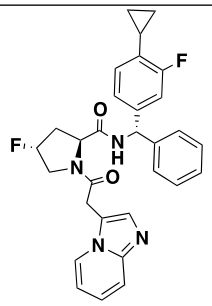
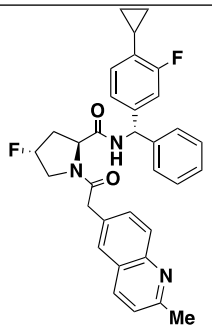
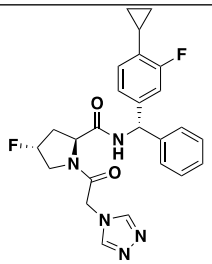
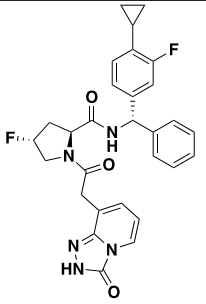
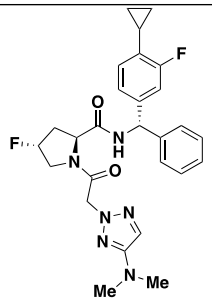
454		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
455		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
456		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
457		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
458		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

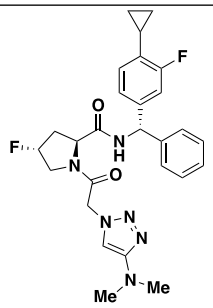
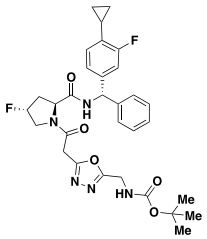
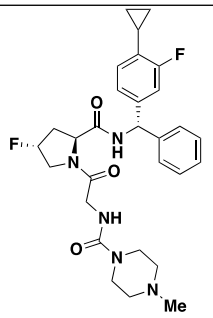
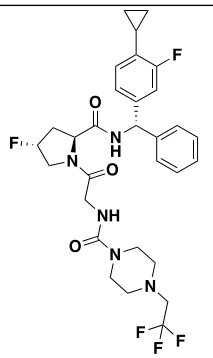
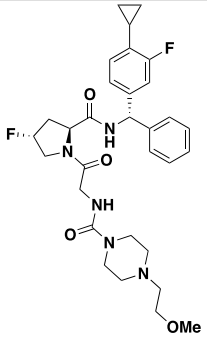
459		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
460		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
461		ter-butil 2-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-1-carboxilato
462		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
463		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

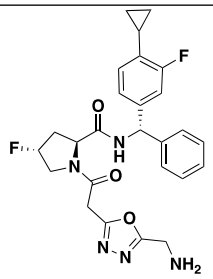
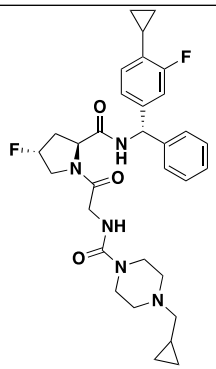
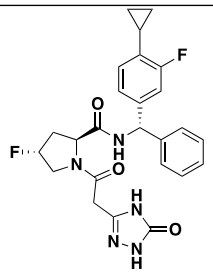
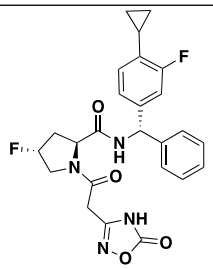
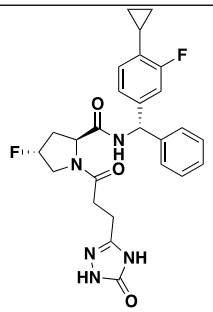
464		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
465		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxopiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
466		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
467		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
468		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

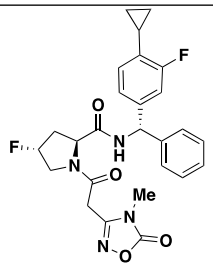
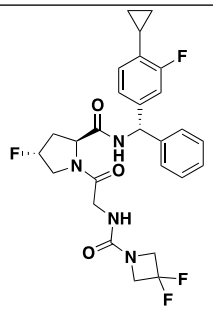
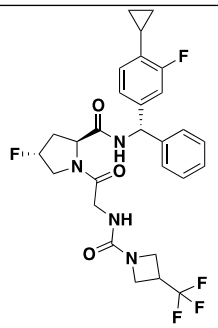
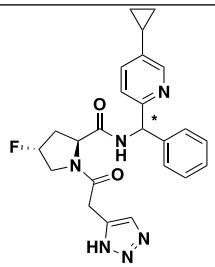
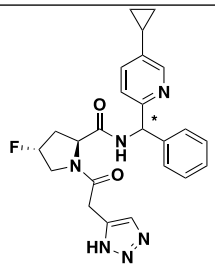
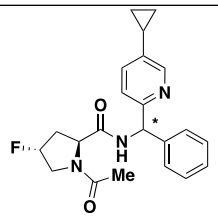
469		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
470		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
471		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(pirazin-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
472		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
473		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)(metil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

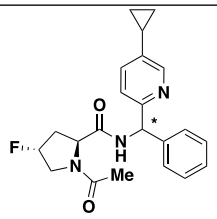
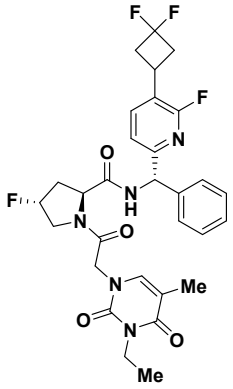
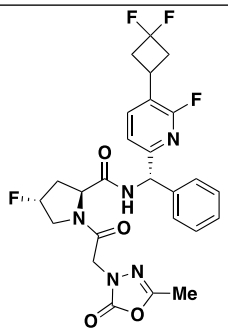
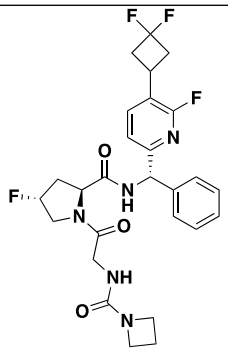
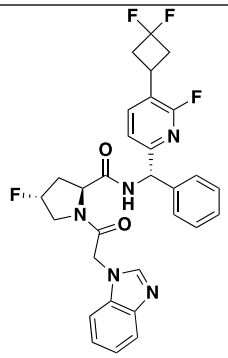
474		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)(metil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
475		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[metil(pirazin-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
476		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[metil(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
477		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
478		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida

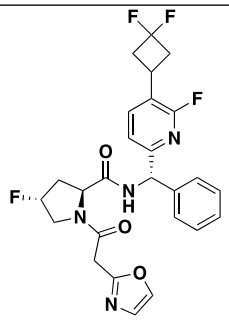
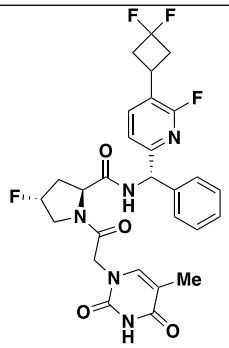
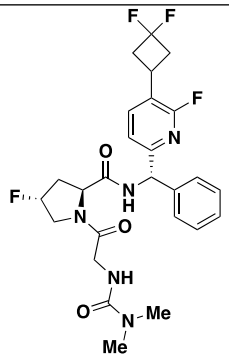
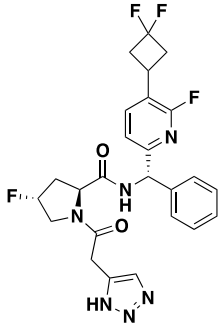
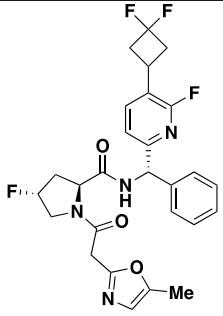
479		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
480		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
481		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
482		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
483		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

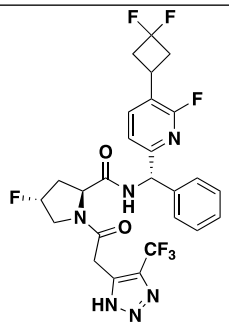
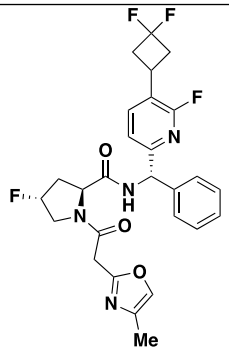
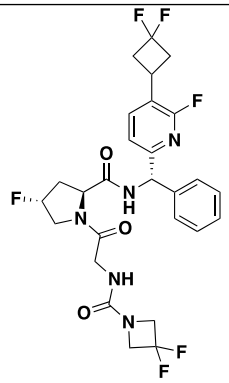
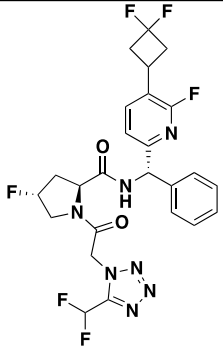
484		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
485		ter-butil N-[(5-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]carbamato
486		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metilpiperazin-1-carboxamida
487		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida
488		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxamida

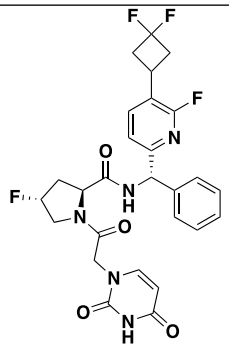
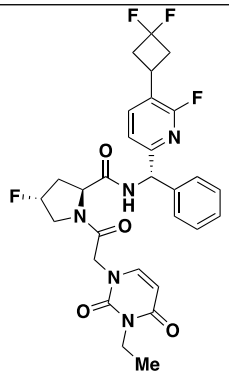
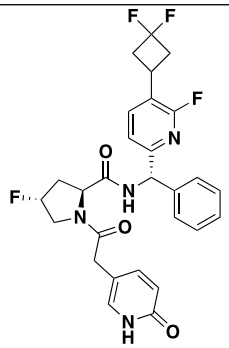
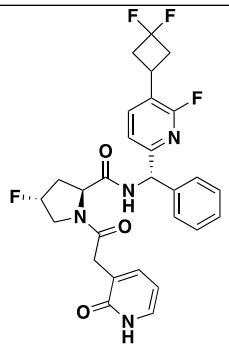
489		(2S,4R)-1-{2-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
490		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxamida
491		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
492		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
493		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida

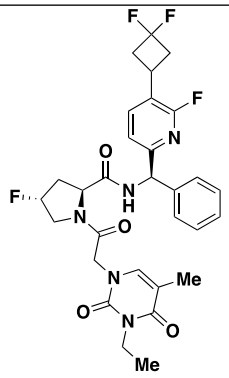
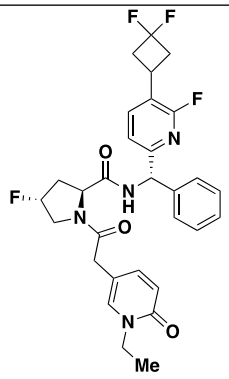
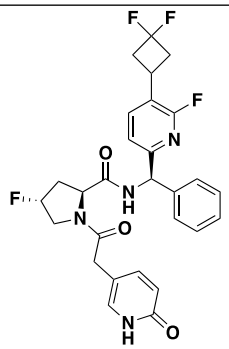
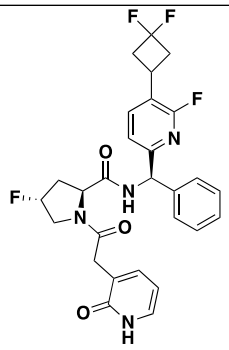
494		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
495		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
496		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{[3- (trifluorometil)azetidin-1-carbonil]amino}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
497		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*S*) o (*R*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
498		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*R*) o (*S*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
499		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (*R*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

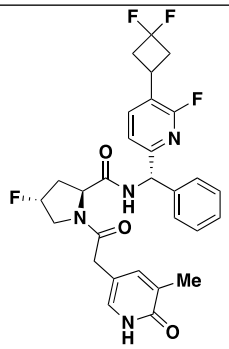
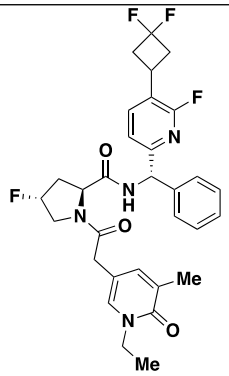
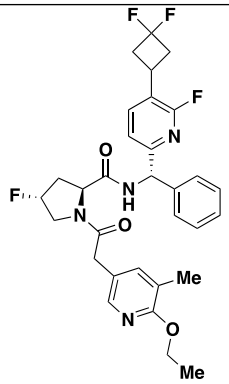
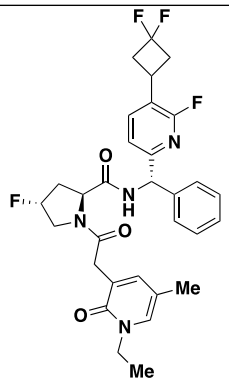
500		(2S,4R)-1-acetil-N-[(R) o (*S*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (segundo isómero de elución)
501		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-1-(2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
502		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
503		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
504		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

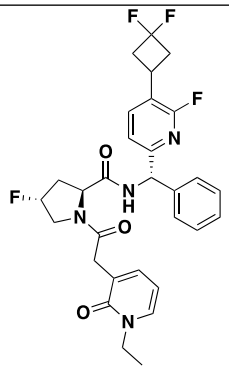
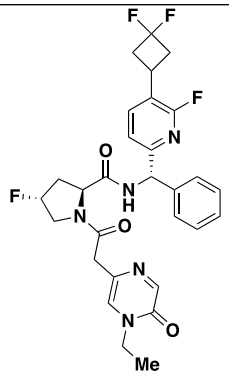
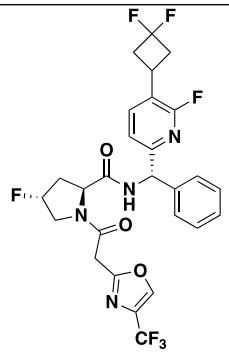
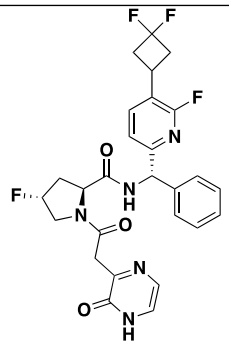
505		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
506		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
507		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
508		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
509		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

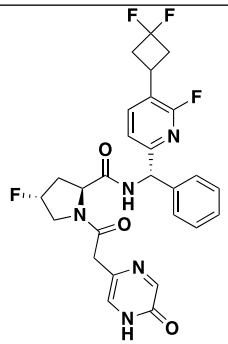
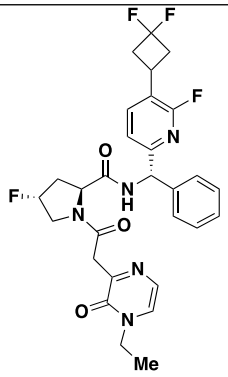
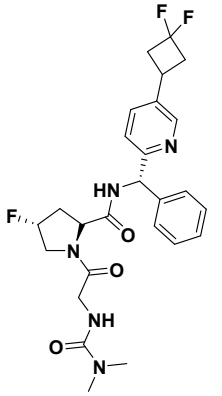
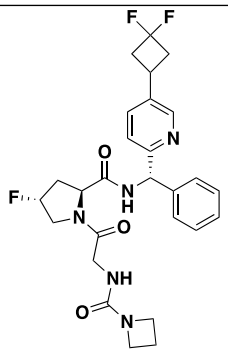
510		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
511		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
512		(2S,4R)-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
513		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

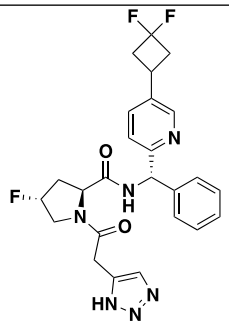
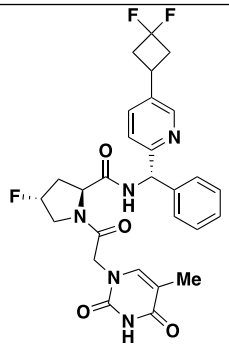
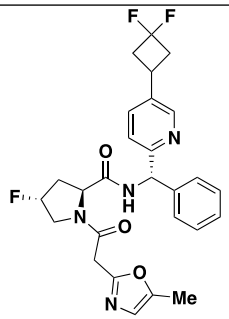
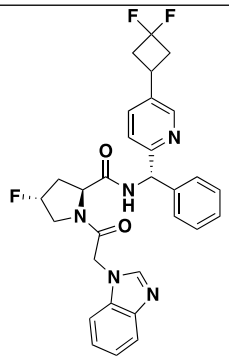
514		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
515		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
516		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
517		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

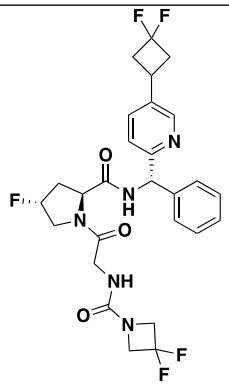
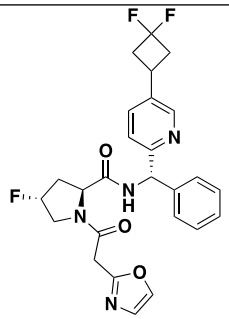
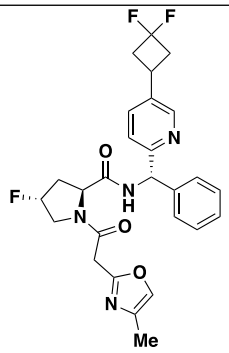
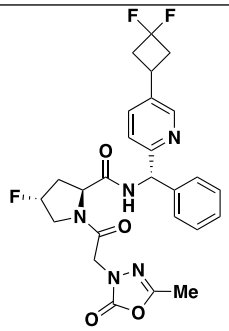
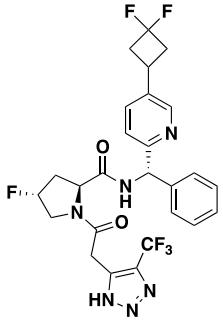
518		(2S,4R)-N-[(R)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
519		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
520		(2S,4R)-N-[(R)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
521		(2S,4R)-N-[(R)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

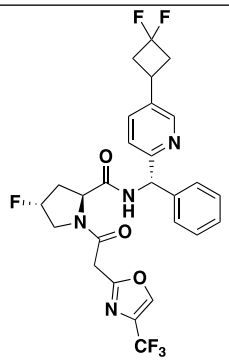
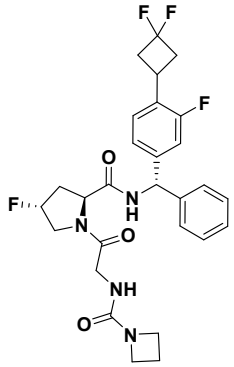
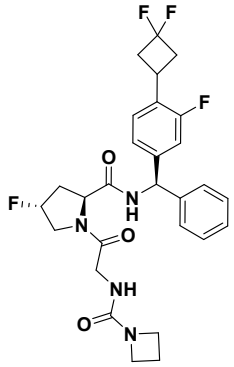
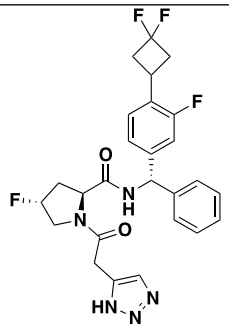
522		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
523		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
524		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
525		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

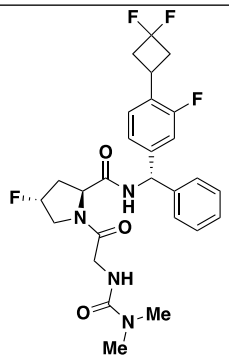
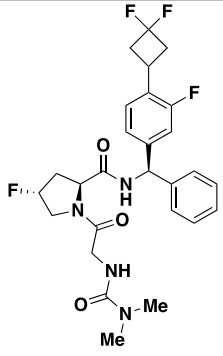
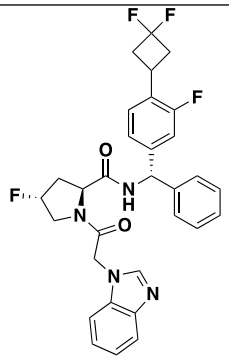
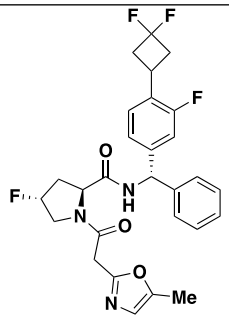
526		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
527		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
528		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
529		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

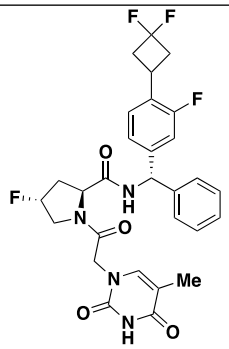
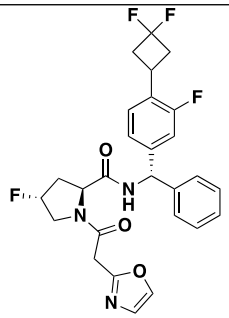
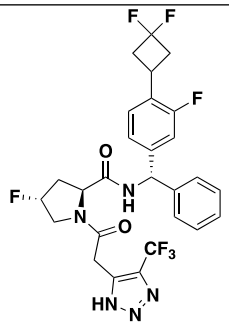
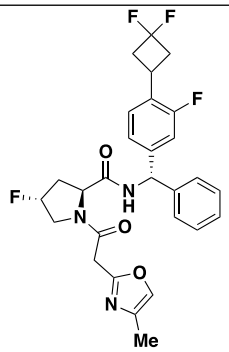
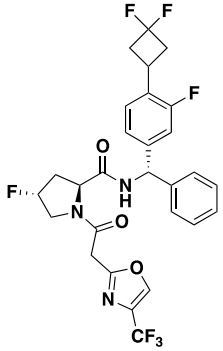
530		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
531		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
532		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metil)-1-((dimetilcarbamoil)glicil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
533		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

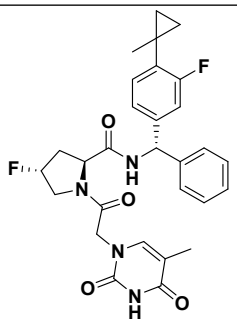
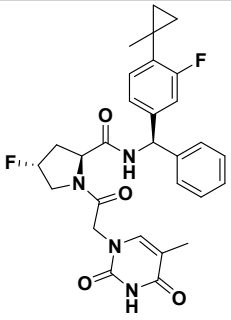
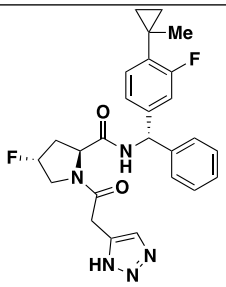
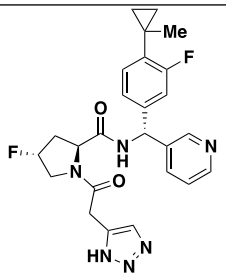
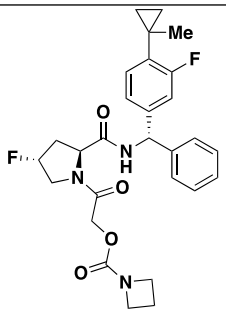
534		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
535		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
536		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
537		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

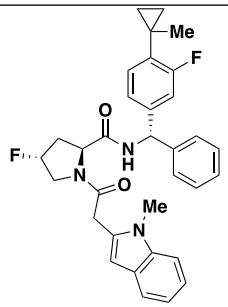
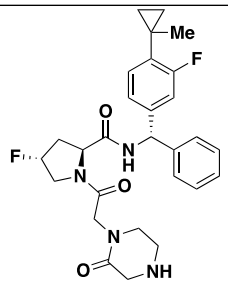
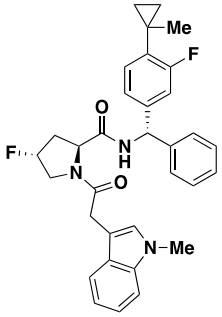
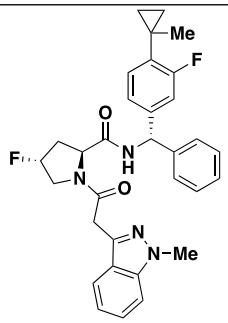
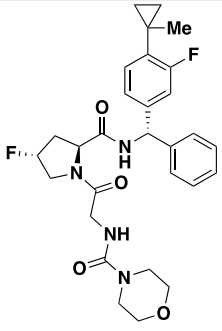
538		(2S,4R)-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
539		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
540		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
541		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
542		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

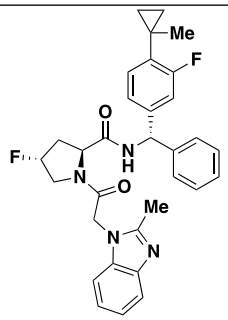
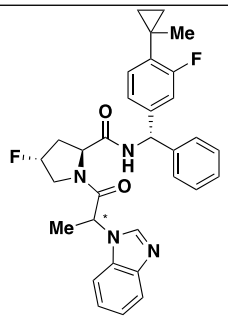
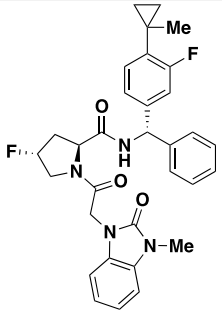
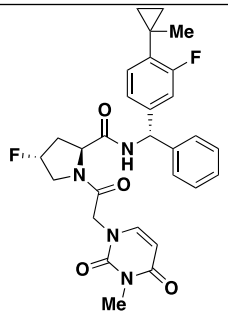
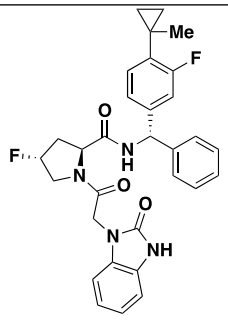
543		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
544		(2*S*,4*R*)-1-((azetidin-1-carbonil)glicil)-*N*-((*S*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
545		(2*S*,4*R*)-1-((azetidin-1-carbonil)glicil)-*N*-((*R*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
546		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

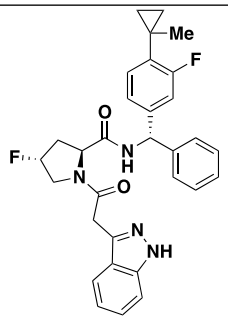
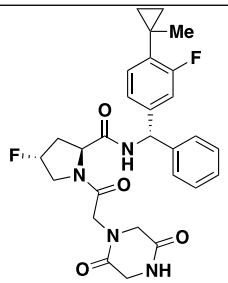
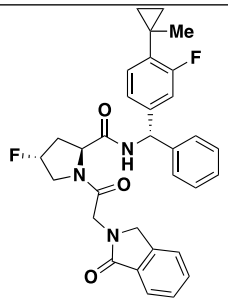
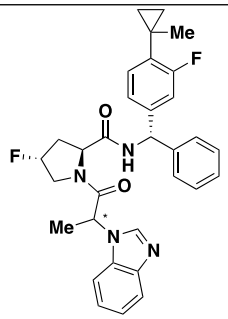
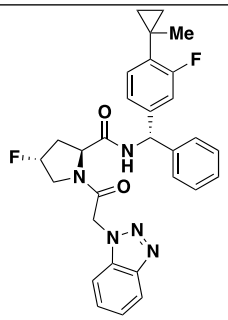
547		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
548		(2S,4R)-N-[(R)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
549		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
550		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

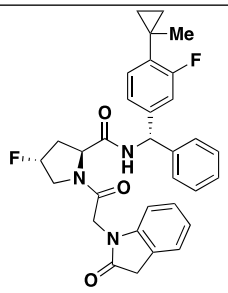
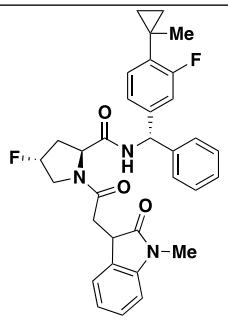
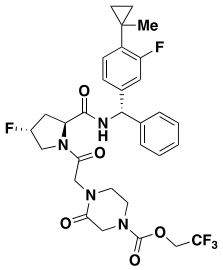
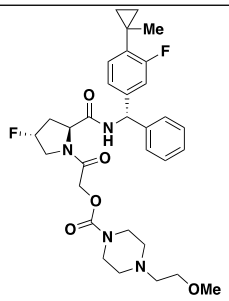
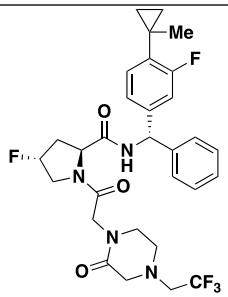
551		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
552		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
553		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
554		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
555		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

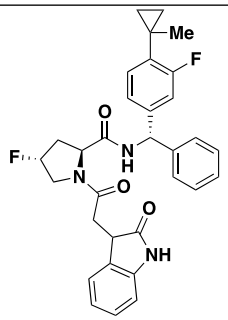
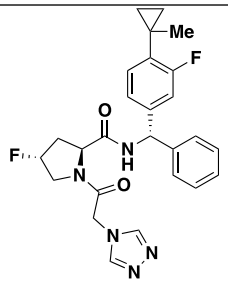
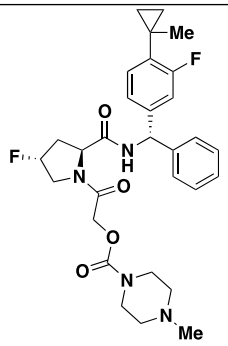
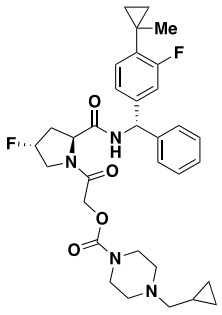
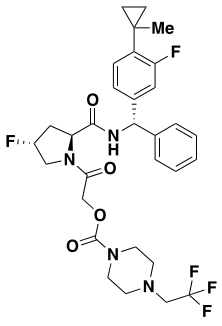
556		(2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida
557		(2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*R*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida
558		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
559		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](piridin-3-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
560		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil azetidin-1-carboxilato

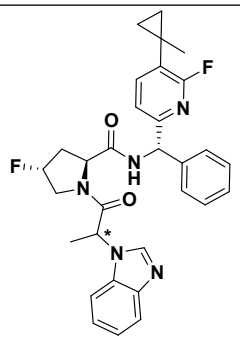
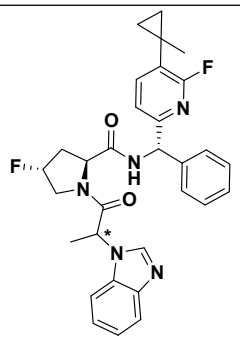
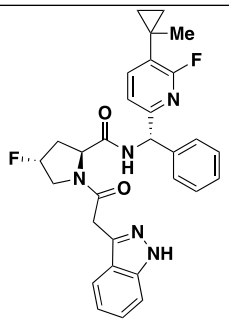
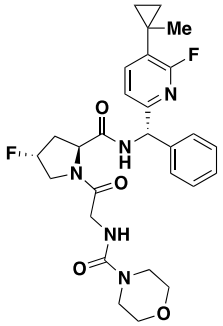
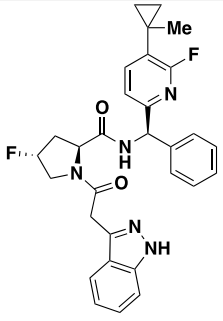
561		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
562		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-oxopiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
563		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
564		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
565		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}morfolin-4-carboxamida

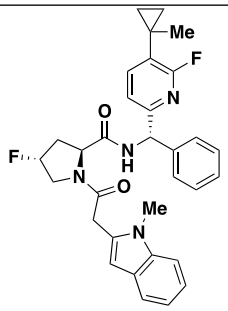
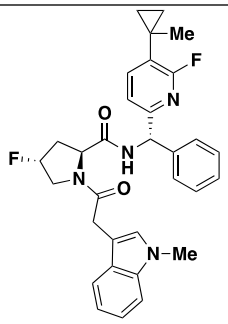
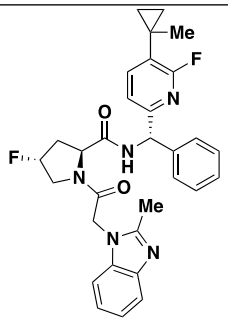
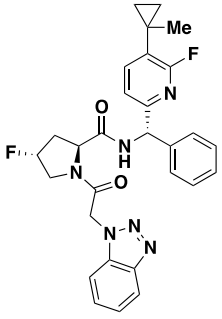
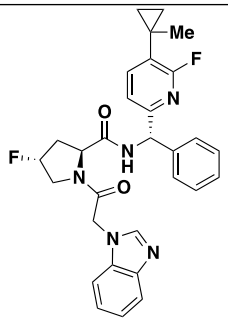
566		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
567		(2S,4R)-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil] pirrolidin-2-carboxamida
568		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
569		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
570		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

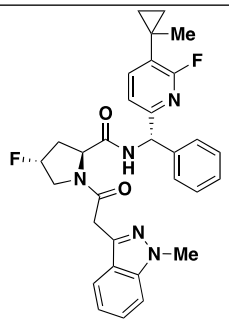
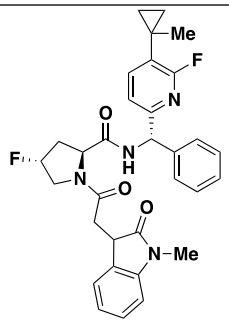
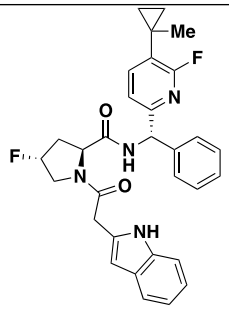
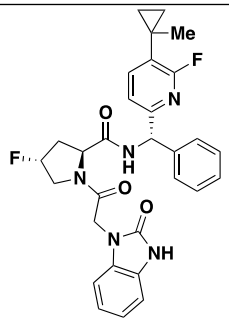
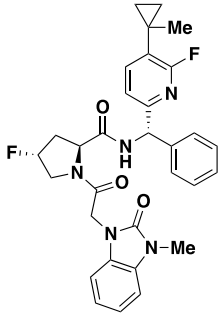
571		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
572		(2S,4R)-1-[2-(2,5-dioxopiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil] pirrolidin-2-carboxamida
573		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
574		(2S,4R)-1-[(2S) o 2R)-2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil] pirrolidin-2-carboxamida
575		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil] pirrolidin-2-carboxamida

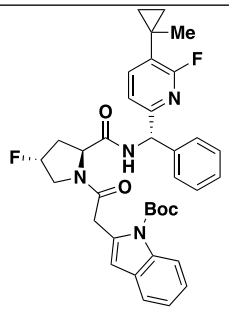
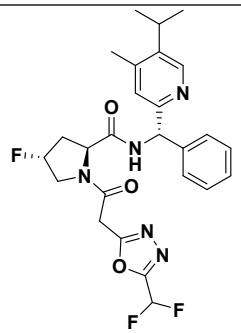
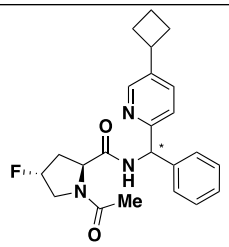
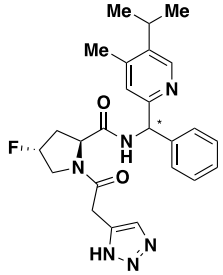
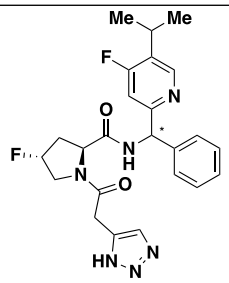
576		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
577		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
578		2,2,2-trifluoroetil 4-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-oxopiperazin-1-carboxilato
579		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxilato
580		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-{2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

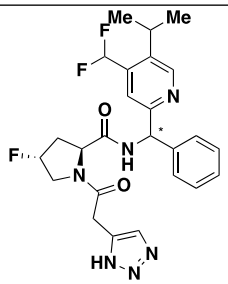
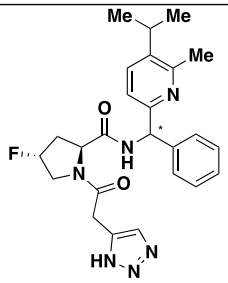
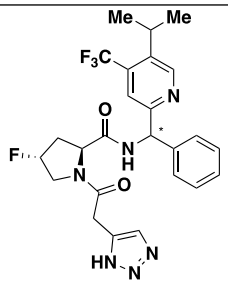
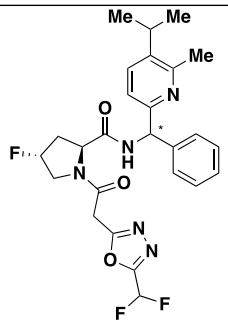
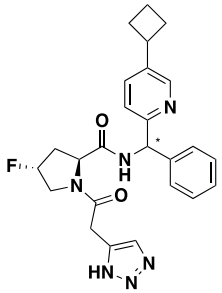
581		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
582		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
583		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-metilpiperazin-1-carboxilato
584		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxilato
585		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato

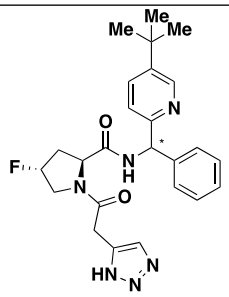
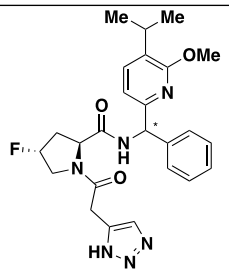
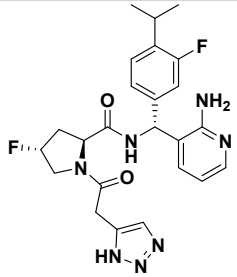
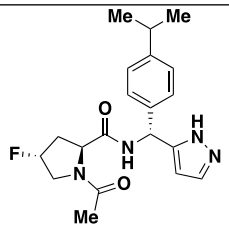
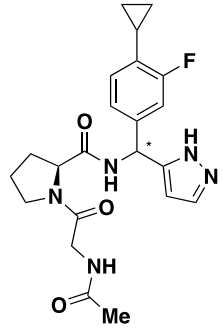
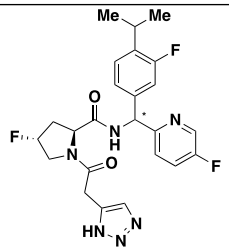
586		(2*S*,4*R*)-1-((*R*) o (*S*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)propanoil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida
587		(2*S*,4*R*)-1-((*S*) o (*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)propanoil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida
588		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
589		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}morfolin-4-carboxamida
590		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

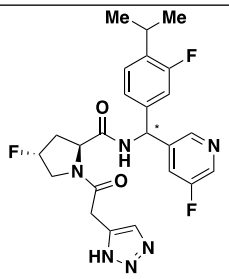
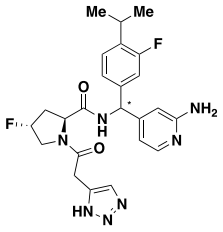
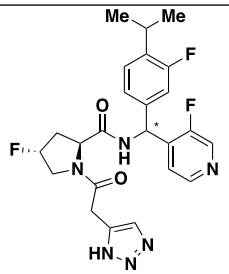
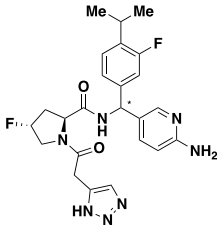
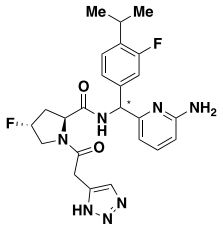
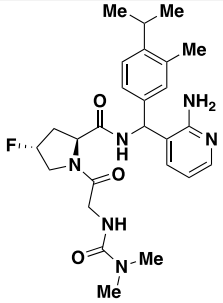
591		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
592		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
593		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
594		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
595		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

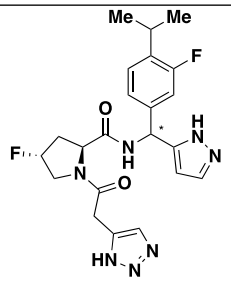
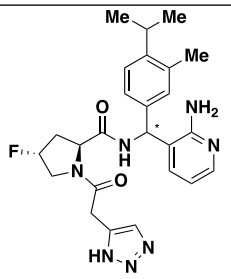
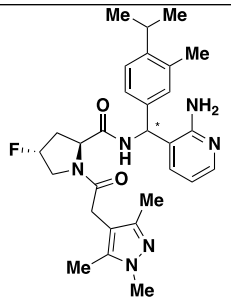
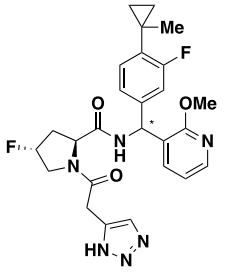
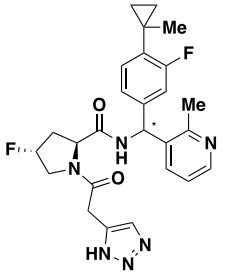
596		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
597		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
598		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
599		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
600		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

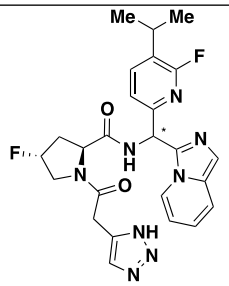
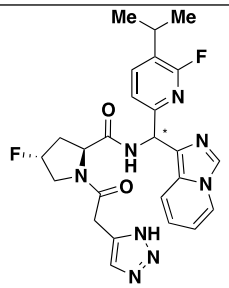
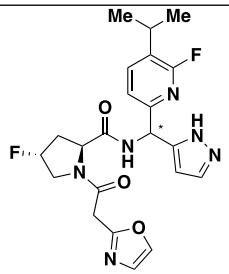
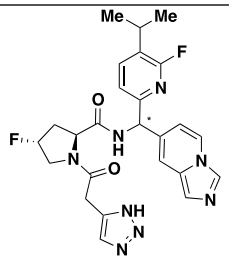
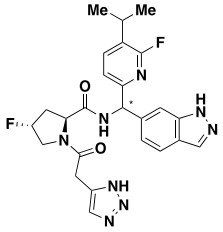
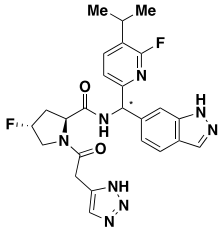
601		ter-butil 2-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-1-carboxilato
602		(2*S*,4*R*)-1-(2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida
603		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (R)-(5-ciclobutilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
604		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
605		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[4-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

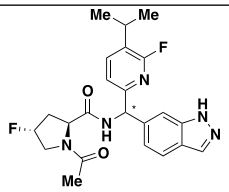
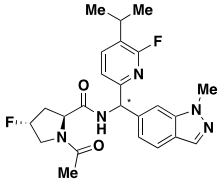
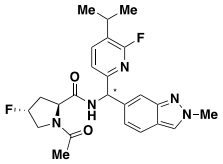
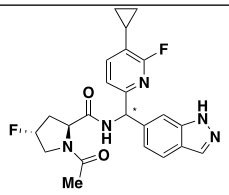
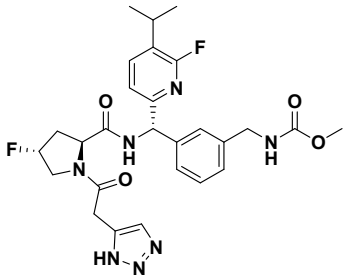
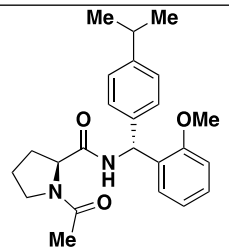
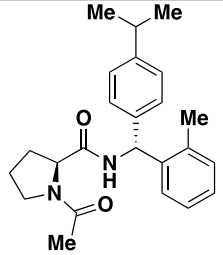
606		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-[4-(difluorometil)-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
607		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
608		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-fenil[5-(propan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
609		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
610		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(5-ciclobutilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

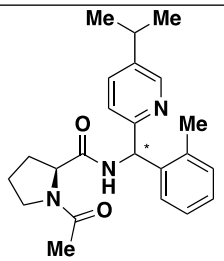
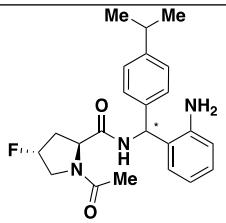
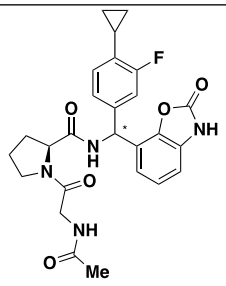
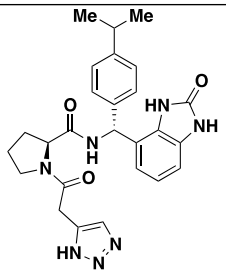
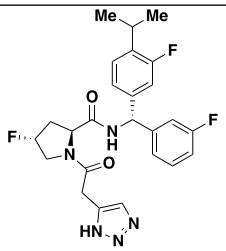
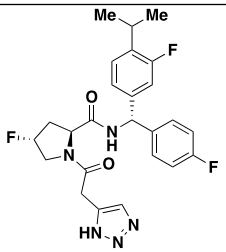
611		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(5-ter-butilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
612		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-metoxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
613		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*R*)-(2-aminopiridin-3-il)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
614		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S)-[4-(propan-2-il)fenil](1H-pirazol-5-il)metil]pirrolidin-2-carboxamida
615		(2S)-N-[(R) o (S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(1H-pirazol-5-il)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida
616		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](5-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

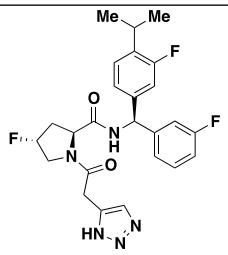
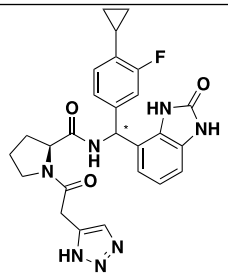
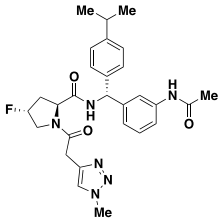
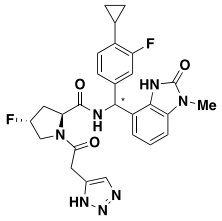
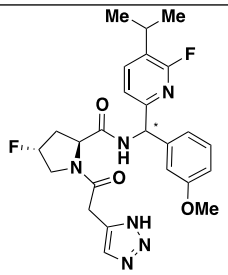
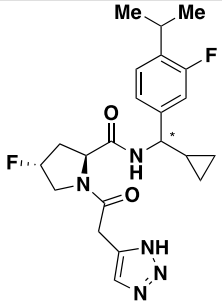
617		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](5-fluoropiridin-3-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
618		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(2-aminopiridin-4-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
619		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](3-fluoropiridin-4-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
620		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(6-aminopiridin-3-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
621		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(6-aminopiridin-2-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
622		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

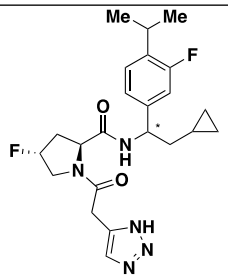
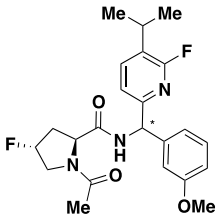
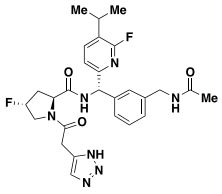
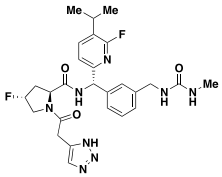
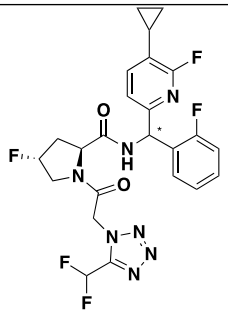
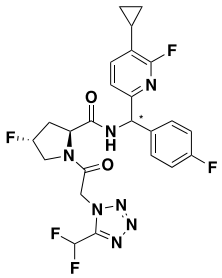
623		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](1H-pirazol-5-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
624		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
625		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
626		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](2-metoxipiridin-3-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
627		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](2-metilpiridin-3-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

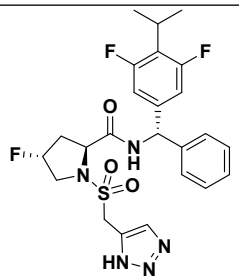
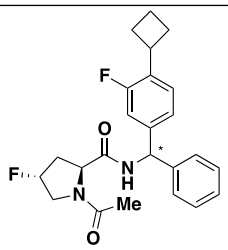
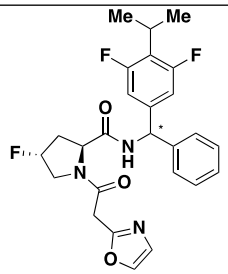
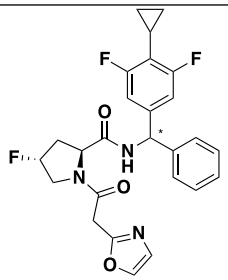
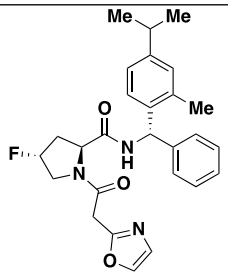
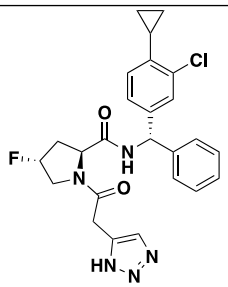
628		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-3-il})metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
629		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-1-il})metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
630		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-pirazol-5-il)metil]-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
631		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-7-il})metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
632		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-indazol-6-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
633		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-indazol-6-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

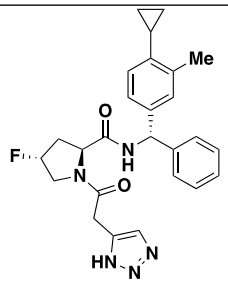
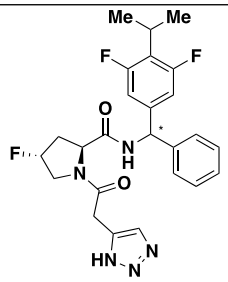
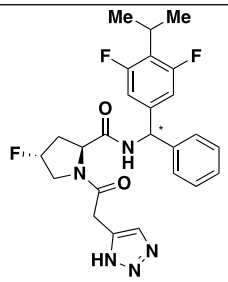
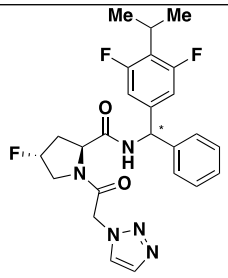
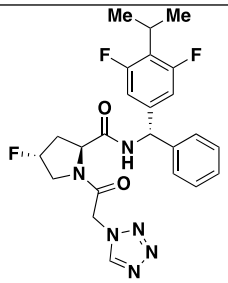
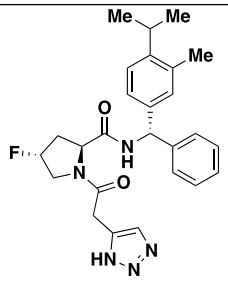
634		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-indazol-6-il)metil]pirrolidin-2-carboxamida
635		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1-metil-1H-indazol-6-il)metil]pirrolidin-2-carboxamida
636		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](2-metil-2H-indazol-6-il)metil]pirrolidin-2-carboxamida
637		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(1H-indazol-6-il)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
638		metil (3-((*S*)-((2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamido)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)bencil)carbamato
639		(2S)-1-acetil-N-[(R)-(2-metoxifenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
640		(2S)-1-acetil-N-[(R)-(2-metilfenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

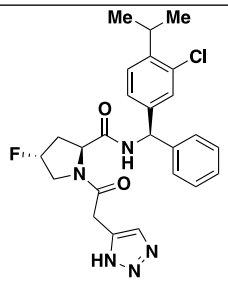
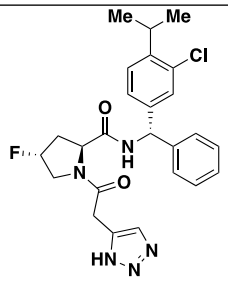
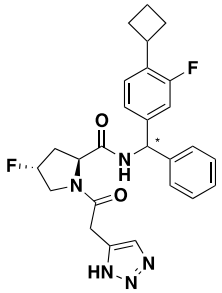
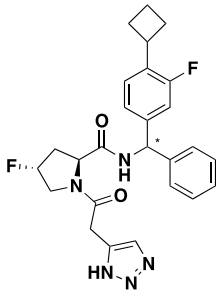
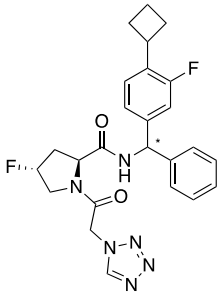
641		(2S)-1-acetil-N-[(S) o (R)-(2-metilfenil)[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
642		(2S,4R)-1-acetil-N-[(R) o (S)-(2-aminofenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
643		(2S)-N-[(R) o (S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-il)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida
644		(2S)-N-[(R)-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
645		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](3-fluorofenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
646		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](4-fluorofenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

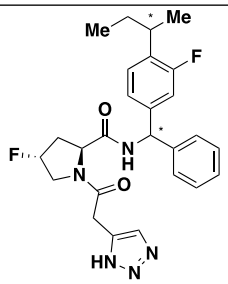
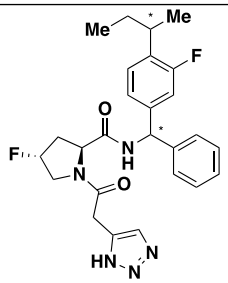
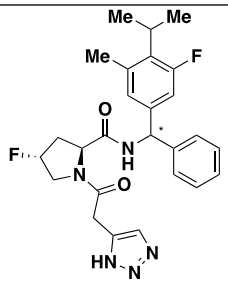
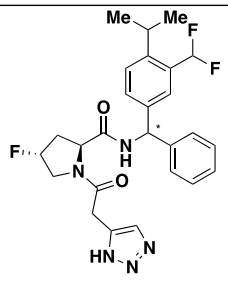
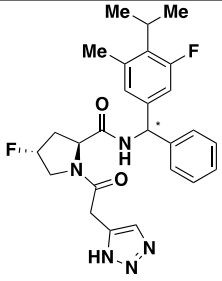
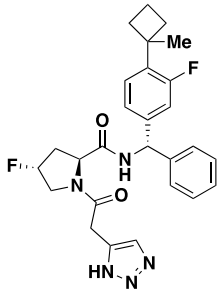
647		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](3-fluorofenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
648		(2S)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
649		(2S,4R)-N-[(R)-(3-acetamidofenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
650		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
651		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-metoxifenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
652		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-ciclopropil[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

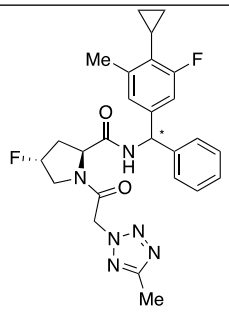
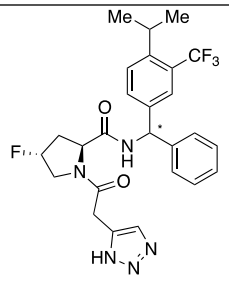
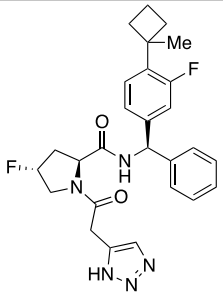
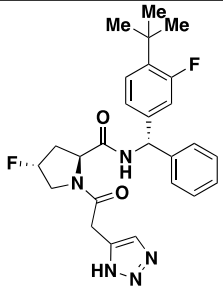
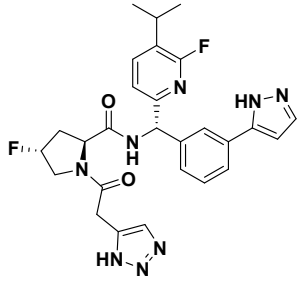
653		(2S,4R)-N-[(1S) o (1R)-2-ciclopropil-1-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]etil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
654		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-metoxifenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
655		(2S,4R)-N-[(S)-[3-(acetamidometil)fenil][6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
656		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-{[(metilcarbamoil)amino]metil}fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
657		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(2-fluorofenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
658		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(4-fluorofenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

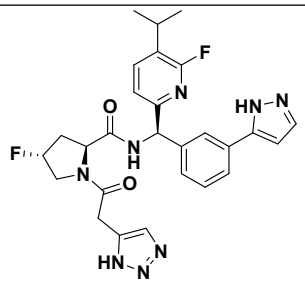
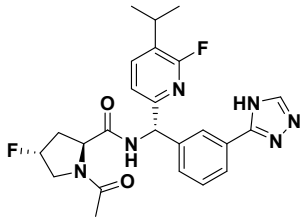
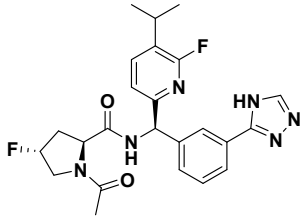
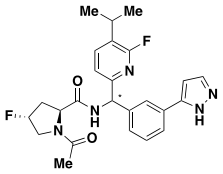
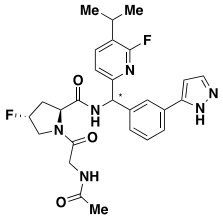
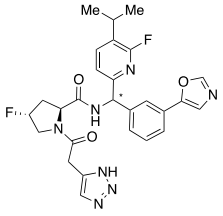
659		(2*S*,4*R*)-1-(((1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)sulfonil)-*N*-((*S*)-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
660		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (R)-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
661		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
662		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
663		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[2-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
664		(2S,4R)-N-[(S)-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

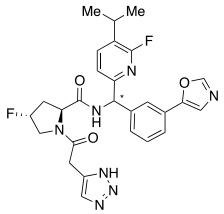
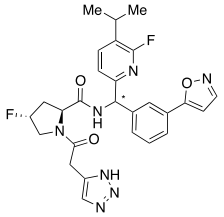
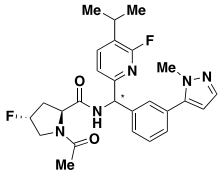
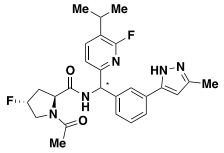
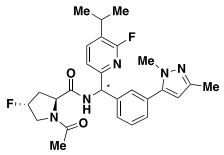
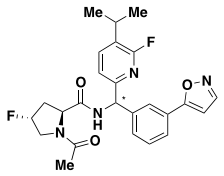
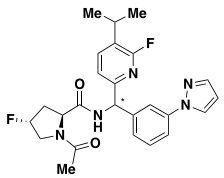
665		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-metilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
666		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
667		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
668		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
669		(2S,4R)-N-[(S)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
670		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

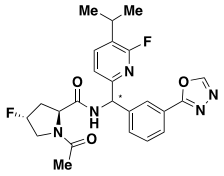
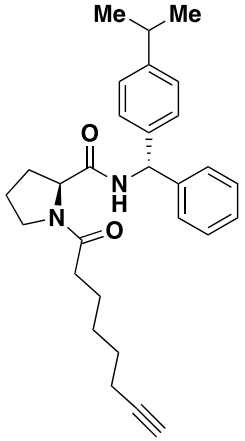
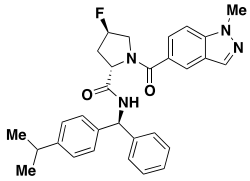
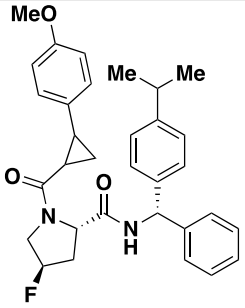
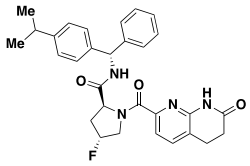
671		(2S,4R)-N-[(R)-[3-cloro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
672		(2S,4R)-N-[(S)-[3-cloro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
673		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
674		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
675		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

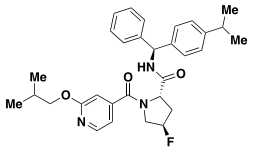
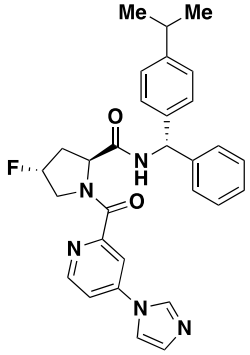
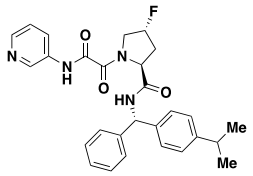
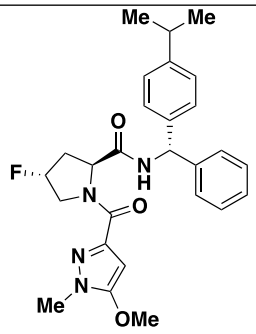
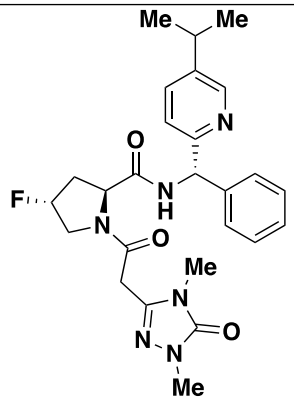
676		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-{4-[(2R) o (2S)-butan-2-il]-3-fluorofenil}(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
677		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-{4-[(2R) o (2S)-butan-2-il]-3-fluorofenil}(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
678		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-5-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
679		(2S,4R)-N-[(S)-[3-(difluorometil)-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
680		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[3-fluoro-5-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
681		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

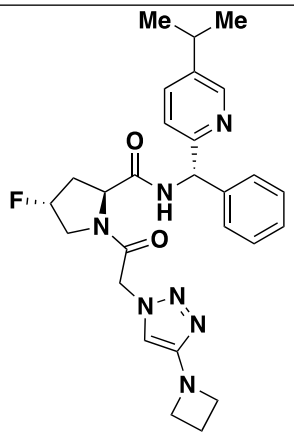
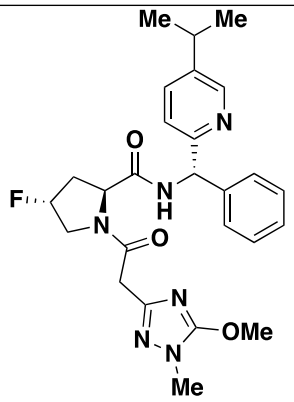
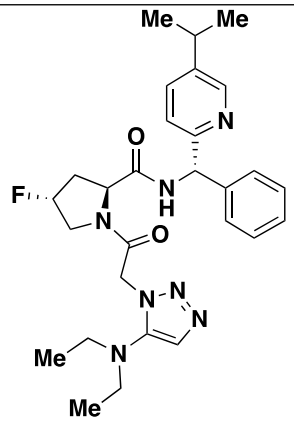
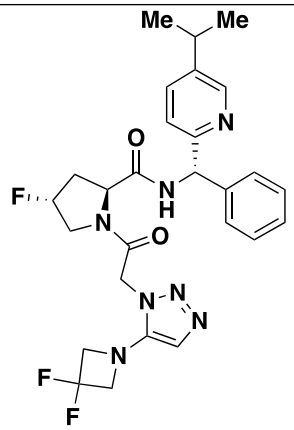
682		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(4-ciclopropil-3-fluoro-5-metilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
683		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-fenil[4-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
684		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
685		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ter-butil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
686		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*S*)-(3-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

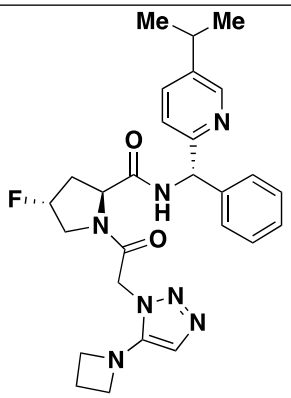
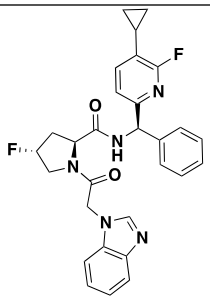
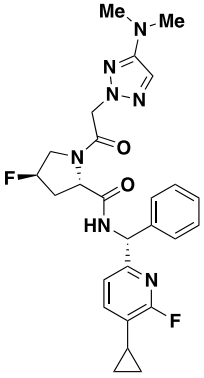
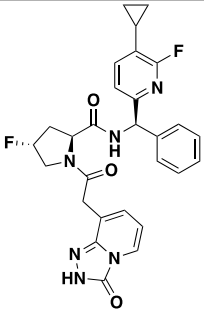
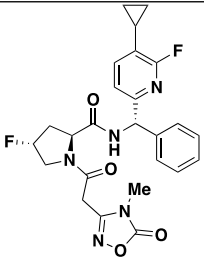
687		(2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*R*)-(3-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
688		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*) o (*R*)-(3-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-acetil-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
689		(2*S*,4*R*)-*N*-((*R*) o (*S*)-(3-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-acetil-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
690		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
691		(2S,4R)-1-(2-acetamidoacetil)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
692		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

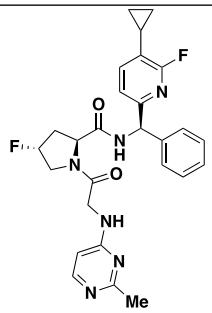
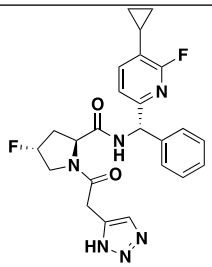
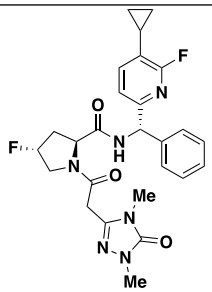
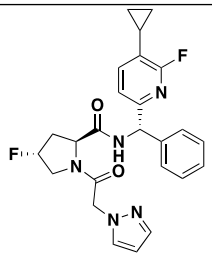
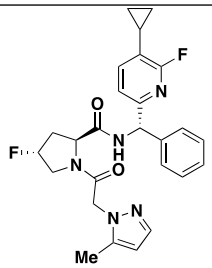
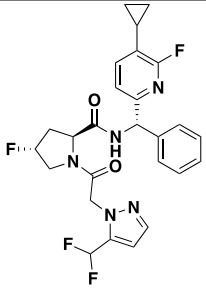
693		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
694		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,2-oxazol-5-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
695		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
696		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
697		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (R)-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)fenil][6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
698		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,2-oxazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
699		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

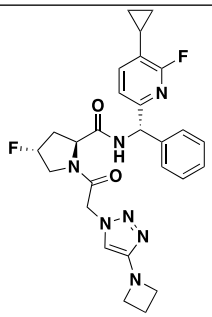
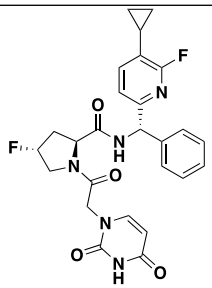
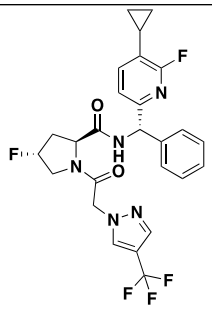
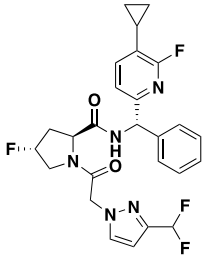
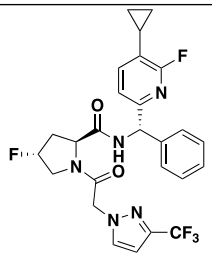
700		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
701		(2S)-1-(oct-7-inoil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
702		(2S,4R)-4-fluoro-1-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
703		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)ciclopropancarbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
704		(2S,4R)-4-fluoro-1-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

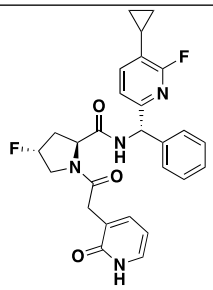
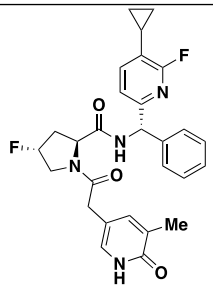
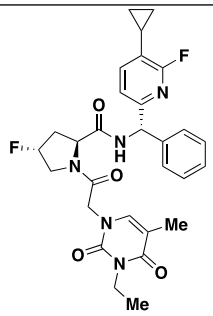
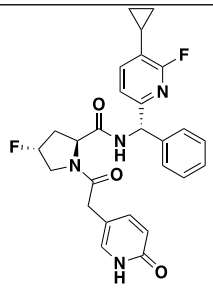
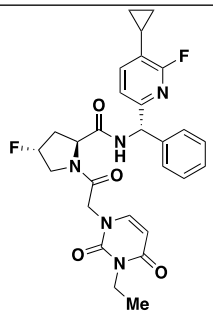
705		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metilpropoxi)piridin-4-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
707		(2S,4R)-4-fluoro-1-[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
708		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-{[(piridin-3-il)carbamoil]carbonil}pirrolidin-2-carboxamida
709		(2S,4R)-4-fluoro-1-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida
710		(2S,4R)-1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

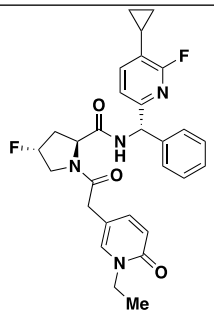
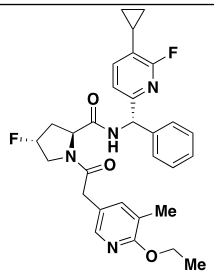
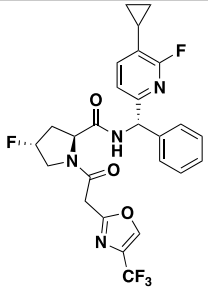
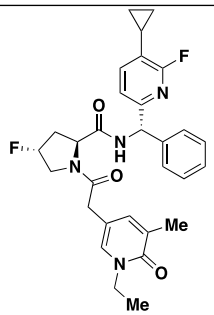
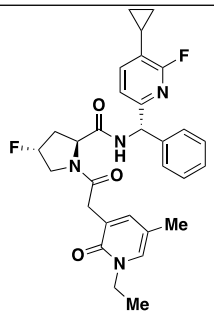
711		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
712		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
713		(2S,4R)-1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
714		(2S,4R)-1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

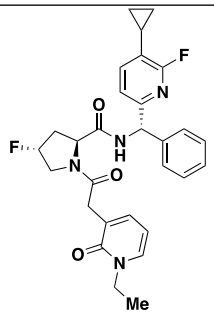
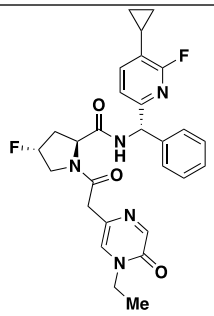
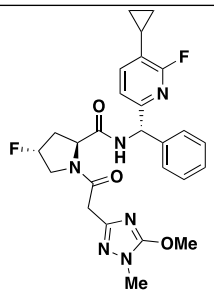
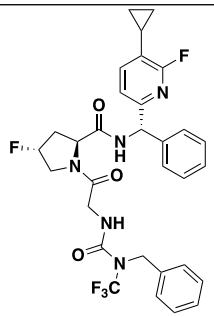
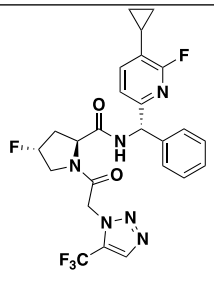
715		(2S,4R)-1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida
716		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
717		(2S,4R)-N-[(R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
718		(2S,4R)-N-[(R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
719		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

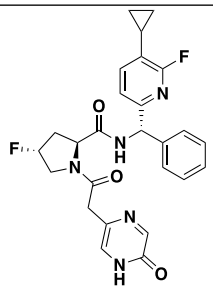
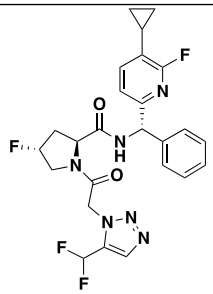
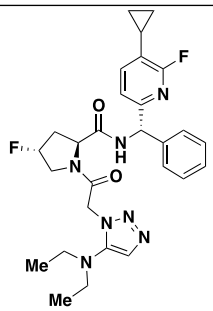
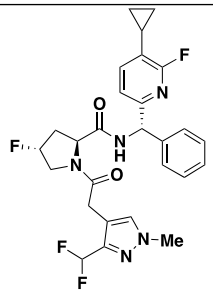
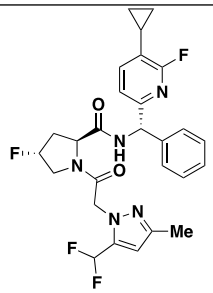
720		(2S,4R)-N-[(R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
721		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
722		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
723		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
724		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
725		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

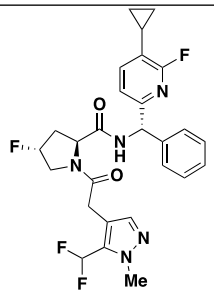
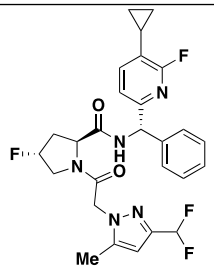
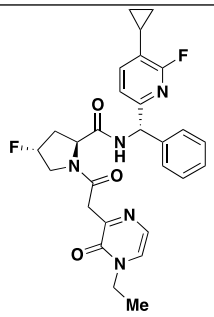
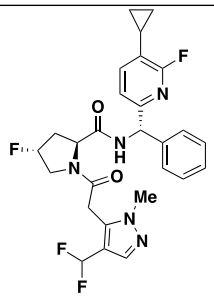
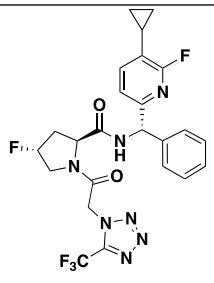
726		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
727		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
728		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
729		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
730		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

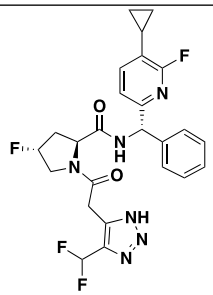
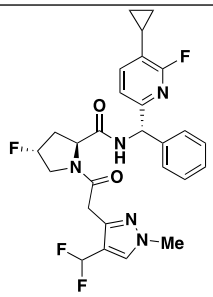
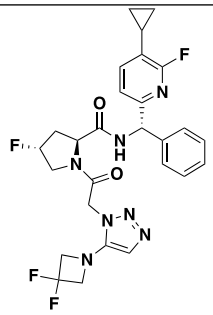
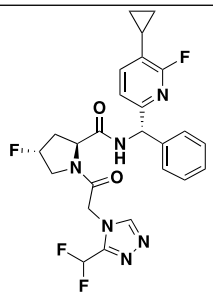
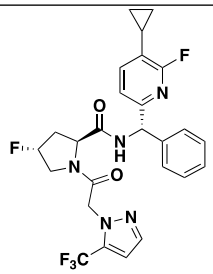
731		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
732		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
733		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
734		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
735		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

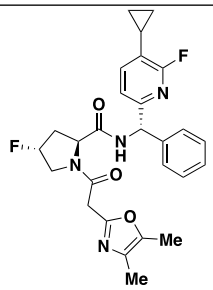
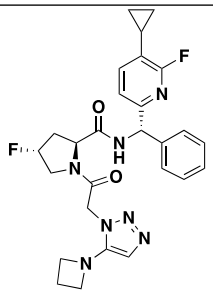
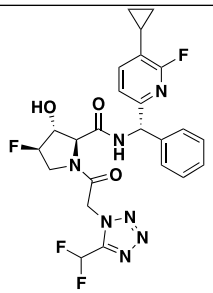
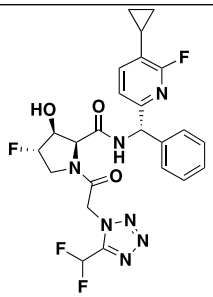
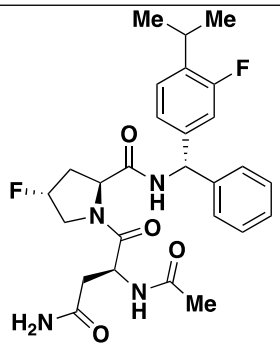
736		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
737		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
738		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
739		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
740		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

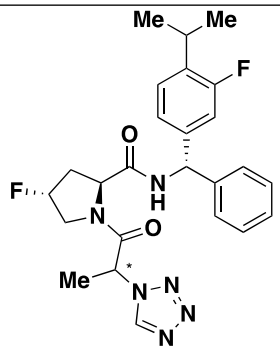
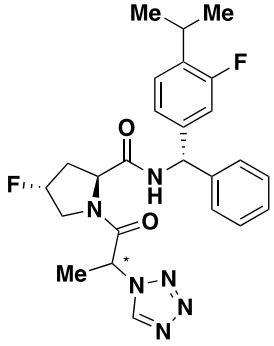
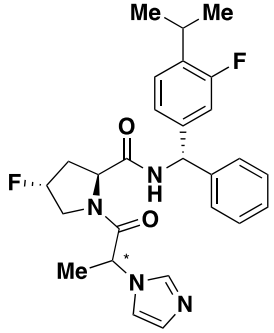
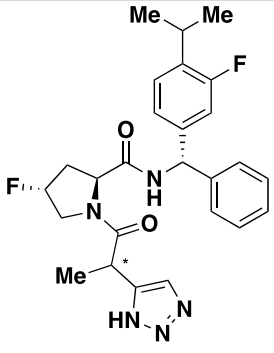
741		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
742		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
743		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
744		(2S,4R)-1-(2-{[bencil(trifluorometil)carbamoil]amino}acetil)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
745		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

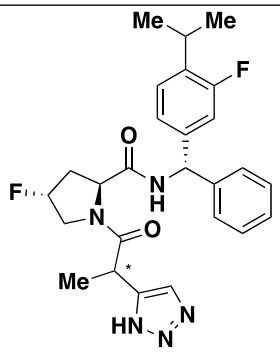
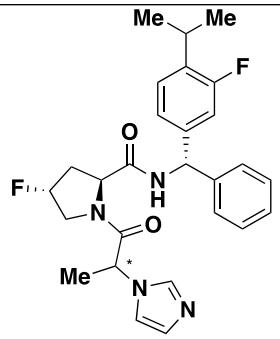
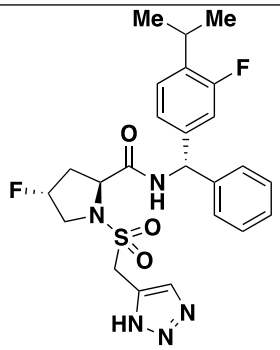
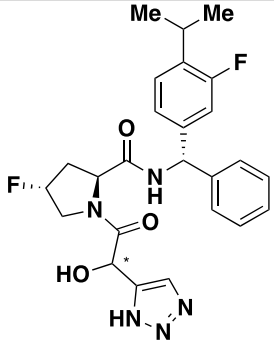
746		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
747		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
748		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
749		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
750		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

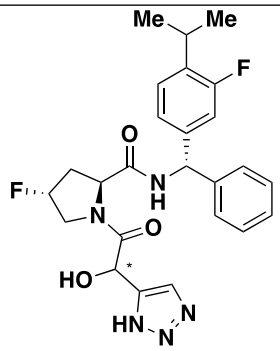
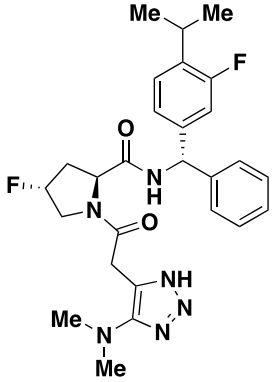
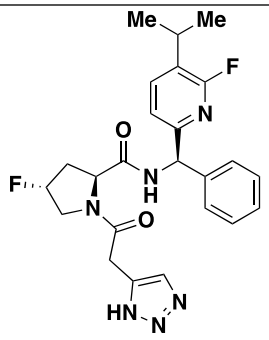
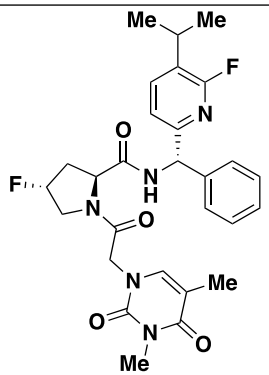
751		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
752		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
753		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
754		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
755		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

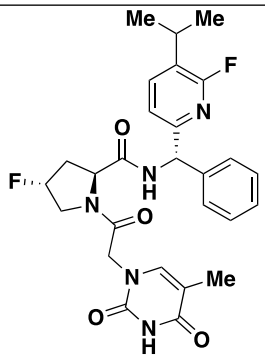
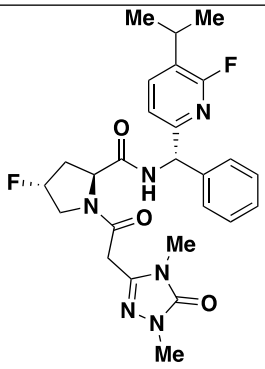
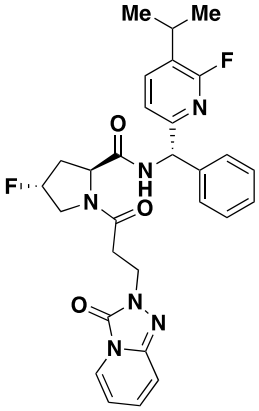
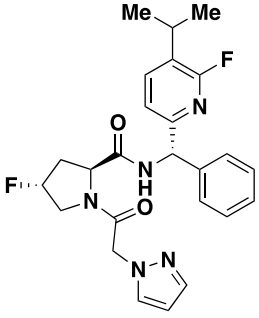
756		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
757		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
758		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
759		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
760		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

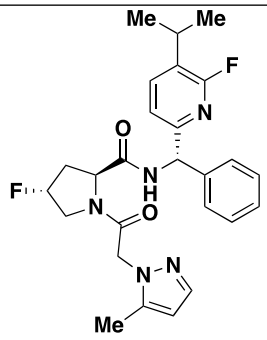
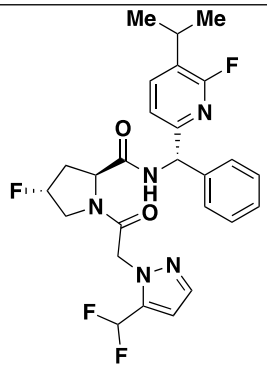
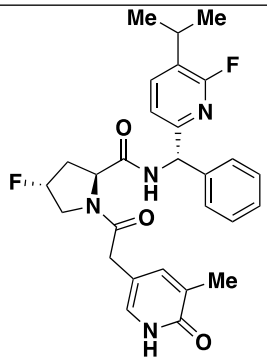
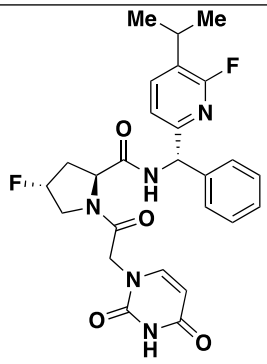
761		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
762		(2S,4R)-1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
763		(2S,3R,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida
764		(2S,3S,4S)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida
765		(2S,4R)-1-[(2S)-3-carbamoil-2-acetamidopropanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

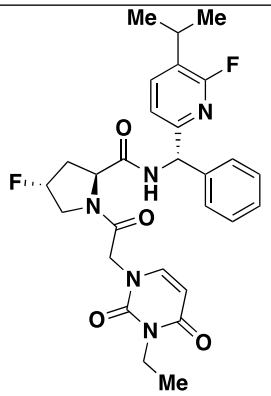
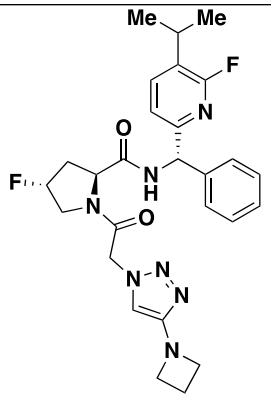
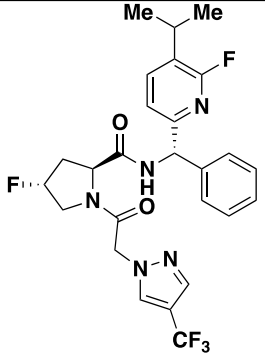
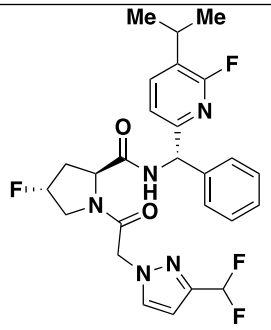
766		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
767		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2S) o (2R)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
768		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-imidazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
769		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida

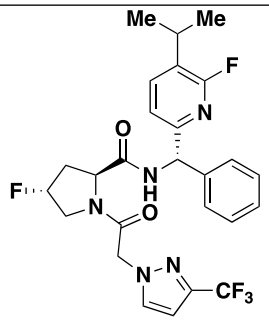
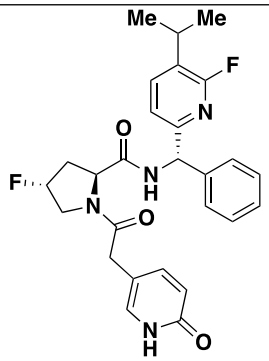
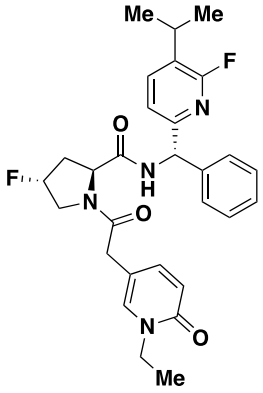
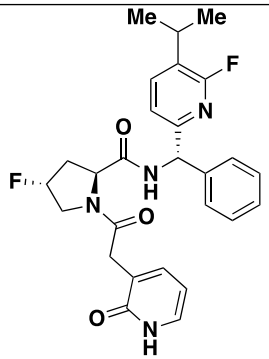
770		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2S) o (2R)-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
771		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2S) o (2R)-2-(1H-imidazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
772		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(1H-1,2,3-triazol-5-il)metansulfonil]pirrolidin-2-carboxamida
773		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2R) o (2S)-2-hidroxi-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

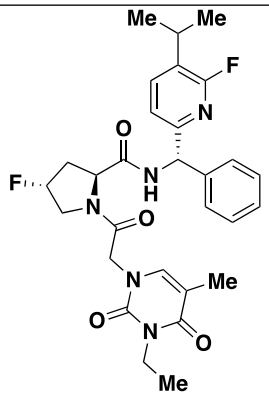
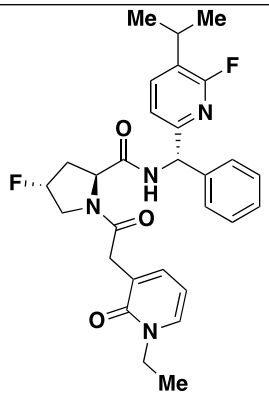
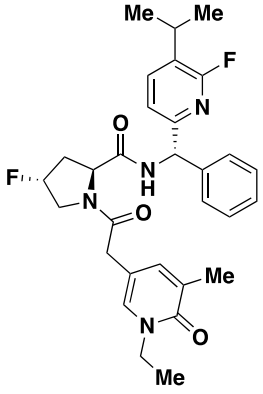
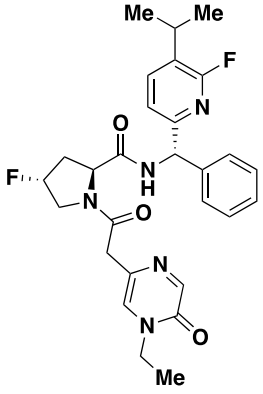
774		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2S) o (2R)-2-hidroxi-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
775		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
776		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R*)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
777		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(R*)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

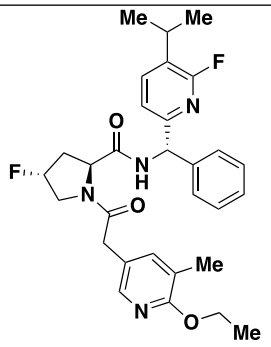
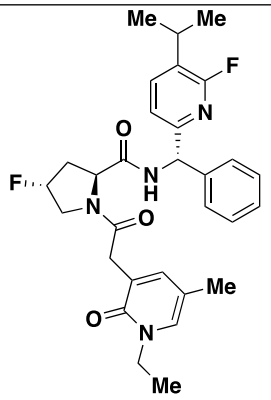
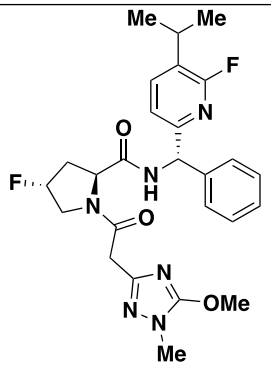
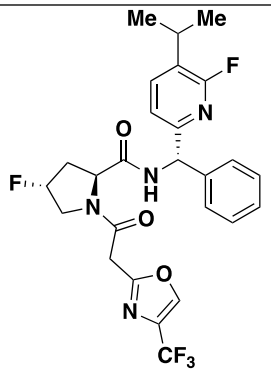
778		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R*)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
779		(2S,4R)-1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
780		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-(3-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida
781		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

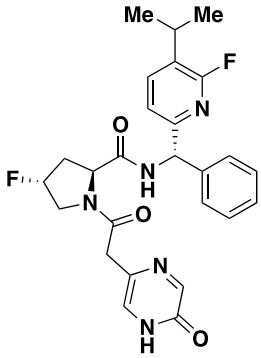
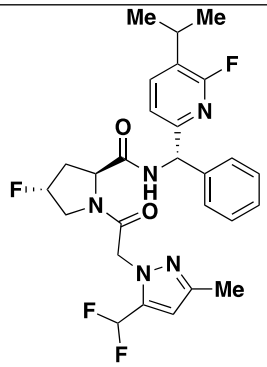
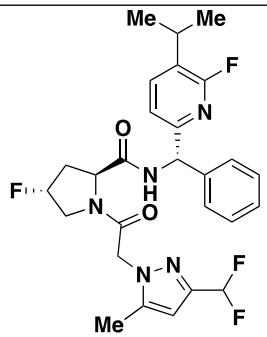
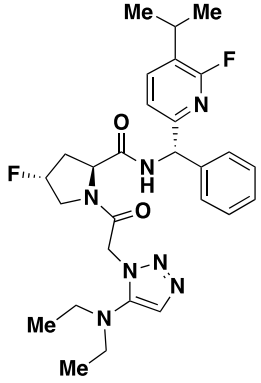
782		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
783		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
784		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
785		(2S,4R)-1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

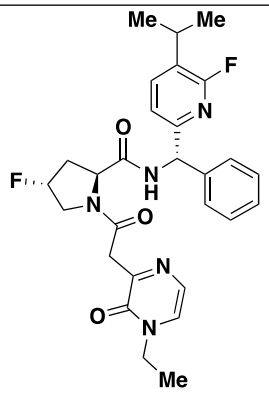
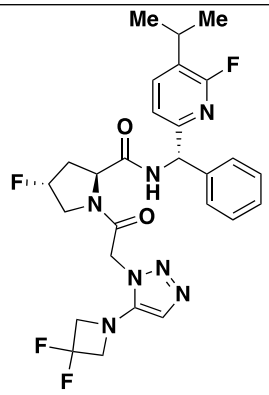
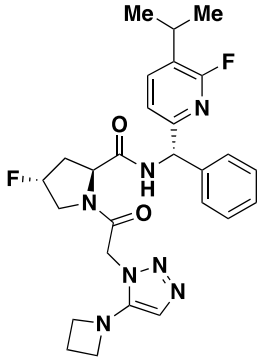
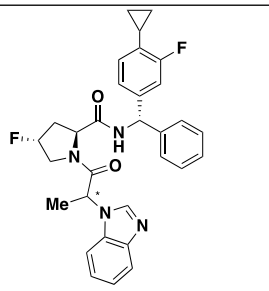
786		(2S,4R)-1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
787		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
788		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
789		(2S,4R)-1-{2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

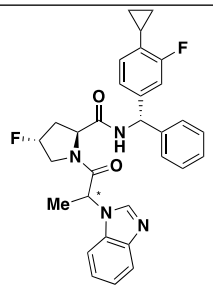
790		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
791		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
792		(2S,4R)-1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
793		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

794		(2S,4R)-1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
795		(2S,4R)-1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
796		(2S,4R)-1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
797		(2S,4R)-1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

798		(2S,4R)-1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
799		(2S,4R)-1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
800		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
801		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

802		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
803		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
804		(2S,4R)-1-{2-[3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
805		(2S,4R)-1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida

806		(2S,4R)-1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
807		(2S,4R)-1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
808		(2S,4R)-1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida
809		(2S,4R)-1-[(2S) o (2R)-2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

810		(2S,4R)-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

[0238] En algunas formas de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, se selecciona del grupo que consiste en:
1-ciclopropancarbonil-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-acetil-4-hidroxi-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-acetil-3-hidroxi-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-acetil-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-acetil-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(3-carbamoil-2-acetamidopropanoil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
ter-butil N-{2-oxo-2-[2-({fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]etil}carbamato;
1-(2-hidroxiacetil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-acetamidoacetil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-acetil-N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-(3-carbamoilpropanoil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-acetil-N-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
2-acetil-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida;
1-{2-[N-(carbamoilmetil)acetamido]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-acetil-5-metil-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-{2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]acetil}-N-{fenil[4-(propan-2-

il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
ácido 4-acetamido-5-[4-fluoro-2-({fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-5-oxopentanoico;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-(3-acetamidopropanoil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-5-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(4-acetamidobutanoil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
2-acetil-N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida;
3-acetil-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(oxetan-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(3-oxomorfolin-4-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-acetil-N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-5-metilpirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-oxomorfolin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[3-(1,3-oxazol-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-

il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-{2-[(1,3-oxazol-2-il)amino]acetil}-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(piridazin-3-iloxi)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(1-metil-5-oxopirrolidin-2-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(2-cloro-5-fluorofenil)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[4-(piridin-3-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(3-oxo-octahidroindolizin-6-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(2-oxopiperidin-4-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(2-ciano-4-metoxifenil)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil}-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[4-(1H-imidazol-1-il)butanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(pirimidin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(4-metilpirimidin-5-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)propanoil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(1,3-oxazol-5-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[4-(piridin-4-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-[(dimetilcarbamoil)carbonil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-

carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(4-acetamidofenil)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[3-(piridin-3-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(2-metilpiridin-3-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(pirimidin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[3-(pirazin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-[3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)propanoil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(piridin-3-iloxi)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-5-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(3-cianopropanoil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(5-metilpiridin-2-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-etil-1,3-oxazol-4-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(pirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(1H-indol-3-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-metil-3-(piridin-4-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(4-fluoro-1H-indol-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-{4-oxo-4H,5H,6H,7H,8H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carbonil}-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-{2-[5-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(6-oxopiperidin-3-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(pirrolidin-1-sulfonil)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1,2-benzoxazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-pirazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(3-metoxipiridin-2-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-1-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-metilfenoxi)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(3-metiloxetan-3-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-etil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-

carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[3-(pirimidin-5-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1,3-tiazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)butanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(6-metilpiridin-3-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-(3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(2-metilpiridin-4-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-(3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(quinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(piridin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(piridin-3-iloxi)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1H-indol-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-ciclopropil-2-oxoacetil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(6-metoxipiridin-2-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(piridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-

2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-metil-3-(piridin-2-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropirazin-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(N-metilacetamido)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-metil-2-(piridin-2-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-oxopiperidin-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-{[(2-metilpropil)carbamoil]carbonil}-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(piridin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-acetamidopiridin-4-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-pirazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida;
N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-

il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-4-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(piridin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(piridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(pirimidin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(pirimidin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(pirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-cianoacetil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(2-metansulfonilacetil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-(4-acetilmorfolin-2-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-

carboxamida;
1-[2-(4-acetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2,3-dihidroxipropanoil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{8-acetil-8-azaespiro[4,5]decan-2-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilpropanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{6-acetil-6-azaespiro[2,5]octan-1-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(N-metilacetamido)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-acetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[1-acetil-2-(piridin-3-il)pirrolidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[5-(metoximetil)-1,2-oxazol-4-carbonil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{6-acetil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-b]pirazin-7-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{5-acetil-5-azaespiro[2,4]heptan-1-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[3-(1-acetilpirrolidin-2-il)propanoil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{4-[(1-acetilazetidin-3-il)oxi]benzoil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-1-[3-metoxi-2-(N-metilacetamido)butanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1-acetilpirrolidin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{7-acetil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-en-3-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{5-acetil-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-3a-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetilpirrolidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{5-acetil-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-1-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1-acetilpiperidin-4-il)propanoil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(piridin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-imidazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1,2-oxazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-4-azaespiro[2,4]heptan-5-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-

il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(quinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-[2-(piperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetil-3-metilpiperidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetil-4-metilazepan-4-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetilazepan-4-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetilpiperidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(4-acetilmorfolin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-{2-acetil-2-azaespiro[3,4]octan-5-il}acetil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-acetil-2-azaespiro[4,4]nonan-6-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-acetil-2-azabiciclo[2,2,2]octan-6-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1-acetilpiperidin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(4-acetil-1,4-oxazepan-2-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetil-4-metilpiperidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(4-acetil-2-metilmorfolin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{5-acetil-hexahidro-2H-furo[2,3-c]pirrol-3-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{3-acetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;

1-{2-acetil-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{8-acetil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetil-3-metilazetidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{5-acetil-hexahidro-2H-furo[2,3-c]pirrol-2-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{3-acetil-3-azabiciclo[3,2,1]octan-8-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-acetil-octahidro-1H-isoindol-4-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{7-acetil-7-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-acetil-5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-7-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1-acetil-3-metilazetidin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-acetil-5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-6-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetil-2-metilpiperidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-{3-[N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamido]propanoil}-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetil-3-fluoroazetidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1-acetil-3-metoxiazetidin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{4-acetil-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-6-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(1-acetil-4-etilpirrolidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{7-acetil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-4-carbonil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[1-(1,3,4-oxadiazol-2-

il)ciclopropancarbonil]pirrolidin-2-carboxamida;
2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil N,N-dimetilcarbamato;
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
2-[4-fluoro-2-({fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil N,N-dimetilcarbamato;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
ter-butil 4-({2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}carbamoil)piperazin-1-carboxilato;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-{2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(dimetilcarbamoil)(metil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil piperazin-1-carboxilato;
1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-ter-butil 4-{2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil} piperazin-1,4-dicarboxilato;
1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
ter-butil N-({5-[2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)carbamato;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(piridazin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-{2-[5-(trifluorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(piridazin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxopiperazin-1-

il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
N-[2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida;
N-{2-[4-fluoro-2-({fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida;
N-[2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxamida;
1-{2-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxamida;
4-(ciclopropilmetil)-N-{2-[4-fluoro-2-({fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-carboxamida;
N-{2-[4-fluoro-2-({fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
ter-butil N-[(5-{2-[4-fluoro-2-({fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]carbamato;
1-{2-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;

ter-butil 4-(5-{2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazin-1-carboxilato;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[5-(difluorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[5-(acetamidometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-{5-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-{2-[4-(morfolin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-(2-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetil)-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;

N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]morfolin-4-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil azetidin-1-carboxilato;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[5-(acetamidometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-

il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil 4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxilato;
2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil 4-metilpiperazin-1-carboxilato;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(pirazin-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil 4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxilato;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[metil(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[metil(pirazin-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
ter-butil 2-[2-(2-{[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-1-carboxilato;
1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(carbamoilamino)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-

il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)(metil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)(metil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;

1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(carbamoilamino)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-[2-(carbamoilamino)acetil]-N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-

1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{[3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]amino}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-(3-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il}propanoil)-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-(2-{[3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]amino}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida;
5-metil-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(1,3-oxazol-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-

azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida;
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida;
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida; y
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida,
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-

dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-{[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](piridin-3-il)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil azetidin-1-carboxilato

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(2-oxopiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

N-{2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}morfolin-4-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(2-metil-1H-1,3-

benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(2,5-dioxopiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
2,2,2-trifluoroetil 4-{2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-oxopiperazin-1-carboxilato
2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxilato
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-{2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-metilpiperazin-1-carboxilato
2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-

oxoetil 4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxilato
2-[4-fluoro-2-({[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{2-[4-fluoro-2-({[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}morfolin-4-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
ter-butil 2-{2-[4-fluoro-2-({[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-1-carboxilato
1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{[4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-acetil-N-[(5-ciclobutilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-

il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[4-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[4-(difluorometil)-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclobutilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ter-butilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-metoxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(2-aminopiridin-3-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(1H-pirazol-5-il)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](5-fluoropiridin-2-il)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](5-fluoropiridin-3-il)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(2-aminopiridin-4-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](3-fluoropiridin-4-il)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(6-aminopiridin-3-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(6-aminopiridin-2-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](1H-pirazol-5-il)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

N-[(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

N-[(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](2-metoxipiridin-3-il)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](2-metilpiridin-3-il)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-3-il})metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-1-il})metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-pirazol-5-il)metil}-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-7-il})metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-indazol-6-il)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-indazol-6-il)metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1-metil-1H-indazol-6-il)metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](2-metil-2H-indazol-6-il)metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(1H-indazol-6-il)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

metil N-({3-[({4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-il}formamido)[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]fenil}metil)carbamato

1-acetil-N-[(2-metoxifenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-N-[(2-metilfenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-N-[(2-metilfenil)[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida

N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-il)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida

N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](3-fluorofenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](4-fluorofenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(3-acetamidofenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-metoxifenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{ciclopropil[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{2-ciclopropil-1-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]etil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-metoxifenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
N-{[3-(acetamidometil)fenil][6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-{[(metilcarbamoil)amino]metil}fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(2-fluorofenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(4-fluorofenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[(1H-1,2,3-triazol-5-il)metansulfonil]pirrolidin-2-carboxamida
1-acetil-N-[(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-{[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-

il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[2-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(3-cloro-4-ciclopropilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ciclopropil-3-metilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[3-cloro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[4-(butan-2-il)-3-fluorofenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-5-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-{[3-(difluorometil)-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ciclopropil-3-fluoro-5-metilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(4-ter-butil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-(2-acetamidoacetil)-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,2-oxazol-5-il)fenil]metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-N-{[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)fenil][6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,2-oxazol-5-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-acetil-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

1-(oct-7-inoil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-1-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)ciclopropancarbonil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-1-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-1-[2-(2-metilpropoxi)piridin-4-carbonil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida

4-fluoro-1-[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-carbonil]-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}-1-{[(piridin-3-il)carbamoil]carbonil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-1-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-N-{fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil}pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-(2-{[bencil(trifluorometil)carbamoil]amino}acetil)-N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida

N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-

il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
N-[(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida
1-(3-carbamoil-2-acetamidopropanoil)-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-imidazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[(1H-1,2,3-triazol-5-il)metansulfonil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}-1-[2-hidroxi-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}-4-fluoro-N-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-(3-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida

1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida
4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-

2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-{[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil}pirrolidin-2-carboxamida
1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-N-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[0239] Se proporciona en la presente un método para modular GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de GYS1, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de GYS1, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces.

[0240] Se proporciona en la presente un método para modular GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de

cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0241] Se proporciona en la presente un método para inhibir GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de GYS1, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de GYS1, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces.

[0242] Se proporciona en la presente un método para inhibir GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0243] Se proporciona en la presente un método para reducir los depósitos tisulares de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) un inhibidor de GYS1, o (ii) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de GYS1, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces. En algunas formas de realización, el individuo tiene una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pompe, enfermedad de Cori (GSD III), enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) y enfermedad de Lafora. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 es cáncer. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing (ES),

carcinoma renal de células claras (ccRCC), cáncer de mama con carcinoma de células claras rico en glucógeno (GRCC), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y leucemia mieloide aguda (AML). En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 es la enfermedad de Pompe. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 es la enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD).

[0244] Se proporciona en la presente un método para reducir los depósitos tisulares de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0245] Se proporciona en la presente un método para reducir los depósitos tisulares de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0246] Se proporciona en la presente un método para inhibir la síntesis de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) un inhibidor de GYS1, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un inhibidor de GYS1, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En ciertas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es un compuesto de la Fórmula (I'), (I) o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la

composición farmacéutica es (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los compuestos y/o las composiciones inhiben la enzima hGYS y, posteriormente, la síntesis de glucógeno en las células.

[0247] Se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite, que comprende someter al individuo a un tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno. En algunas formas de realización, el tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno reduce los depósitos de glucógeno. En algunas formas de realización, el tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) un inhibidor de GYS1, o (ii) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de GYS1, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pompe, enfermedad de Cori (GSD III), enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) y enfermedad de Lafora. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 es cáncer. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing (ES), carcinoma renal de células claras (ccRCC), cáncer de mama con carcinoma de células claras rico en glucógeno (GRCC), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y leucemia mieloide aguda (AML). En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 es la enfermedad de Pompe.

[0248] Se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite, que

comprende administrar al individuo (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pompe, enfermedad de Cori (GSD III), enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) y enfermedad de Lafora. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 es cáncer. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing (ES), carcinoma renal de células claras (ccRCC), cáncer de mama con carcinoma de células claras rico en glucógeno (GRCC), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y leucemia mieloide aguda (AML).

[0249] Se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección de almacenamiento de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende someter al individuo a un tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno. En algunas formas de realización, el tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno reduce los depósitos de glucógeno. En algunas formas de realización, el tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) un inhibidor de GYS1, o (ii) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de GYS1, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces. En algunas formas de realización, se reduce el nivel de glucógeno en el individuo tras el tratamiento. En algunas formas de realización, se reduce el nivel de glucógeno en los músculos. En algunas formas de realización, se reduce el nivel de glucógeno en los músculos esqueléticos. En algunas formas de realización, se reduce el nivel de glucógeno al menos 10%, al menos 20%, al menos

30% o al menos 50% tras la administración del compuesto. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente son eficaces para tratar un trastorno lisosómico. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección de almacenamiento de glucógeno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pompe, enfermedad de Cori (GSD III), enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) y enfermedad de Lafora. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección de almacenamiento de glucógeno es la enfermedad de Pompe. En algunas formas de realización, el individuo tiene la enfermedad de Pompe de inicio tardío. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[0250] Se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección de almacenamiento de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, se reduce el nivel de glucógeno en el individuo tras el tratamiento. En algunas formas de realización, se reduce el nivel de glucógeno en los músculos. En algunas formas de realización, se reduce el nivel de glucógeno en los músculos esqueléticos. En algunas formas de realización, se reduce el nivel de glucógeno al menos 10%, al menos 20%, al menos 30% o al menos 50% tras la administración del compuesto. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente son eficaces para tratar un trastorno lisosómico. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección de almacenamiento de glucógeno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pompe, enfermedad de Cori (GSD III), enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) y enfermedad de Lafora.

[0251] Se proporciona en la presente un método para tratar la enfermedad de Pompe en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo (i) una

composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el individuo tiene la enfermedad de Pompe de inicio en la infancia. En algunas formas de realización, el individuo tiene la enfermedad de Pompe de inicio en la infancia no clásica. En algunas formas de realización, el individuo tiene la enfermedad de Pompe de inicio tardío. En algunas formas de realización, el individuo tiene una deficiencia de alfa glucosidasa ácida (GAA). En algunas formas de realización, el individuo tiene una expresión reducida de GAA.

[0252] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente reducen y/o eliminan uno o más síntomas asociados con la enfermedad de Pompe. En algunas formas de realización, los compuestos reducen y/o eliminan los músculos débiles, el tono muscular deficiente, el agrandamiento del hígado, la falta de crecimiento y aumento de peso, problemas para respirar, problemas de alimentación, infecciones en el sistema respiratorio, problemas de audición, retraso en las habilidades motoras, agrandamiento del corazón, cansancio, infección pulmonar, caídas frecuentes o latidos cardíacos irregulares. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente retrasan la progresión de la enfermedad de Pompe.

[0253] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente aumentan la esperanza de vida del individuo. En algunas formas de realización, la esperanza de vida aumenta al menos 5, al menos 10 o al menos 20 años tras el tratamiento.

[0254] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente previenen, reducen o retrasan la debilidad muscular. En algunas formas de realización, la debilidad muscular se determina mediante pruebas musculares manuales, pruebas de sentarse y ponerse de pie, pruebas de elevación del talón, dinamometría manual o dinamometría de agarre manual. En algunas formas de realización, la fuerza se clasifica de acuerdo con la siguiente escala: 0: Sin contracción muscular visible; 1: Contracción muscular visible sin movimiento o con rastros de movimiento; 2: Movimiento de las extremidades, pero no contra la gravedad; 3:

Movimiento contra la gravedad, pero no contra la resistencia; 4: Movimiento contra al menos cierta resistencia proporcionada por el examinador; 5: Máxima fuerza.

[0255] También se proporciona en la presente un método para inhibir una enzima GYS1 en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En algunas formas de realización, la enzima GYS1 es GYS1 humana (hGYS1). En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente inhiben GYS1 a una concentración menor de 10 μM, menor de 1 μM, menor de 0,5 μM o menor de 0,1 μM. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente inhiben GYS1 a una concentración de 1-10 μM, de 0,01 a 1 μM o de 0,01 a 10 μM.

[0256] En algunas formas de realización, los compuestos tienen una IC_{50} menor de 10 nM, menor de 10 μM, menor de 1 μM, menor de 0,5 μM o menor de 0,1 μM. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente tienen una IC_{50} de 1 a 10 nM, de 1 a 10 μM, de 0,01 a 1 μM, de 0,01 a 10 μM o de 0,001 a 0,01 μM.

[0257] En algunas formas de realización, se inhibe la síntesis de glucógeno tras la administración de un compuesto proporcionado en la presente. En algunas formas de realización, se reduce la síntesis de glucógeno al menos 10%, al menos 20%, al menos 40% o al menos 50% tras la administración.

[0258] En algunas formas de realización, el individuo que recibe tratamiento es un ser humano joven o un bebé. En algunas formas de realización, el individuo tiene menos de 10 años, menos de 9 años, menos de 8 años, menos de 7 años, menos de 6 años, menos de 5 años, menos de 4 años, menos de 3 años, menos de 2 años o menos de un año.

[0259] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además un tratamiento de reemplazo de enzimas (ERT). Los ERT de ejemplo incluyen alglucosidasa alfa (alfa-glucosidasa humana recombinante (GAA humana)) y los descritos en Byrne BJ *et al* (2011). Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. Mol Genet Metab 103: 1-11 (incorporado en la presente por referencia en su totalidad). En algunas formas de realización, el ERT se selecciona del grupo que consiste en Myozyme y Lumizyme. En algunas formas de realización, el ERT es Myozyme. En algunas formas de realización, el ERT es Lumizyme. En algunas formas de realización, el individuo tiene una enfermedad de almacenamiento de glucógeno avanzada. En algunas formas de realización, el

individuo tiene la enfermedad de Pompe de inicio tardío. Por lo tanto, se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite, que comprende someter al individuo a (a) un tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno, tal como administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) un inhibidor de GYS1, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un inhibidor de GYS1, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y (b) un tratamiento de reemplazo de enzimas. En algunas formas de realización, la enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 es la enfermedad de Pompe, tal como la enfermedad de Pompe de inicio tardío. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces. En algunas formas de realización, el inhibidor de GYS1 es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[0260] En algunas formas de realización, el individuo tiene una mutación en el gen GAA. En algunas formas de realización, la mutación reduce el nivel de proteína GAA. En algunas formas de realización, la mutación es una mutación de pérdida de función. En algunas formas de realización, la mutación es una mutación contrasentido. En algunas formas de realización, la mutación es una eliminación. En algunas formas de realización, la mutación es una mutación recesiva. En algunas formas de realización, la mutación es una variante de empalme.

[0261] En algunas formas de realización de lo anterior, la administración es administración oral.

KITS

[0262] La presente divulgación proporciona además kits para llevar a cabo los métodos de la invención. Los kits pueden comprender un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como se describe en la presente y un envase adecuado. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprenden cualquier compuesto descrito en la presente. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de la divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y una etiqueta y/o instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente. Los kits pueden comprender una forma de dosis unitaria del compuesto.

[0263] Se proporcionan en la presente kits, que comprenden (i) una composición

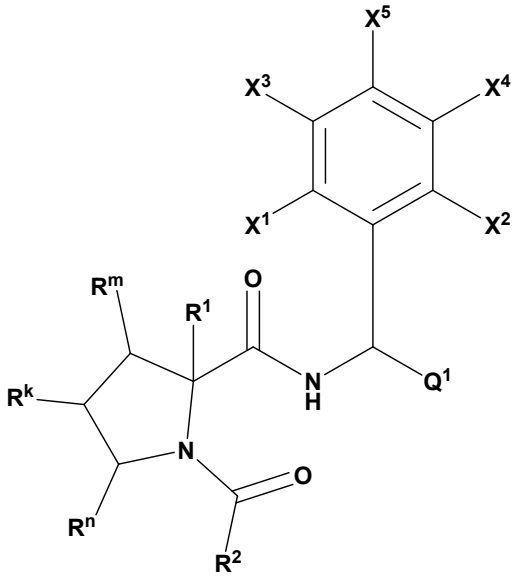
que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite. También se proporcionan en la presente kits, que comprenden (i) una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite.

[0264] También se proporcionan artículos de elaboración, en donde el artículo de elaboración comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, como se describe en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en un recipiente adecuado. También se proporcionan en la presente artículos de elaboración, que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de este, como se describe en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

FORMAS DE REALIZACIÓN ENUMERADAS

[0265] También se contemplan las siguientes formas de realización enumeradas:

[0266] Forma de realización 1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde:

cada uno de X^1 y X^2 es independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}alcoxi;

cada uno de X^3 y X^4 es independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o heteroarilo de 5-20 miembros;

X^5 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo;

Q^1 se selecciona de (i) a (iii):

(i) fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo,

(ii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxos, y

(iii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$ o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo;

R^1 es H o C_{1-6}alquilo;

R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo;

R^m es H, -OH o C_{1-6}alquilo;

R^n es H, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo;

o R^k se toma junto con R^m o R^n y los átomos a los que están unidos para formar

ciclopropilo; y

R^2 se selecciona de (i) a (vii):

(i) C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es:

(a) -OH,

(b) ciano,

(c) C_{2-6}alquinilo,

(d) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, C_{1-6}alcoxi o -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo,

(e) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde

R^b es halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, C_{3-10}cicloalquilo, heterociclilo de 3-15 miembros o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi, y

el heterociclilo de 3-15 miembros de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi,

(f) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c es halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -C(O)-C_{1-6}alquilo o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{2-6}alquinilo, y

el -C(O)-C_{1-6}alcoxi de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

(g) -N(R^c)(R^d), en donde R^c y R^d son, independientemente entre sí, H, C_{1-6}alquilo,

-C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_{1-6}alquilo), -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -CH_2-C(O)-NH_2, heterociclilo de 3-15 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el -C(O)-C_{1-6}alquilo de R^c o R^d está opcionalmente sustituido con uno o más halos,

el heterociclilo de 3-15 miembros y el heteroarilo de 5-20 miembros de R^c o R^d están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^c o R^d está opcionalmente

sustituido con uno o más de halo, -C(O)-C_{1-6}alcoxi o C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo,

(h) -O-R^e, en donde R^e es C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo, -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros), -C(O)-N-(C_{1-6}alquilo)$_2$ o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el C_{1-6}alquilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis, en donde el C_{1-6}alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más C_{2-6}alquinilos,

el C_{6-20}arilo de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, y

el -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi o -C(O)-C_{1-6}alcoxi, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alcoxi o C_{3-10}cicloalquilo,

(i) -C(O)-R^e, en donde R^e es -NH_2, -OH o heterociclilo de 3-15 miembros, o

(j) -$S(O)_2$-R^f, en donde R^f es C_{1-6}alquilo o heterociclilo de 3-15 miembros,

siempre que, cuando R^2 es metilo no sustituido,

(1) Q^1 sea heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2, C_{3-10}cicloalquilo u -OH, o

(2) Q^1 sea fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con al menos un C_{3-6}alquilo o al menos un C_{3-10}cicloalquilo, en donde el al menos un C_{3-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el al menos un C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo,

(ii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^q, en donde R^q es heteroarilo de 5-20 miembros o C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^q está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis,

(iii) heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, oxo, C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{1-6}alquilo o heteroarilo de 5-20 miembros,

(iv) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^s, en donde R^s es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, -NH-C(O)-C_{1-6}alquilo, C_{6-20}arilo o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el C_{1-6}alquilo de R^s está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alcoxis,

(v) -N(R^g)(R^h), en donde R^g y R^h son independientemente H o C_{1-6}alquilo,

(vi) -C(O)-R^j, en donde R^j es C_{3-10}cicloalquilo, -NH(C_{1-6}alquilo), -N(C_{1-6}alquilo)$_2$ o -NH(heteroarilo de 5-20 miembros), y

(vii) C_{6-20}arilo, en donde el C_{6-20}arilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilos de 5-20 miembros u -O-R^p, en donde R^p es heterociclilo de 3-

15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^p está opcionalmente sustituido con uno o más -C(O)-C_{1-6}alquilos.

[0267] Forma de realización 2. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo.

[0268] Forma de realización 3. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o la forma de realización 2, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo.

[0269] Forma de realización 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-3, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es piridinilo, en donde el piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo.

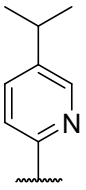
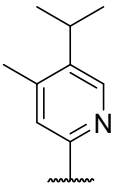
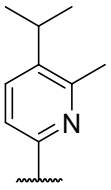
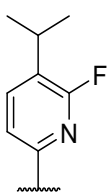
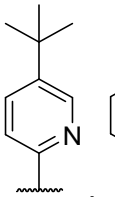
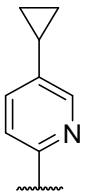
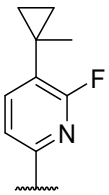
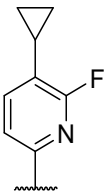
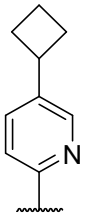
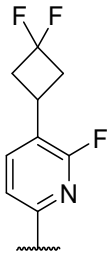
[0270] Forma de realización 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-4, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es 2-piridinilo o 3-piridinilo, en donde el 2-piridinilo o 3-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo.

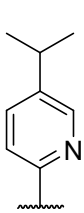
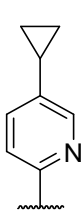
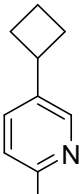
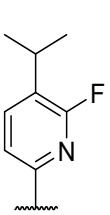
[0271] Forma de realización 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-5, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-6}alcoxi, -NH_2 o C_{3-10}cicloalquilo, en

donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo.

[0272] Forma de realización 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-6, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-6}alquilo o halo.

[0273] Forma de realización 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-7, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es 2-piridinilo, en donde el 2-piridinilo de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro, cloro, metilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo, en donde el ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más de metilo o fluoro.

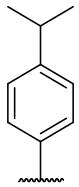
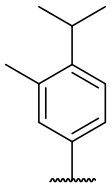
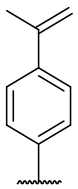
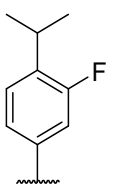
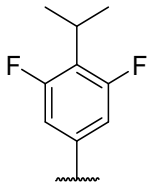
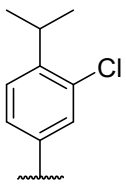
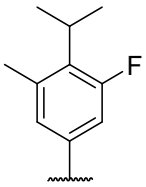
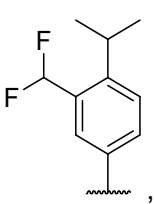
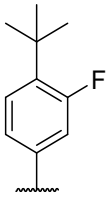
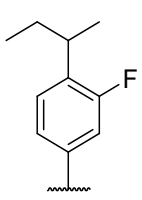
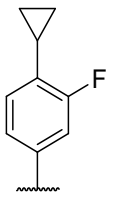
[0274] Forma de realización 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-8, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

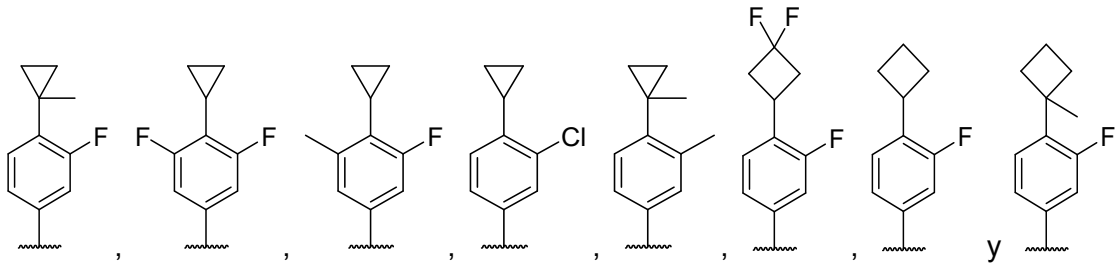
[0275] Forma de realización 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-9, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  , y  .

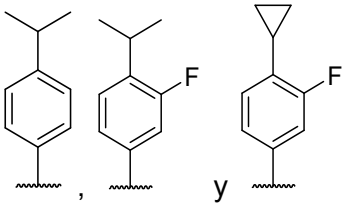
[0276] Forma de realización 11. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6} alquenilo, $-NH_2$, -NH-C(O)-(C_{1-6}alquilo), -NH-C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros) o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo.

[0277] Forma de realización 12. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o la forma de realización 11, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, y el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo.

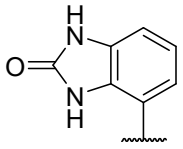
[0278] Forma de realización 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 11 y 12, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es fenilo, en donde el fenilo de Q^1 está sustituido con uno o más de fluoro, cloro, metilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopropilo o ciclobutilo, en donde el metilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más halos, y el ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más de fluoro o metilo.

[0279] Forma de realización 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 11-13, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



[0280] Forma de realización 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 11-13, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 se selecciona del grupo que consiste en 

[0281] Forma de realización 16. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más oxos.

[0282] Forma de realización 17. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o la forma de realización 16, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde Q^1 es 

[0283] Forma de realización 18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-17, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4 y X^5 es H.

[0284] Forma de realización 19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-18, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^m es H, R^n es H y R^k es H, halo, -OH, $-NH_2$ o -NH-C(O)C_{1-6}alquilo.

[0285] Forma de realización 20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-19, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en

donde R^m es H, R^n es H y R^k es halo, -OH o $-NH_2$.

[0286] Forma de realización 21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-20, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^m es H, R^n es H y R^k es halo.

[0287] Forma de realización 22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-21, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^m es H, R^n es H y R^k es fluoro.

[0288] Forma de realización 23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-18, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^k se toma junto con R^m o R^n, y los átomos a los que están unidos, para formar ciclopropilo.

[0289] Forma de realización 24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-23, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^1 es H.

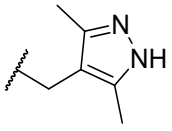
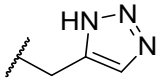
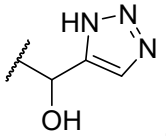
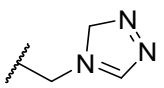
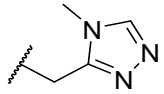
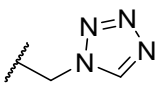
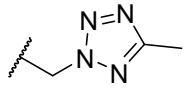
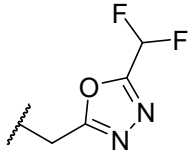
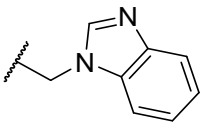
[0290] Forma de realización 25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-24, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

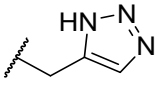
[0291] Forma de realización 26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b.

[0292] Forma de realización 27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-26, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b.

[0293] Forma de realización 28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-27, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$alquilo), $-N(C_{1-6}$alquilo$)_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi.

[0294] Forma de realización 29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-28, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

[0295] Forma de realización 30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-29, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0296] Forma de realización 31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-30, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es  .

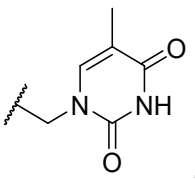
[0297] Forma de realización 32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal

aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

[0298] Forma de realización 33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25 y 32, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

[0299] Forma de realización 34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25, 32 y 33, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

[0300] Forma de realización 35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25 y 32-34, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6} alquilo.

[0301] Forma de realización 36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25 y 32-35, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es 

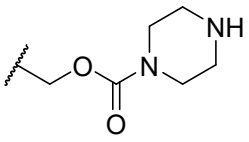
.

[0302] Forma de realización 37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e.

[0303] Forma de realización 38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

formas de realización 1-25 y 37, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e.

[0304] Forma de realización 39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25, 37 y 38, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros).

[0305] Forma de realización 40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25 y 37-39, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es 

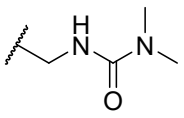
.

[0306] Forma de realización 41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d).

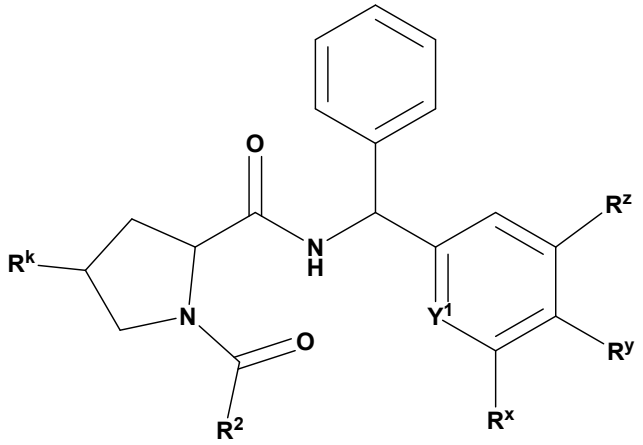
[0307] Forma de realización 42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25 y 41, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d).

[0308] Forma de realización 43. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25, 41 y 42, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$.

[0309] Forma de realización 44. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-25 y 41-43, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en

donde R^2 es  .

[0310] Forma de realización 45. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es de la Fórmula (I-A):


(I-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde

Y^1 es CH o N;

R^x y R^z son independientemente H, halo, C_{1-6}alquilo o $-NH_2$, en donde, cuando Y^1 es CH, el C_{1-6}alquilo de R^x o R^z puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halos; y

R^y es (i) C_{1-6}alquilo, (ii) C_{2-6}alquenilo o (iii) C_{3-10}cicloalquilo, en donde el C_{3-10}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo o C_{1-6}alquilo.

[0311] Forma de realización 46. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o la forma de realización 45, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^x es H, fluoro o metilo, y

R^y es (i) isopropilo o (ii) C_{3-4}cicloalquilo, en donde el C_{3-4}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro o metilo.

[0312] Forma de realización 47. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45 y 46, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^k es H o halo.

[0313] Forma de realización 48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

formas de realización 1-24, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

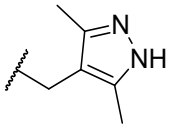
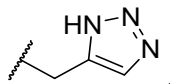
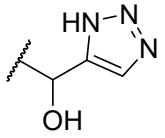
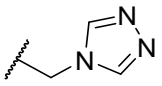
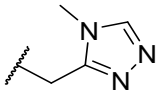
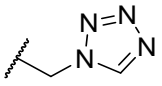
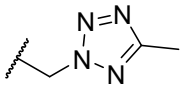
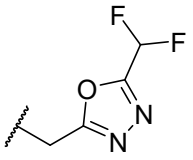
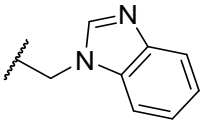
[0314] Forma de realización 49. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 45-48, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b.

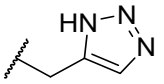
[0315] Forma de realización 50. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 45-49, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b.

[0316] Forma de realización 51. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 45-50, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6}alquilos, en donde el C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$alquilo), $-N(C_{1-6}$alquilo$)_2$, -NH-C(O)C_{1-6}alquilo o -NH-C(O)-C_{1-6}alcoxi.

[0317] Forma de realización 52. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 45-51, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -OH o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más metilos, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

[0318] Forma de realización 53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 45-52, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en

donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

[0319] Forma de realización 54. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 45-53, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es  .

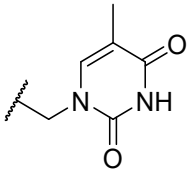
[0320] Forma de realización 55. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 45-48, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

[0321] Forma de realización 56. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 55, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el heterociclilo de 3-15 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

[0322] Forma de realización 57. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48, 55 y 56, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

[0323] Forma de realización 58. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 55-57, o un estereoisómero o tautómero de este, o

una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es heterociclilo de 3-8 miembros, en donde el heterociclilo de 3-8 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de oxo o C_{1-6} alquilo.

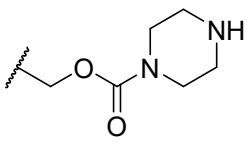
[0324] Forma de realización 59. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 55-58, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es 

.

[0325] Forma de realización 60. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 y 45-48, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e.

[0326] Forma de realización 61. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 60, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e.

[0327] Forma de realización 62. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48, 60 y 61, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -O-R^e, en donde R^e es -C(O)-(heterociclilo de 3-15 miembros).

[0328] Forma de realización 63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 60-62, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es 

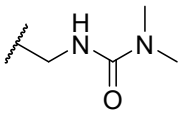
.

[0329] Forma de realización 64. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 60-63, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores,

en donde R^2 es C_{1-6}alquilo, en donde el C_{1-6}alquilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d).

[0330] Forma de realización 65. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 60-64, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d).

[0331] Forma de realización 66. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 60-65, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está sustituido con uno o más R^a, en donde R^a es -N(R^c)(R^d), en donde uno de R^c y R^d es H, y el otro de R^c y R^d es -C(O)-N(C_{1-6}alquilo)$_2$.

[0332] Forma de realización 67. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 45-48 y 60-66, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es 

.

[0333] Forma de realización 68. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, se selecciona de la Tabla 1.

[0334] Forma de realización 69. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-68, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, y (ii) uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0335] Forma de realización 70. Un método para modular GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-68, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 69.

[0336] Forma de realización 71. Un método para inhibir GYS1 en una célula, que

comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-68, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 69.

[0337] Forma de realización 72. Un método para reducir los depósitos tisulares de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-68, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 69.

[0338] Forma de realización 73. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-68, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 69.

[0339] Forma de realización 74. El método de acuerdo con la forma de realización 73, en donde la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno de almacenamiento de glucógeno (GSD).

[0340] Forma de realización 75. El método de acuerdo con la forma de realización 73 o 74, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pompe, enfermedad de Cori (GSD III), enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) y enfermedad de Lafora.

[0341] Forma de realización 76. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 73-75, en donde la enfermedad, trastorno o afección es la enfermedad de Pompe.

[0342] Forma de realización 77. El método de acuerdo con la forma de realización 73, en donde la enfermedad, trastorno o afección es cáncer.

[0343] Forma de realización 78. El método de acuerdo con la forma de realización 73 o la forma de realización 77, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing (ES), carcinoma renal de células claras (ccRCC), cáncer de mama con carcinoma de células claras rico en glucógeno (GRCC), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y leucemia mieloide aguda (AML).

[0344] Forma de realización 79. El método de acuerdo con la forma de realización 73, en donde el individuo tiene una mutación de GAA.

[0345] Forma de realización 80. El método de acuerdo con la forma de realización 79, en donde la mutación de GAA es una mutación de pérdida de función.

[0346] Forma de realización 81. Un kit, que comprende (i) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-68, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 69, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite.

[0347] Forma de realización 82. El kit de acuerdo con la forma de realización 81, en donde la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno de almacenamiento de glucógeno (GSD).

[0348] Forma de realización 83. El kit de acuerdo con la forma de realización 81 o 82, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pompe, enfermedad de Cori (GSD III), enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) y enfermedad de Lafora.

[0349] Forma de realización 84. El kit de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 81-83, en donde la enfermedad, trastorno o afección es la enfermedad de Pompe.

[0350] Forma de realización 85. El kit de acuerdo con la forma de realización 81, en donde la enfermedad, trastorno o afección es cáncer.

[0351] Forma de realización 86. El kit de acuerdo con la forma de realización 81 o la forma de realización 85, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing (ES), carcinoma renal de células claras (ccRCC), cáncer de mama con carcinoma de células claras rico en glucógeno (GRCC), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y leucemia mieloide aguda (AML).

[0352] Forma de realización 87. El kit de acuerdo con la forma de realización 81, en donde el individuo tiene una mutación de GAA.

[0353] Forma de realización 88. El kit de acuerdo con la forma de realización 87, en donde la mutación de GAA es una mutación de pérdida de función.

[0354] Forma de realización 89. Un método para modular GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un modulador de GYS1, o una composición farmacéutica que comprende un

modulador de GYS1.

[0355] Forma de realización 90. Un método para inhibir GYS1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de GYS1, o una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de GYS1.

[0356] Forma de realización 91. Un método para reducir los depósitos tisulares de glucógeno en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de GYS1, o una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de GYS1.

[0357] Forma de realización 92. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediado por GYS1 en un individuo que lo necesite, que comprende someter al individuo a un tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno.

[0358] Forma de realización 93. El método de acuerdo con la forma de realización 92, en donde la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno de almacenamiento de glucógeno (GSD).

[0359] Forma de realización 94. El método de acuerdo con la forma de realización 92 o 93, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pompe, enfermedad de Cori (GSD III), enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD) y enfermedad de Lafora.

[0360] Forma de realización 95. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 92-94, en donde la enfermedad, trastorno o afección es la enfermedad de Pompe.

[0361] Forma de realización 96. El método de acuerdo con la forma de realización 92, en donde la enfermedad, trastorno o afección es cáncer.

[0362] Forma de realización 97. El método de acuerdo con la forma de realización 92 o la forma de realización 96, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing (ES), carcinoma renal de células claras (ccRCC), cáncer de mama con carcinoma de células claras rico en glucógeno (GRCC), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y leucemia mieloide aguda (AML).

[0363] Forma de realización 98. El método de acuerdo con la forma de realización 92, en donde el individuo tiene una mutación de GAA.

[0364] Forma de realización 99. El método de acuerdo con la forma de realización 98, en donde la mutación de GAA es una mutación de pérdida de función.

[0365] Forma de realización 100. El método de acuerdo con cualquiera de

las formas de realización 89-91, en donde el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2.

[0366] Forma de realización 101. El método de acuerdo con la forma de realización 100, en donde el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces.

[0367] Forma de realización 102. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 92-99, en donde el tratamiento de reducción de sustratos de glucógeno comprende administrar al individuo un inhibidor de GYS1.

[0368] Forma de realización 103. El método de acuerdo con la forma de realización 102, en donde el inhibidor de GYS1 es una molécula pequeña.

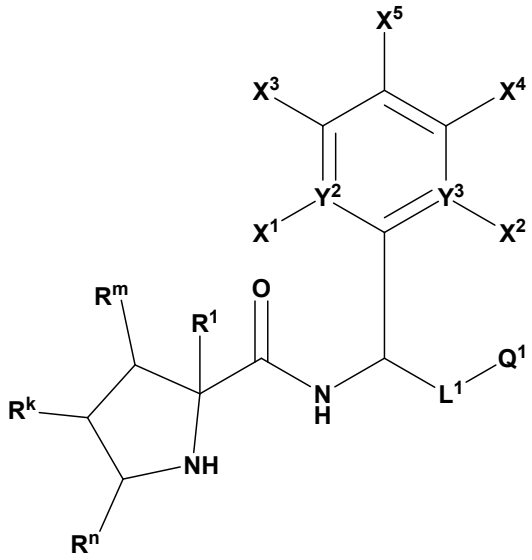
[0369] Forma de realización 104. El método de acuerdo con la forma de realización 103, en donde el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2.

[0370] Forma de realización 105. El método de acuerdo con la forma de realización 104, en donde el inhibidor de GYS1 es selectivo de GYS1 por sobre GYS2 a razón de 500 o 1000 o 1500 o 1700 veces.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

[0371] La presente divulgación proporciona además procesos para preparar los compuestos de la presente invención. En cierto aspecto, se proporcionan en la presente procesos para preparar un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o cualquier forma de realización o variación de este, tal como un compuesto de la Fórmula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores.

[0372] En algunas formas de realización, un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (I'-1):



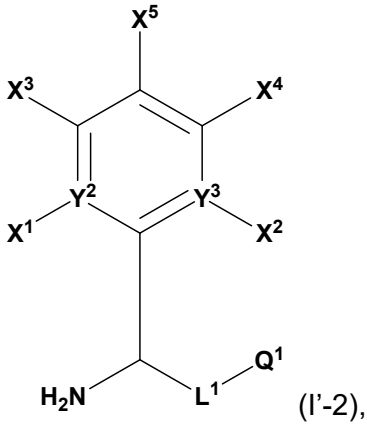
(I'-1),

o una sal de este, con un compuesto de la fórmula R^2COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento.

[0373] En algunas formas de realización, el reactivo de acoplamiento comprende EDCCl, TCFH o T3P. En algunas formas de realización, el proceso comprende además la presencia de una base. En algunas formas de realización, la base comprende una amina. En algunas formas de realización, la amina es DMAP, NMM o una trialquilamina.

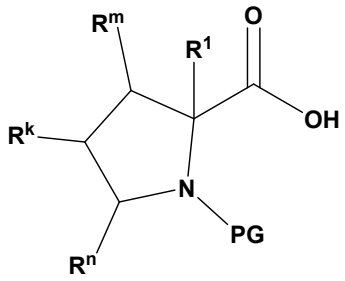
[0374] En algunas formas de realización, un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (I'-2):



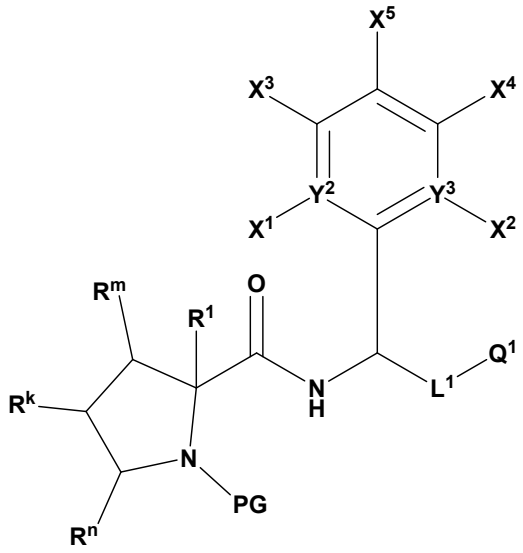
(I'-2),

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (I'-3):



(I'-3), en donde PG es un grupo protector,

en presencia de un reactivo de acoplamiento para proporcionar un compuesto de la Fórmula I'-4:



(I'-4),

seguido de

(b) poner el compuesto de la Fórmula (I'-4) en contacto con un ácido para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I').

[0375] En algunas formas de realización, el grupo protector es un grupo oxicarbonilo. En algunas formas de realización, el grupo protector es un ter-butoxicarbonilo.

[0376] En algunas formas de realización, el reactivo de acoplamiento comprende EDCCl, TCFH o T3P. En algunas formas de realización, el proceso comprende además la presencia de una base. En algunas formas de realización, la base comprende una amina. En algunas formas de realización, la amina es DMAP, NMM o una trialquilamina.

[0377] En algunas formas de realización, el ácido es HCl o TFA.

EJEMPLOS

[0378] Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis, que se detallan en los esquemas y ejemplos, son meramente ilustrativos de algunos de los métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente divulgación, o

una forma de realización o aspecto de estos. Se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas de reacciones de síntesis, como será evidente para las personas del oficio de nivel medio.

[0379] Los materiales de inicio y los intermediarios de los esquemas de reacciones de síntesis se pueden aislar y purificar si se desea mediante el uso de técnicas convencionales, incluso, entre otras, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar mediante el uso de medios convencionales, incluso constantes físicas y datos espectrales.

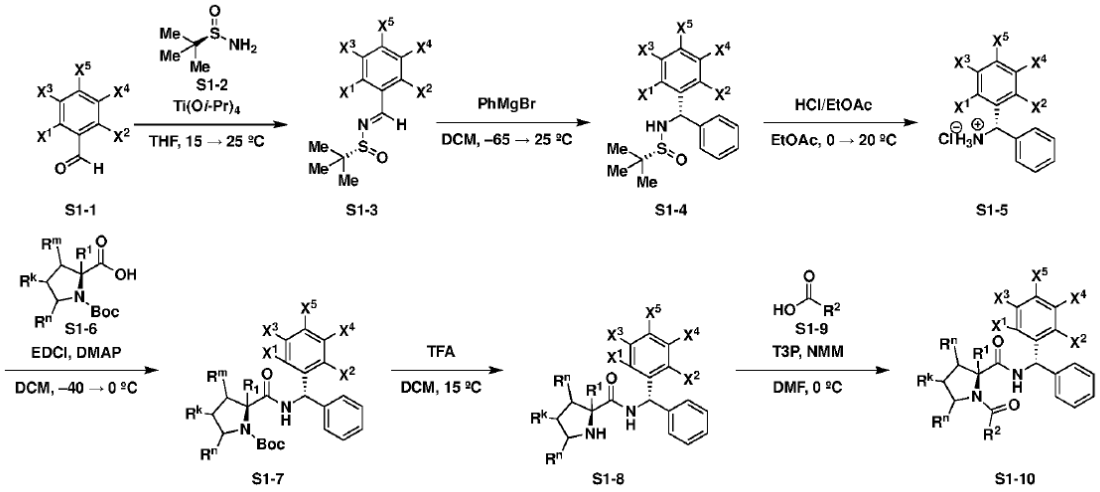
[0380] Aunque en la presente se representan y describen ciertas formas de realización de ejemplo, los compuestos de la presente divulgación, o cualquier variación o forma de realización de estos, se pueden preparar mediante el uso de materiales de inicio adecuados de acuerdo con los métodos descritos generalmente en la presente y/o mediante métodos disponibles para una persona del oficio de nivel medio.

Ejemplos de síntesis

[0381] Como se ilustra en los esquemas y ejemplos a continuación, en ciertas formas de realización de ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I), o cualquier variación o forma de realización de estos, como se describe en otra parte de la presente, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los anteriores, se preparan de acuerdo con los procedimientos generales. Los métodos generales a continuación, y otros métodos conocidos por los químicos del oficio de síntesis de nivel medio, se pueden aplicar a todas las fórmulas, variaciones, formas de realización y especies descritas en la presente.

Esquemas

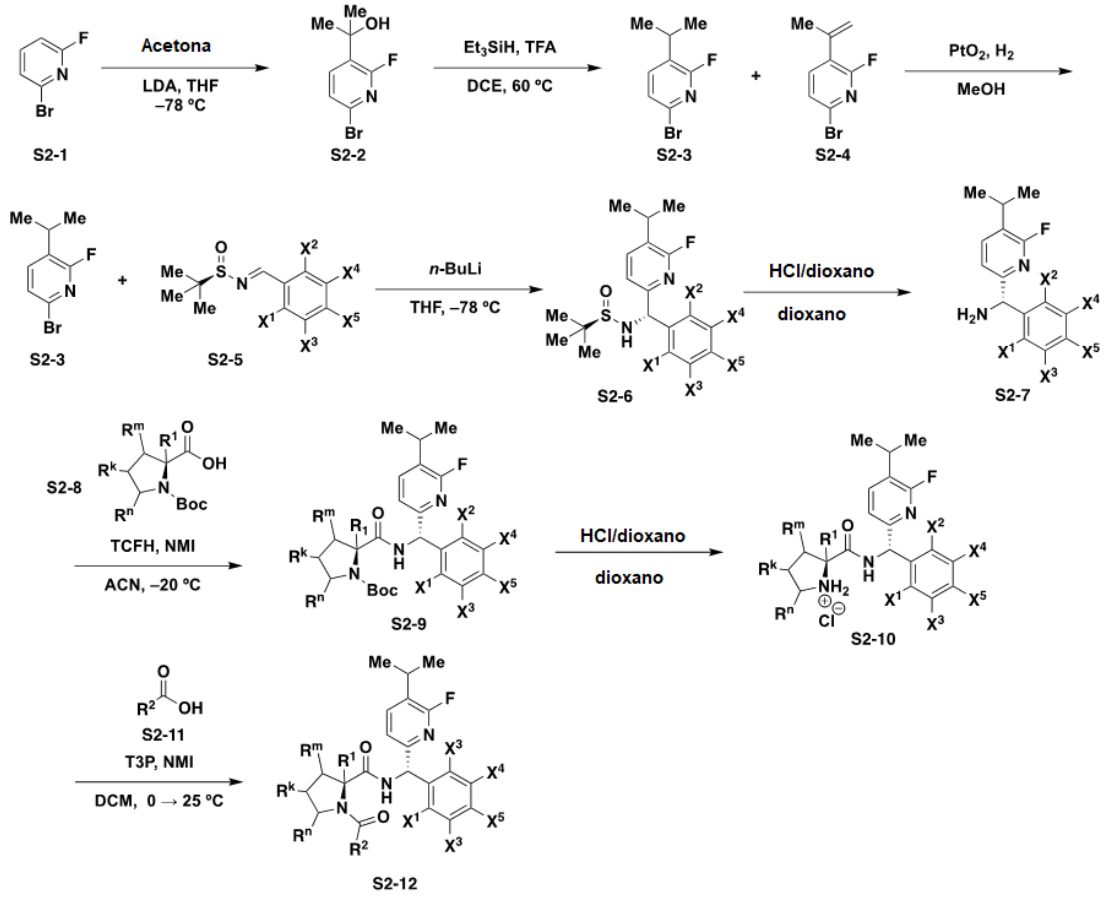
Esquema 1



[0382] Los compuestos de la Fórmula **S1-10** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis general descrito en el **Esquema 1**.

[0383] De la condensación de una sulfinamida quiral, tal como **S1-2**, con un aldehído, tal como **S1-1**, se obtiene la sulfinimina **S1-3**. De la adición de un reactivo, tal como bromuro de fenilmagnesio, a baja temperatura, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente, se obtiene la benzhidril sulfinamida **S1-4**. La sulfinamida **S1-3** se puede convertir en la sal de clorhidrato de amina correspondiente tras el tratamiento con HCl en un solvente, tal como EtOAc. La formación de enlaces amida entre **S1-5** y un análogo de prolina sustituido, tal como **S1-6**, se puede lograr con un reactivo de carbodiimida, tal como EDCI, y DMAP como catalizador. La eliminación del grupo *N*-Boc de **S1-7** mediante tratamiento con un ácido prótico, tal como ácido trifluoroacético, da lugar a aminas, tales como **S1-8**. Luego, se pueden generar amidas de prolina, tales como **S1-10**, mediante el acoplamiento con un ácido carboxílico, tal como **S1-9**, con el uso de un agente de acoplamiento, tal como T3P, y NMM como base.

Esquema 2

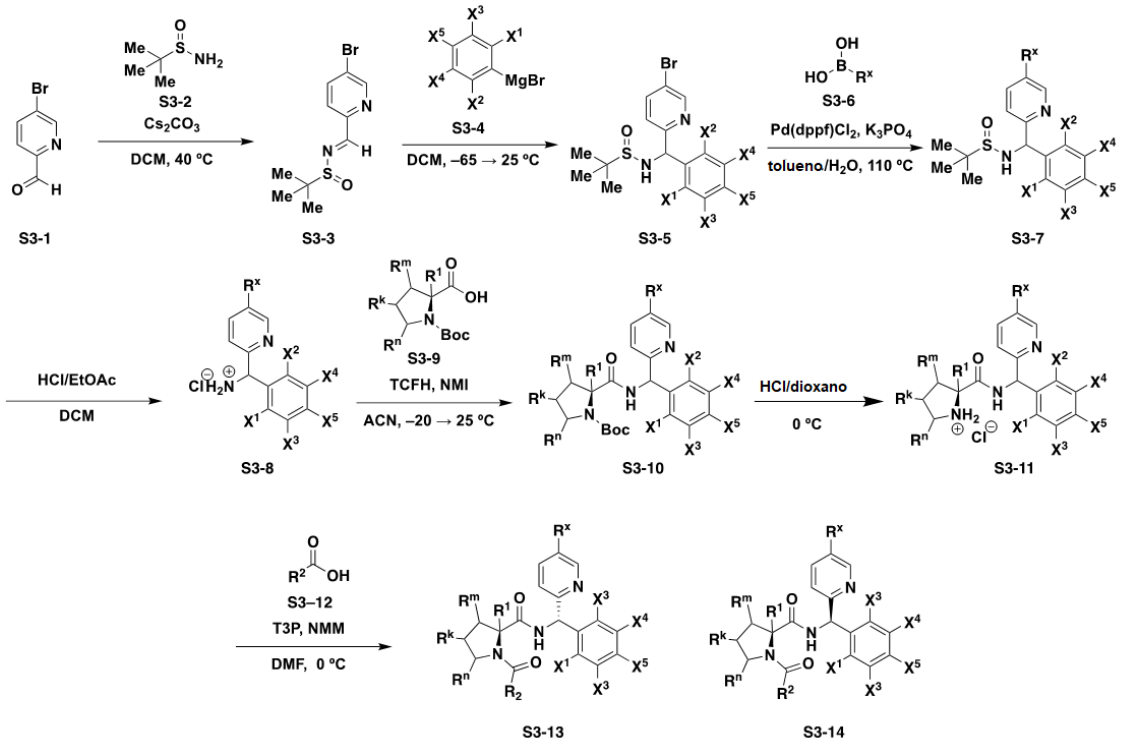


[0384] Los compuestos de la Fórmula **S2-12** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis general descrito en el **Esquema 2**.

[0385] La *orto*-metalación dirigida de la piridina **S2-1** con una base de amida, tal como LDA, en un solvente aprótico, tal como THF, a -78 °C, seguida de una reacción con una cetona, tal como acetona, puede generar la piridina **S2-2**. El tratamiento de **S2-2** con un agente reductor, tal como trietilsilano, y un ácido prótico, tal como ácido trifluoroacético, genera una mezcla de los compuestos **S2-3** y **S2-4**. Esta mezcla se puede convertir en **S2-3** mediante reducción con gas hidrógeno y un catalizador de metal, tal como PtO_2. El intercambio de metal-halógeno puede verse afectado por el tratamiento de **S2-3** a -78 °C con *n*-butillitio, y luego el intermediario de piridillitio se puede hacer reaccionar con la sulfinimina **S2-5** para generar **S2-6**. El tratamiento con un ácido prótico, tal como HCl, genera la amina **S2-7**. El acoplamiento de la amina **S2-7** con el derivado de prolina **S2-8** mediante el uso de TCFH y una base de *N*-metilimidazol da lugar a **S2-9**. De la eliminación del grupo prolina N-Boc mediante tratamiento con un ácido prótico, tal como HCl, en un solvente aprótico, tal como 1,4-dioxano, se obtiene la amina **S2-10**. Luego, la amina **S2-10** se puede hacer reaccionar con el ácido carboxílico **S2-11** para generar **S2-12**, mediante el uso de los métodos

descritos en el **Esquema 1.**

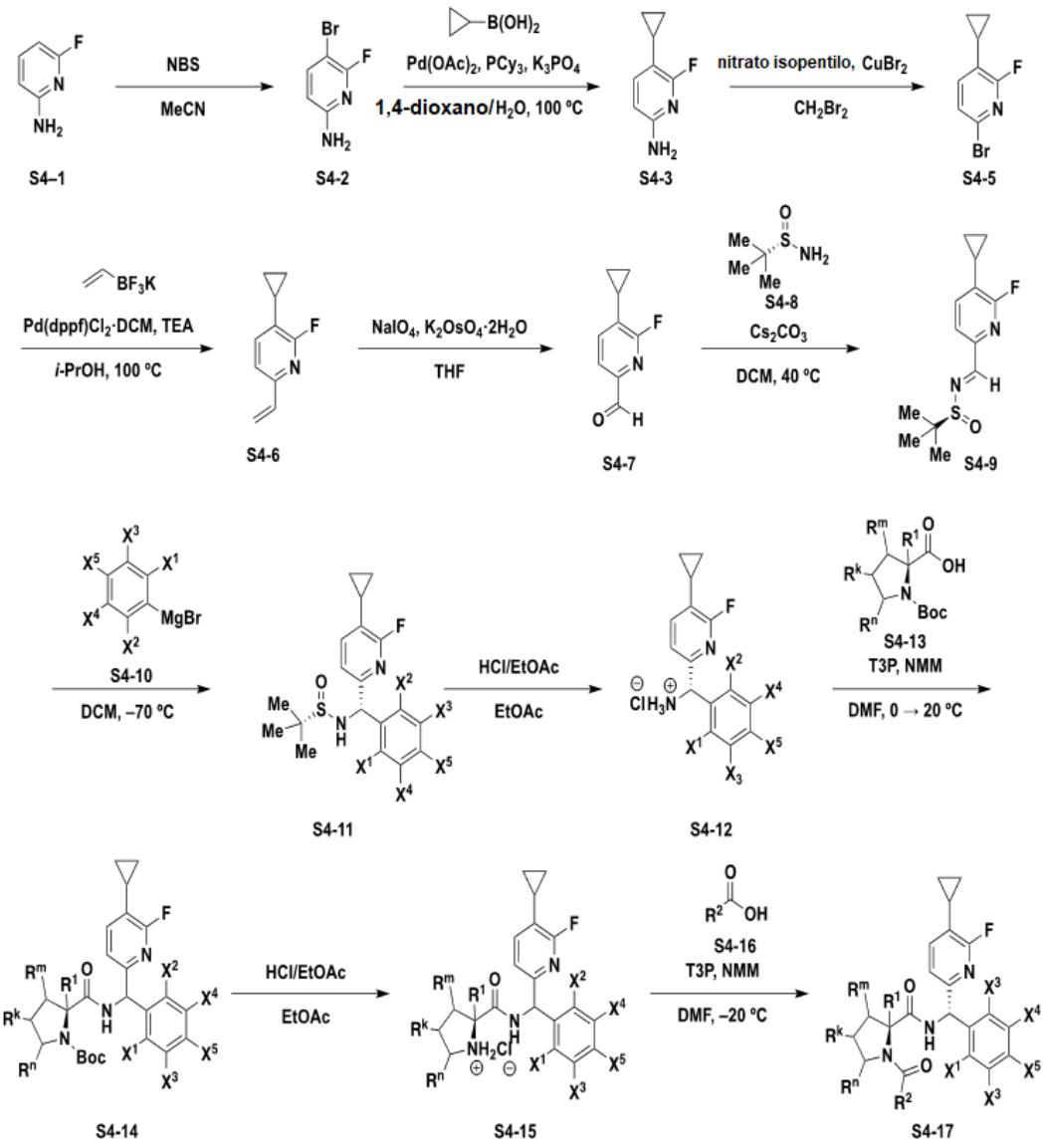
Esquema 3



[0386] Los compuestos de las Fórmulas **S3-13** y **S3-14** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis general descrito en el **Esquema 3**.

[0387] La condensación de la sulfinimida racémica **S3-2** con piridil aldehído **S3-1** genera la sulfinimina **S3-3**. La reacción con el bromuro de arilmagnesio **S3-4** genera **S3-5**, como racemato. Un acoplamiento cruzado de Suzuki de **S3-5** con un ácido borónico, tal como **S3-6**, mediante el uso de un catalizador de paladio, tal como Pd(dppf)Cl_2, y una base inorgánica, tal como K_3PO_4, genera el compuesto **S3-7**. Del tratamiento de **S3-7** con un ácido prótico, tal como HCl, en una mezcla de solventes apróticos, tales como EtOAc/DCM, se obtiene la amina **S3-8**. Luego, **S3-8** puede acoplarse con el ácido carboxílico **S3-9** y procesarse para obtener los compuestos **S3-13** y **S3-14** mediante el uso de los métodos descritos en el Esquema 1. Si se desea, las mezclas de estereoisómeros se pueden purificar adicionalmente para obtener **S3-13** y **S3-14** como isómeros individuales, mediante el uso de métodos, tales como HPLC de fase inversa o SFC quiral.

ESQUEMA 4

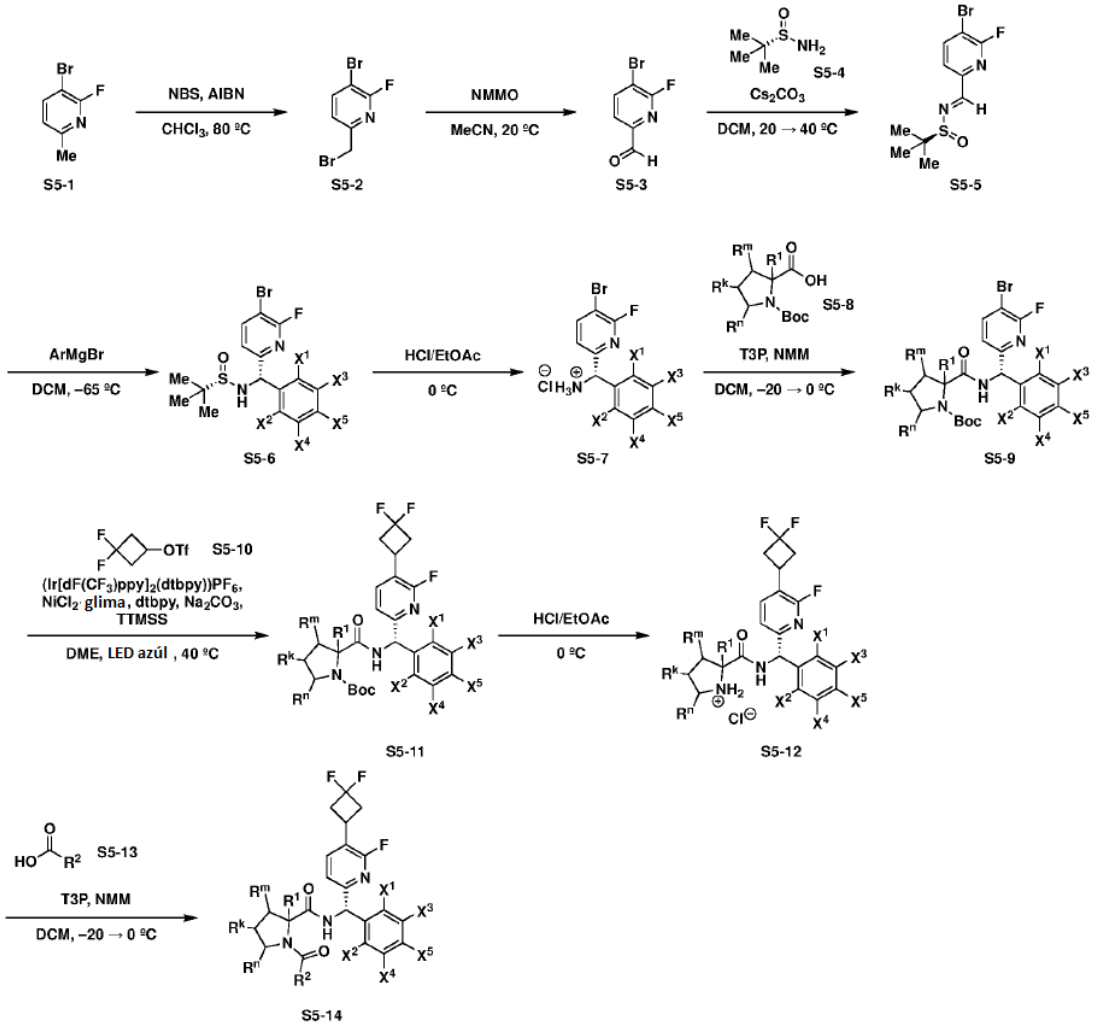


[0388] Los compuestos de la Fórmula **S4-17** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis general descrito en el **Esquema 4**.

[0389] De la reacción de la piridina **S3-1** con un agente de bromación electrófilo, tal como NBS, se obtiene la piridina **S4-2**. Del acoplamiento cruzado de Suzuki con ácido ciclopropilborónico, mediante el uso de un catalizador, tal como acetato de paladio, un ligando, tal como triciclohexilfosfina, y una base inorgánica, tal como K_3PO_4, en un sistema de solventes mixtos, tales como 1,4-dioxano y agua, se obtiene **S4-3**. La conversión de **S4-3** en el bromuro de piridilo **S4-5** se puede lograr con una reacción de Sandmeyer bajo la acción de nitrito de isopentilo y bromuro cúprico en un solvente de dibromometano. Acoplamiento cruzado de Suzuki de viniltrifluoroborato de potasio con **S4-6** mediante el uso de un catalizador de paladio, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, y una base inorgánica, tal como K_3PO_4. La escisión oxidativa de la olefina **S4-6** con

$NaIO_4$ y $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ en THF genera el aldehído **S4-7**. La condensación con la sulfinimida **S4-8** genera la sulfinimina **S4-9**. La reacción de **S4-9** con el reactivo de Grignard de arilo **S4-10** en un solvente, tal como DCM, a baja temperatura da lugar a **S4-11**. La escisión de la sulfinimida **S4-11** con HCl en EtOAc genera la sal de amina **S4-12**. Luego, **S4-12** se puede unir con el ácido carboxílico **S4-13** mediante el uso de un agente de acoplamiento, tal como T3P, y una base, tal como NMM, en DMF para obtener **S4-14**. La eliminación del grupo *N*-Boc con HCl en EtOAc genera la amina **S4-15**, que luego puede procesarse para obtener **S4-17** mediante el uso del procedimiento descrito en el **Esquema 3**.

Esquema 5

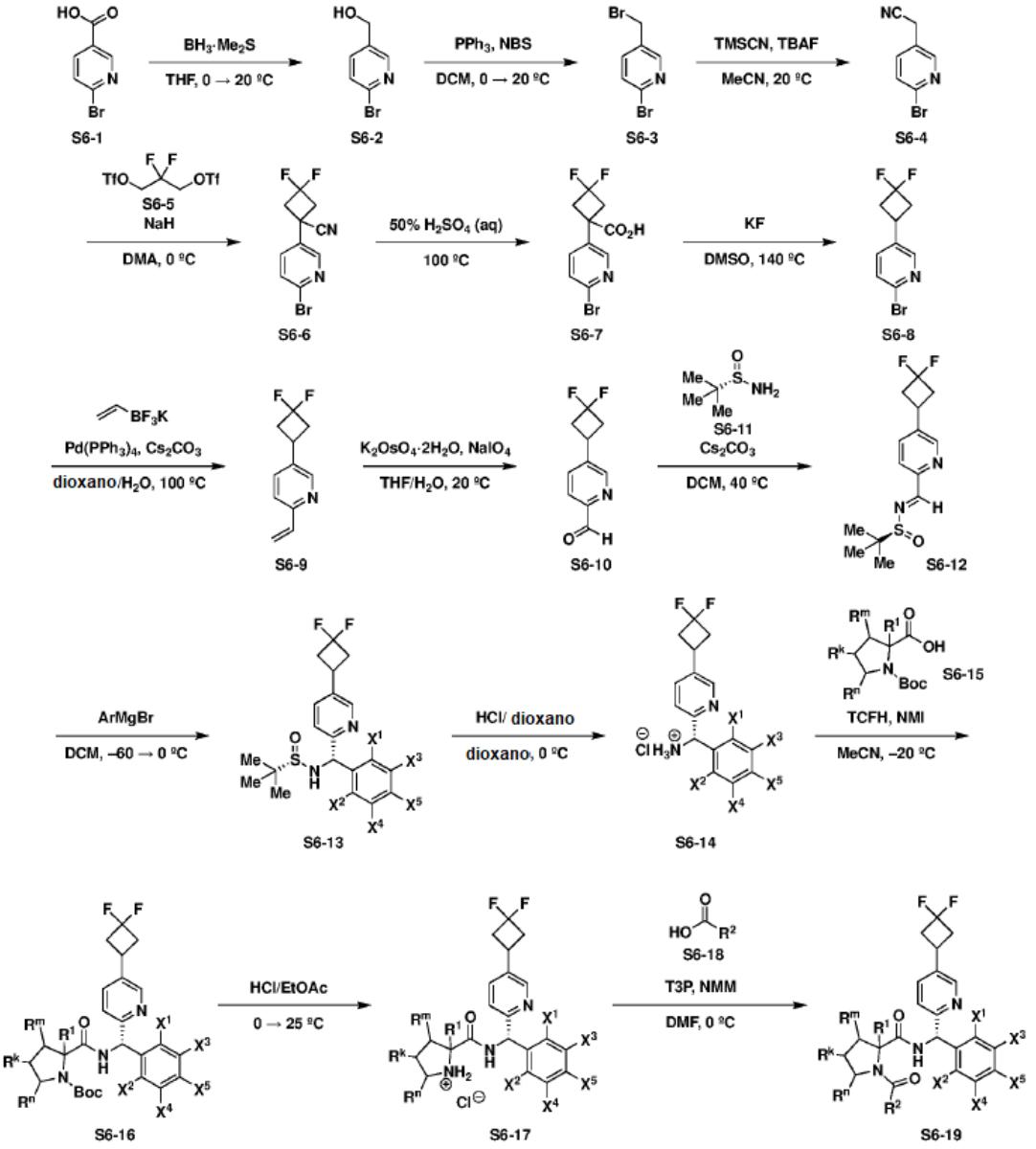


[0390] Los compuestos de la Fórmula general **S5-14** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 5**.

[0391] De la bromación radical de **S5-1** con NBS y AIBN catalítico de obtiene **S5-2**. De la oxidación bajo la acción de NMMO, se obtiene el aldehído **S5-3**. De la

condensación del aldehído con la sulfinimida **S5-4** mediante el uso de una base inorgánica, tal como carbonato de cesio, se obtiene la sulfinimida **S5-5**. De la adición de un reactivo de Grignard de arilo, tal como bromuro de fenilmagnesio, a baja temperatura, se obtiene **S5-6**. La escisión de la sulfinimida para generar una sal de amina primaria se puede lograr tras el tratamiento con un ácido prótico, tal como HCl, en un solvente, tal como EtOAc. La formación de enlaces amida con el derivado de prolina **S5-8** procede como se describió anteriormente para obtener **S5-9**. Del acoplamiento fotorrédox del triflato **S5-10** con **S5-9** mediante el uso de un fotocatalizador de iridio, tal como $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$, un cocatalizador de níquel, tal como $NiCl_2$•glima, un ligando, tal como 4,4-di-*ter*-butil-2,2-bipiridilo, carbonato de sodio como base, y tris(trimetilsilil)silano y LED azul, se obtiene el aducto de ciclobutilo **S5-11**. De la eliminación del grupo prolina protector de Boc con HCl en EtOAc, seguida de la formación de enlaces amida bajo la acción de T3P y NMM en DCM, se obtienen los compuestos de la Fórmula **S5-14**.

Esquema 6

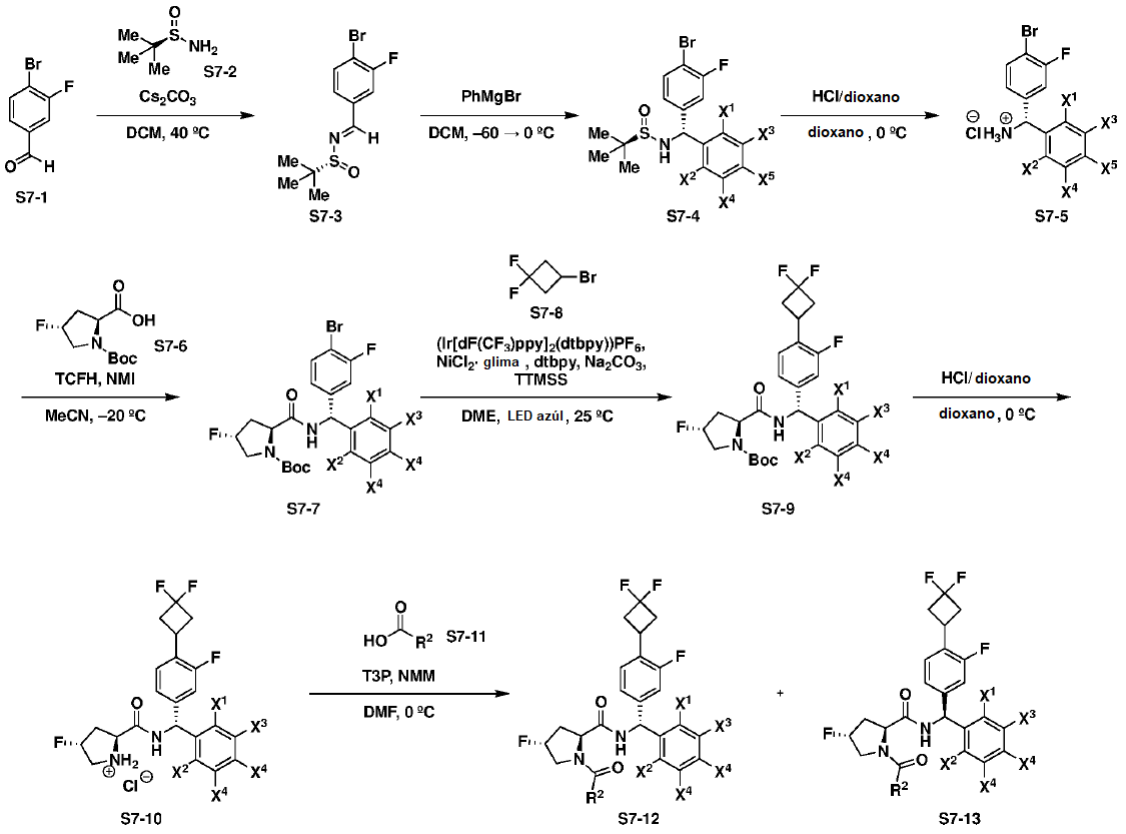


[0392] Los compuestos de la Fórmula general **S6-19** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 6**.

[0393] De la reducción del ácido carboxílico **S6-1** con un complejo de borano-sulfuro de metilo, se obtiene el alcohol S6-2. La conversión de **S6-2** en el bromuro de alquilo **S6-3** se logra mediante tratamiento con trifenilfosfina y NBS en un solvente, tal como DCM. El desplazamiento selectivo del bromuro primario se puede lograr tras la reacción con TMSCN y TBAF en acetonitrilo para obtener **S6-4**. La doble alquilación del nitrilo **S6-4** con un ditriflato, tal como **S6-5**, da lugar al ciclobutano **S6-6**. De la hidrólisis del nitrilo tras el tratamiento con ácido sulfúrico a temperatura elevada, se obtiene el ácido **S6-7**. La descarboxilación se puede lograr mediante reacción con KF

en DMSO a alta temperatura para obtener **S6-8**. El acoplamiento cruzado de tipo Suzuki con viniltrifluoroborato de potasio, un catalizador de paladio, tal como tetrakis trifenilfosfina paladio(0) y una base, tal como carbonato de cesio, genera **S6-9**. De la oxidación de Lemieux-Johnson de **S6-9**, se obtiene el aldehído **S6-10**, que luego puede se condensar con la sulfinimida **S6-11** en las condiciones descritas anteriormente para obtener **S6-12**. De la adición de un reactivo de Grignard de arilo, tal como bromuro de fenilmagnesio a **S6-12**, se obtiene **S6-13**. La generación de la sal de amina primaria **S6-14** se puede producir tras el tratamiento con HCl en dioxano. Del acoplamiento de **S6-14** con el derivado de prolina **S6-15** mediante el uso de hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH) y *N*-metilimidazol (NMI), se obtiene **S6-16**. De la desprotección de Boc y la formación de enlaces amida de prolina, como se describe en el **Esquema 5**, se obtienen compuestos de la Fórmula **S6-19**.

Esquema 7

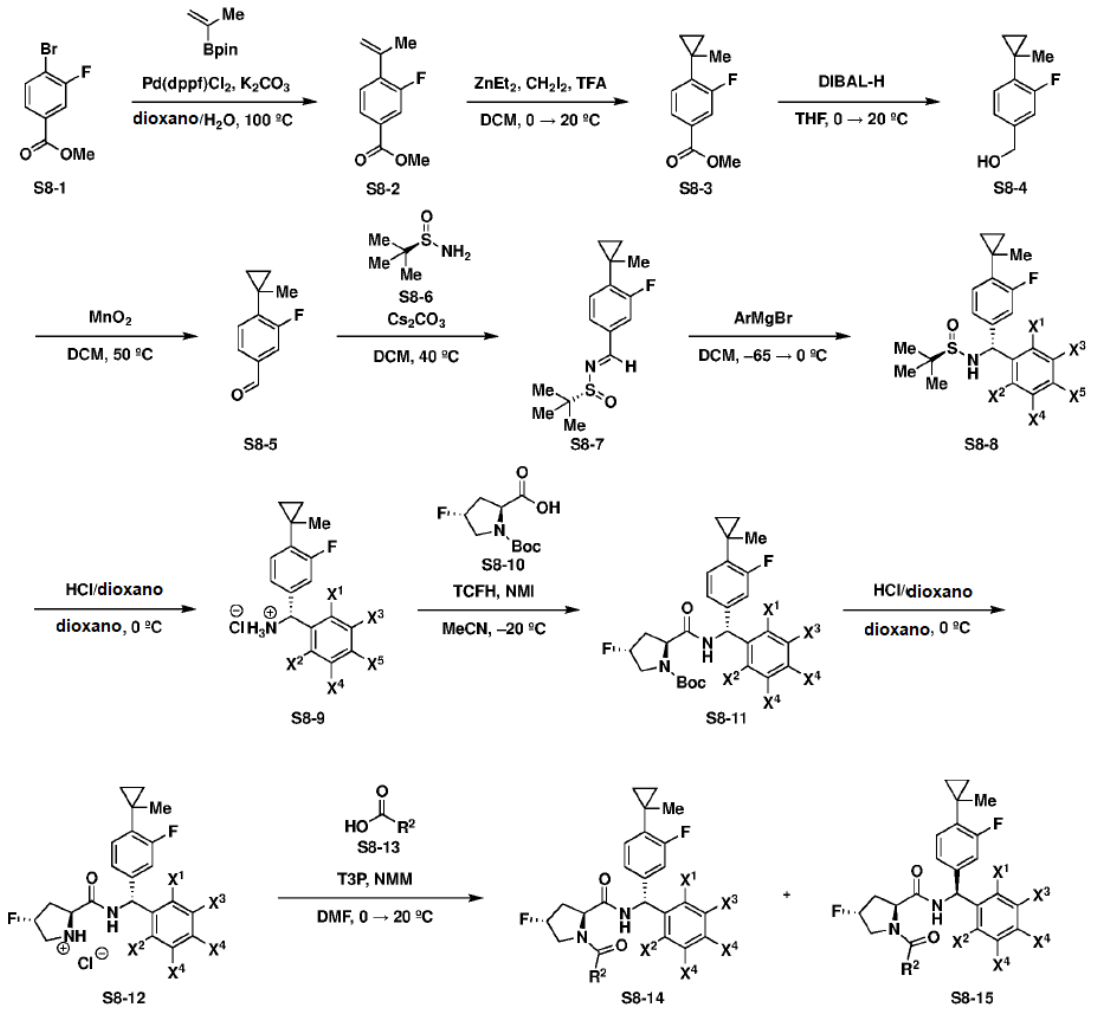


[0394] Los compuestos de las Fórmulas generales **S7-12** y **S7-13** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 7**.

[0395] De la condensación de la sulfinimida **S7-2** con el aldehído **S7-1**, como se describió anteriormente, seguida de la adición de un reactivo de Grignard de arilo, tal

como bromuro de fenilmagnesio, se obtiene **S7-4**. La generación de la sal de amina y el acoplamiento con el derivado de prolina **S7-6** se pueden lograr en las condiciones descritas anteriormente. Del acoplamiento fotorrédox del bromuro de ciclobutilo **S7-8** en condiciones como las descritas en el **Esquema 5**, se obtiene **S7-9**. Como se describió anteriormente, la desprotección de Boc y la formación de enlaces amida generan compuestos de la Fórmula **S7-12**. En esta etapa, también se puede aislar un estereoisómero menor, tal como **S7-13**.

Esquema 8

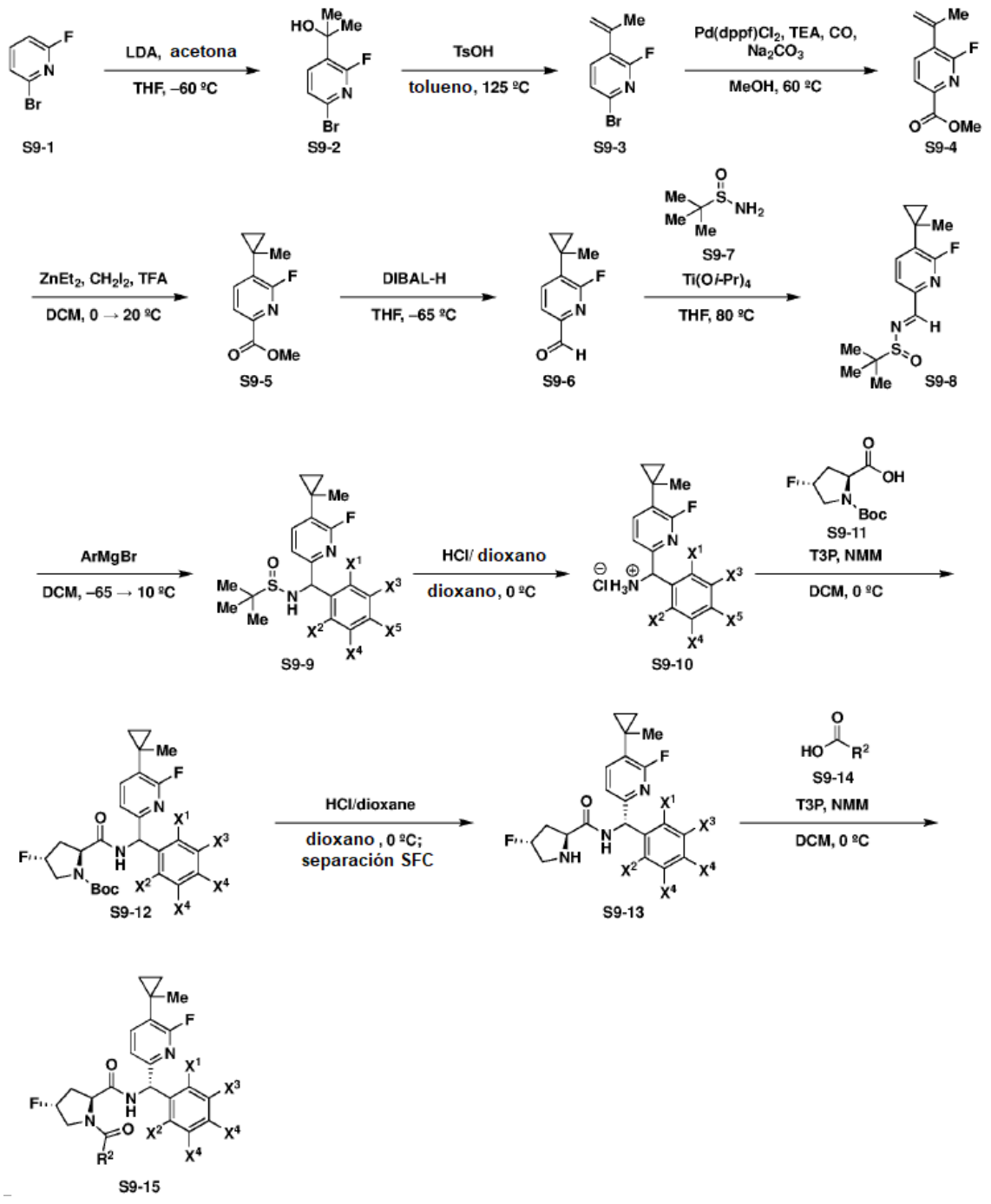


[0396] Los compuestos de las Fórmulas generales **S8-14** y **S8-15** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 8**.

[0397] Una generación alternativa de fragmentos de benzhidrilo comienza con el acoplamiento cruzado de **S8-1** con éster de pinacol de ácido isopropenilborónico con un catalizador, tal como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II), y carbonato de potasio como base en un solvente mixto de dioxano/agua a temperatura elevada, con lo que se obtiene **S8-2**. De la ciclopropanación de Simmons-Smith, se

obtiene **S8-3**. De la reducción del éster **S8-3** con DIBAL-H, seguida de la oxidación con MnO_2, se obtiene el aldehído **S8-5**. Luego, el aldehído **S8-5** puede procesarse mediante varias etapas descritas anteriormente para obtener compuestos de la Fórmula **S8-14**. En esta etapa, se pueden aislar los diastereómeros menores que no se pudieron separar en las etapas anteriores, con lo que se obtiene **S8-15**.

Esquema 9

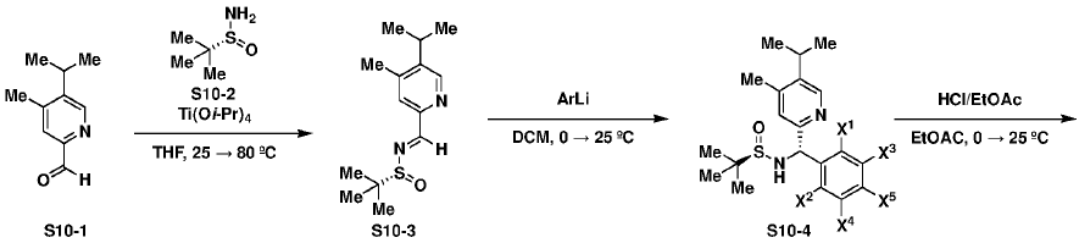


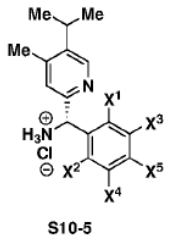
[0398] Los compuestos de la Fórmula general **S9-15** se pueden preparar de

acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 9**.

[0399] Un enfoque alternativo a los análogos que contienen ciclopropano comienza con la metalación dirigida de **S9-1** con LDA y la reacción con acetona para generar **S9-2**. La deshidratación bajo la acción de un ácido prótico, tal como ácido *p*-toluensulfónico en tolueno a temperatura elevada genera la olefina **S9-3**. De la ciclopropanación en las condiciones descritas en el **Esquema 8**, se obtiene **S9-5**. La reducción parcial de **S9-5** al aldehído **S9-6** se puede lograr con DIBAL-H en THF a baja temperatura. De la condensación del aldehído **S9-6** con la sulfinimida racémica **S9-7**, se obtiene **S9-8**. De la adición de un reactivo de Grignard y la desprotección en las condiciones descritas anteriormente, se obtiene la sal de amina **S9-10** como racemato. El acoplamiento con el derivado de prolina **S9-11** en condiciones estándar y la desprotección con Boc genera un intermediario que puede purificarse adicionalmente mediante SFC quiral para obtener la amina **S9-13** como isómero individual. La conversión en compuestos de la Fórmula **S9-15** se produce en las condiciones descritas anteriormente. Si el sustituyente R^2 tiene átomos estereogénicos que son mezclas, se puede utilizar una purificación adicional mediante SFC quiral para generar análogos de isómeros individuales.

Esquema 10



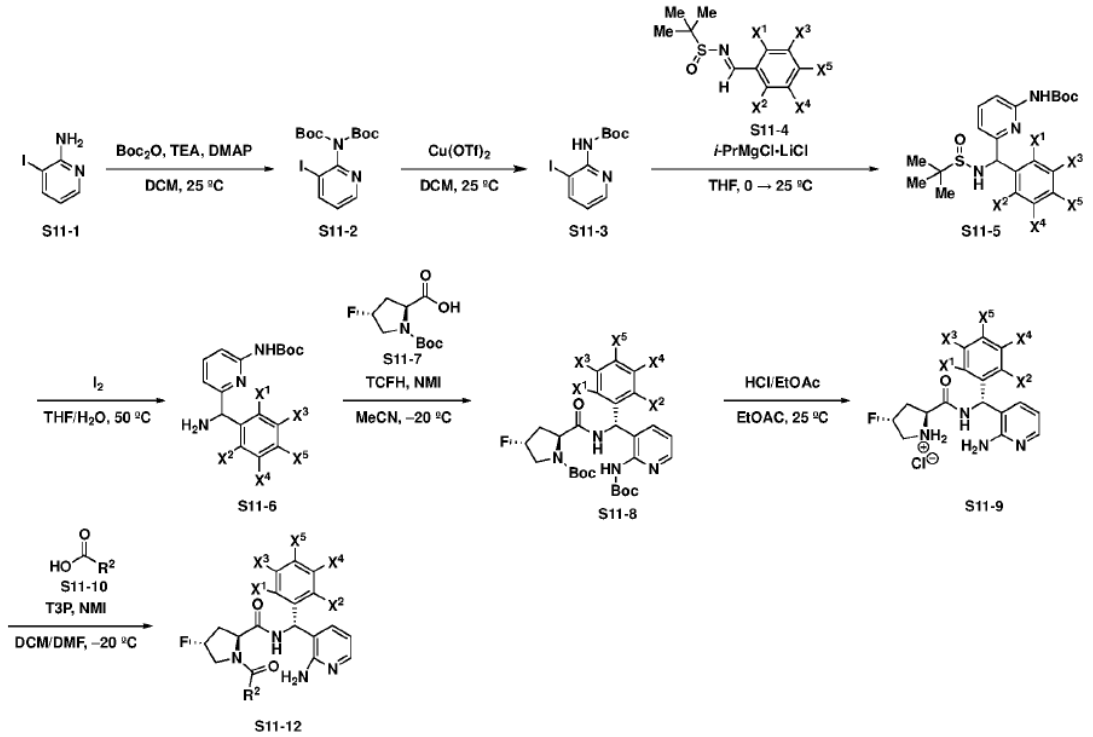


[0400] Los compuestos de la Fórmula general **S10-5** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 10**.

[0401] Un enfoque alternativo a los compuestos de la Fórmula **S10-5** comienza con la condensación de la piridina **S10-1** con la sulfinimida **S10-2**. De la adición de un reactivo de arillitio, tal como fenillitio, se obtiene **S10-4**. De la desprotección en condiciones estándar, se obtienen sales de amina de la Fórmula **S10-5**, que pueden

elaborarse adicionalmente como se describe en los **Esquemas 1-9** y los **Esquemas 11-15**.

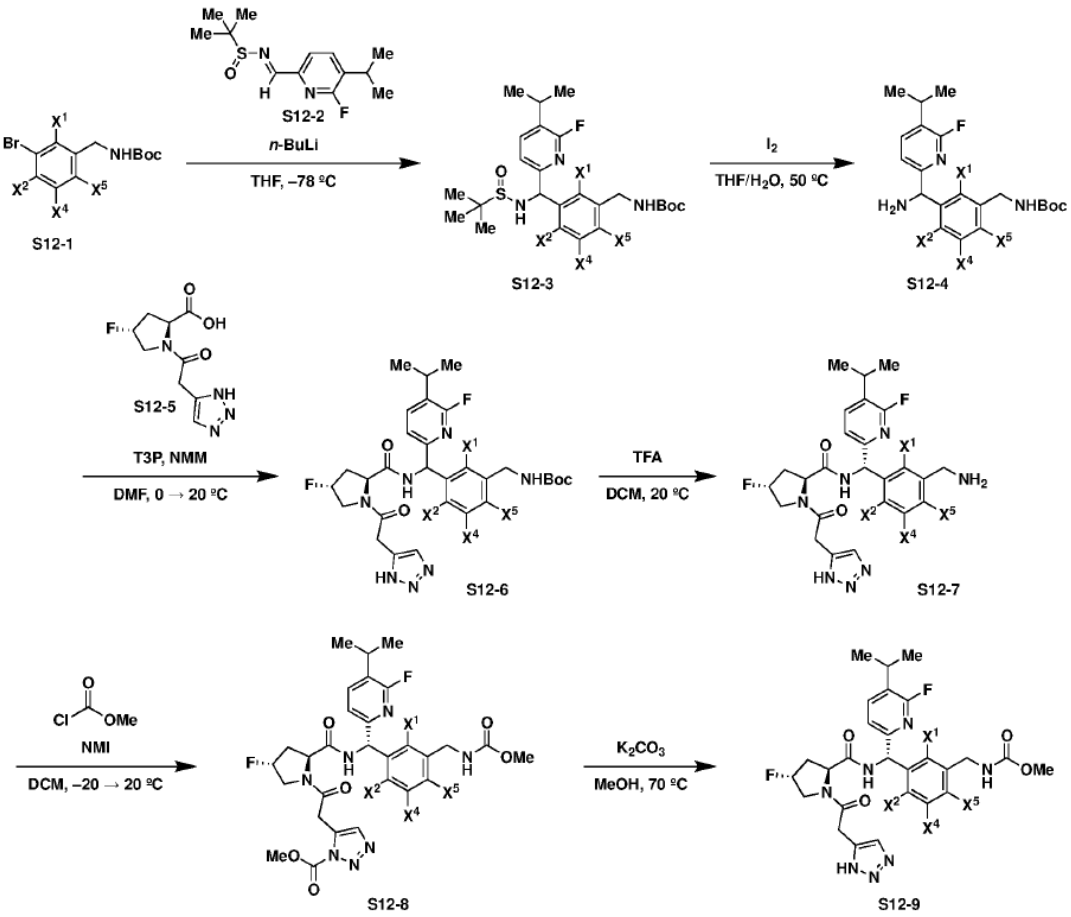
Esquema 11



[0402] Los compuestos de la Fórmula general **S11-12** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 11**.

[0403] Aun otro enfoque alternativo para los intermediarios de amina, tales como S11-6, comienza con la piridina S11-1. De la formación de biscarbamato, seguida del tratamiento con triflato de cobre (II), se obtiene la piridina S11-3. De la conversión de S11-3 en el reactivo de Grignard correspondiente con complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio, seguida de la adición de una sulfinimina racémica, tal como S11-4, se obtiene S11-5. Una escisión selectiva de la sulfinamida se puede producir tras la reacción con yodo a temperatura elevada. El acoplamiento con el derivado de prolina S11-7 y el procesamiento adicional para generar compuestos de la Fórmula S11-12 se produce como se describió anteriormente. Si es necesario, las mezclas de estereoisómeros se pueden purificar adicionalmente mediante el uso de SFC quiral, para generar compuestos como isómeros individuales.

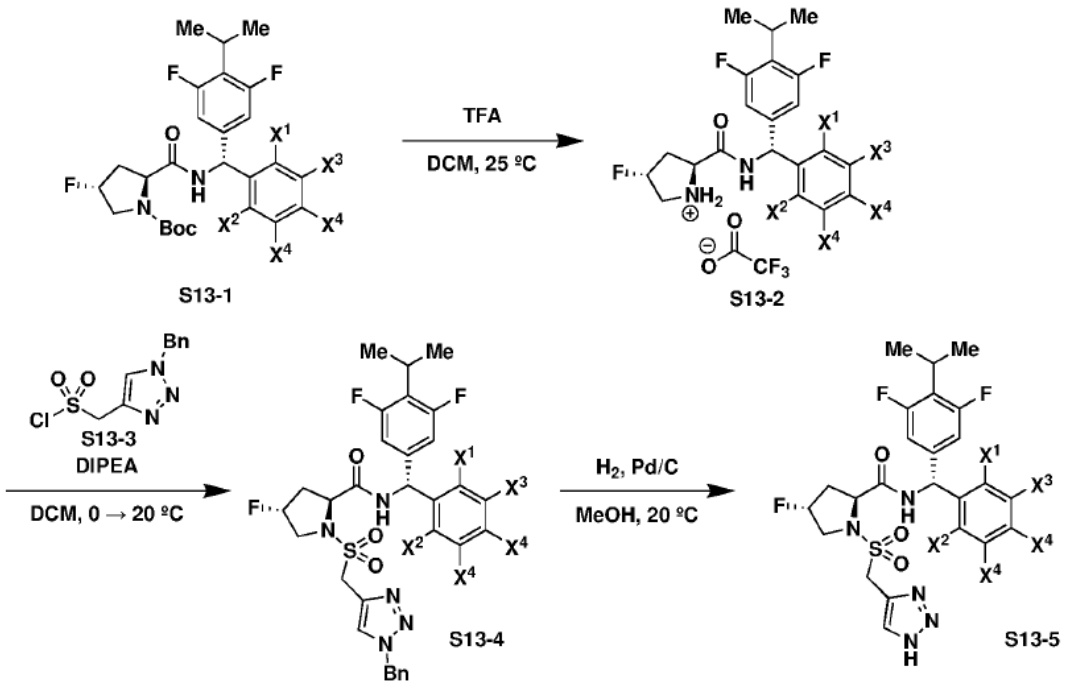
Esquema 12



[0404] Los compuestos de la Fórmula general **S12-9** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 12**.

[0405] Una secuencia alternativa que permite la elaboración de etapa tardía de las porciones benzhidrilo comienza con la litiación de S12-1 y la adición de la sulfinimina S12-2. La escisión oxidativa con yodo genera S12-4. El acoplamiento con el derivado de prolina S12-5 genera S12-6. La escisión del grupo Boc con TFA genera la amina S12-7. Del tratamiento con un agente de acilación, tal como cloroformiato de metilo, y NMI como base, se obtiene el biscarbamato S12-8. La escisión selectiva de la porción triazol carbamato se puede lograr mediante reacción con carbonato de potasio y metanol a temperatura elevada, para generar compuestos de la Fórmula S12-9.

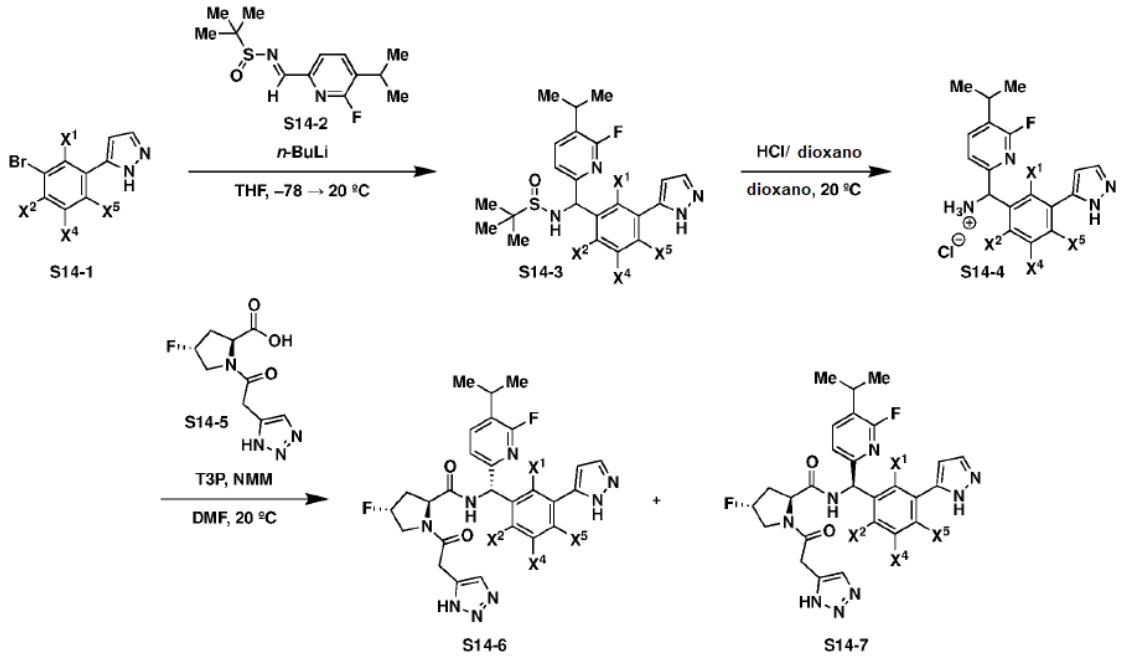
Esquema 13



[0406] Los compuestos de la Fórmula general **S13-5** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 13**.

[0407] Las sulfonamidas de la Fórmula S13-5 se pueden generar a partir de S13-1. De la escisión de Boc, como se describió anteriormente, se obtiene S13-2. De la reacción de S13-2 con el cloruro de sulfonilo S13-3 mediante el uso de una base de amina terciaria, tal como DIPEA, se obtiene S13-4. La escisión del grupo triazol *N*-bencilo se produce en condiciones de hidrogenación estándar para obtener S13-5.

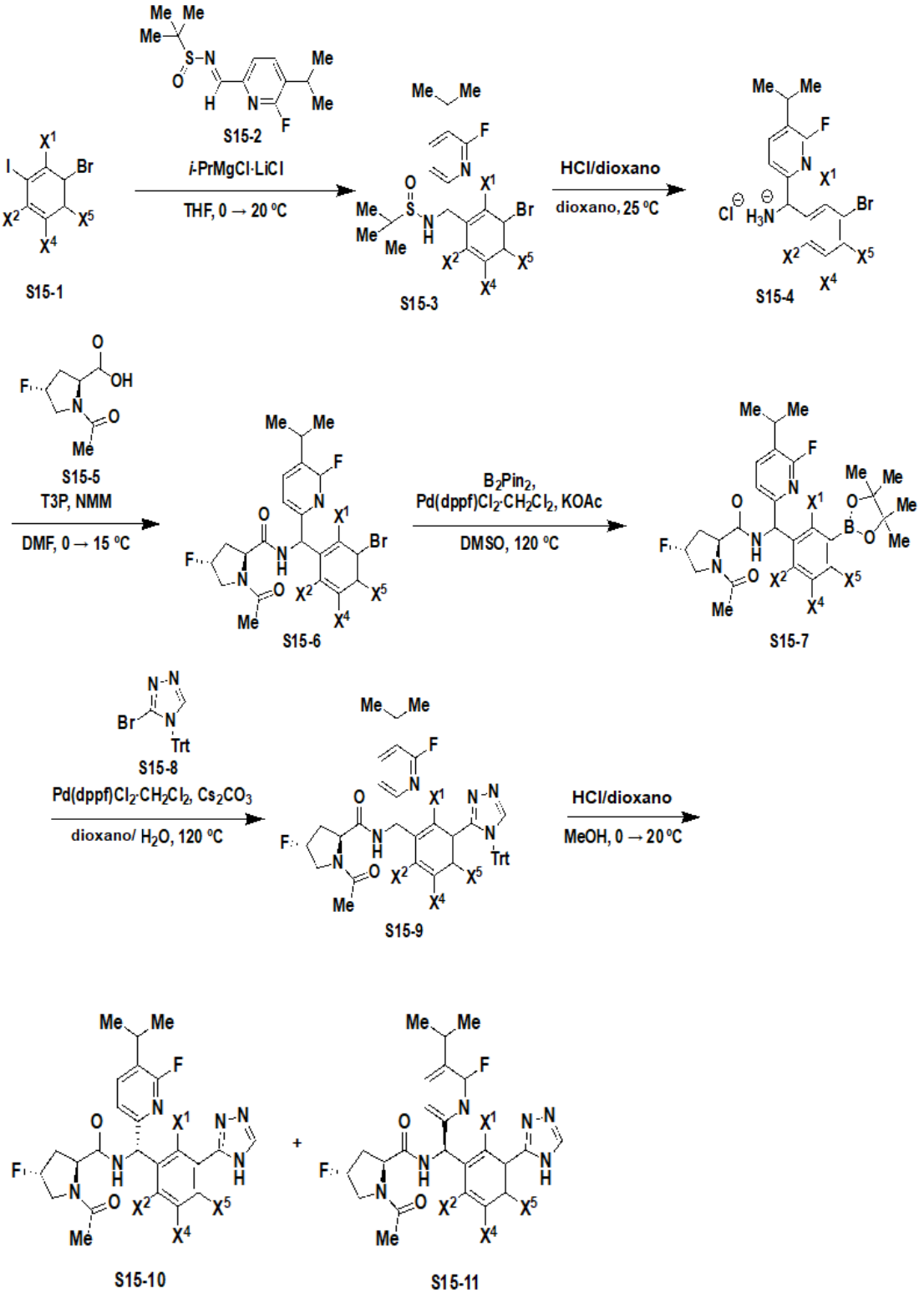
Esquema 14



[0408] Los compuestos de las Fórmulas generales **S14-6** y **S14-7** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 14**.

[0409] Los análogos de bromobenceno que tienen heterociclos, tales como pirazoles, pueden someterse a metalación mediante el uso de un exceso de *n*-BuLi y la adición a sulfiniminas, tales como S14-2, para obtener aductos, tales como S14-3. La conversión en la sal de amina de HCl se puede producir en las condiciones descritas anteriormente. Del acoplamiento con el derivado de prolina S14-5 en las condiciones descritas anteriormente, se obtienen compuestos de las Fórmulas S14-6 y S14-7, que se pueden aislar como isómeros individuales mediante el uso de métodos, tales como HPLC preparativa de fase inversa o SFC quiral.

Esquema 15



[0410] Los compuestos de las Fórmulas generales **S15-10** y **S15-11** se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis descrito en el **Esquema 15**.

[0411] Una estrategia alternativa que permite la elaboración de etapa tardía para

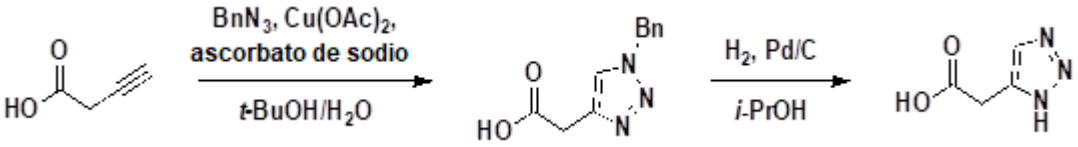
generar compuestos de las Fórmulas S15-10 y S15-11 comienza mediante el intercambio selectivo de metal-halógeno con S15-1 y la adición a la sulfinimina S15-2 para generar S15-3. De la generación de la sal de amina de HCl y el acoplamiento con el derivado de prolina S15-5 en las condiciones descritas anteriormente, se obtiene S15-6. Luego, S16-6 puede someterse a una borilación catalizada por paladio para generar el éster de boronato S15-7. Del acoplamiento cruzado de tipo Suzuki en las condiciones descritas anteriormente, mediante el uso de un bromuro de arilo o heteroarilo, tal como S15-8, se obtiene S15-9. De la escisión del tritilo protector de la porción triazol en condiciones de ácido prótico, se obtienen compuestos de las Fórmulas S15-10 y S15-11, que se pueden aislar como isómeros individuales mediante el uso de métodos, tales como cromatografía en columna flash, HPLC de fase inversa o SFC quiral.

[0412] Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica y están de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.ª edición. Los siguientes ejemplos pretenden ser solamente ilustrativos y no limitativos de ninguna manera.

°C	grados Celsius
µL	microlitro
$[M+XX]^+$	masa observada
AC_{50}	concentración de actividad máxima media
ACN	acetonitrilo
app	aparente (NMR)
$BH_3 \cdot THF$	complejo de borano-tetrahidrofurano
BBr_3	tribromuro de boro
Calc.	calculado
Cbz-Cl	cloroformiato de bencilo
CO_2	dióxido de carbono
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
d	deuterado (solventes de NMR)
d	doblete (NMR)
dd	doblete de dobletes (NMR)
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
EC_{50}	concentración eficaz máxima media
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	ionización por electrospray
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
eq.	equivalentes
g	gramos
h	horas
H	hidrógeno
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
IC_{50}	concentración inhibidora máxima media
Al vacío	en un vacío
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
MHz	megahertz
J	Valor de acoplamiento J (NMR)
K_2CO_3	carbonato de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	Metanol
MeCN	acetonitrilo
m	multiplete (NMR)
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitro
mmol	milimol
mM	milimolar
M	molaridad o molar
MS	espectrometría de masas
MsCl	cloruro de metansulfonilo
MTBE	metil *ter*-butiléter
n/a	no aplicable
NBS	N-bromosuccinimida
NH_4	amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NH_4HCO_3	bicarbonato de amonio
Na_2SO_4	sulfato de sodio

$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio
NMI	N-metilimidazol
NMM	N-metilmorfolina
NMR	resonancia magnética nuclear
NaOH	hidróxido de sodio
PCy_3	Triciclohexilfosfina
$PdCl_2$(dppf)	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)
pH	potencial de hidrógeno
PPh_3	trifenilfosfina
s	singulete (NMR)
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
t	triplete (NMR)
T3P	Anhídrido de ácido propanfosfónico
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFCH	Hexafluorofosfato de N,N,N′,N′-tetrametilcloroformamidinio
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
% en peso	porcentaje en peso

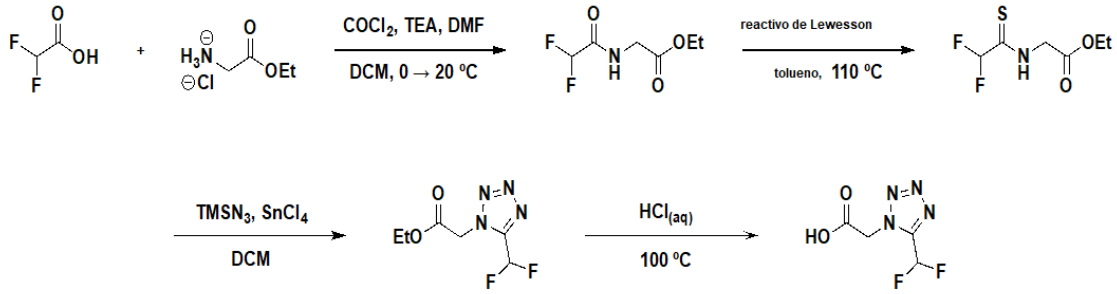
Intermediario A-1: Síntesis de ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético



[0413] Etapa a: A una mezcla de ácido but-3-inoico (7,5 g, 89,2 mmol, 1 eq.), $Cu(OAc)_2$ (1,62 g, 8,92 mmol, 0,1 eq.) y ascorbato de sodio (3,53 g, 17,8 mmol, 0,2 eq.) en H_2O (75 mL) y *t*-BuOH (75 mL) a 0 °C se agregó, en porciones, bencilazida (BnN_3, 13,9 g, 93,7 mmol, 90% de pureza, 1,05 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla luego se filtró y los sólidos se lavaron con agua (2 x 20 mL) y se secaron a presión reducida para obtener ácido 2-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{11}N_3O_2$: 218,1; encontrada 218,1.

[0414] Etapa b: Una suspensión de ácido 2-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)acético (5 g, 23 mmol, 1 eq.) y Pd/C (2,45 g, 10% en peso) en *i*-PrOH (300 mL) se agitó en H_2 (50 psi) a 25 °C durante 5 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_4H_5N_3O_2$: 128,1; encontrada 128,1.

Intermediario A-2: Síntesis de ácido 2-(5-(difluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acético



[0415] Etapa a: A una solución de ácido 2,2-difluoroacético (50,0 g, 520 mmol, 1,00 eq.) en DCM seco (200 mL) a 0 °C se agregó una cantidad catalítica de DMF (4 mL) y dicloruro de oxalilo (66,1 g, 520 mmol, 45,6 mL, 1,00 eq.), secuencialmente. La mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se agregó una solución de cloruro de 2-etoxi-2-oxoetan-1-aminio (80,0 g, 573 mmol, 1,10 eq.), TEA (105 g, 1,04 mol, 2,00 eq.) y DMAP (7,37 g, 52,1 mmol, 0,10 eq.) en DCM (500 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se

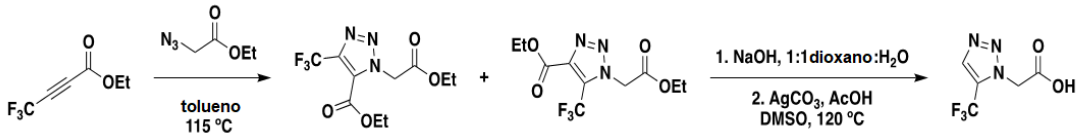
lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil (2,2-difluoroacetil)glicinato. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0416] Etapa b: A una solución de etil (2,2-difluoroacetil)glicinato (25,0 g, 138 mmol, 1,00 eq.) en tolueno (250 mL) a 25 °C se agregó 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2λ^5,4λ^5-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson, 67,0 g, 165 mmol, 1,20 eq.) en N_2. La mezcla resultante se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 25 °C y se vertió en agua (300 mL) y NaOCl (~10% acuoso, 100 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil (2,2-difluoroetantioil)glicinato. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0417] Etapa c: A una mezcla de etil (2,2-difluoroetantioil)glicinato (12,5 g, 63,4 mmol, 1,00 eq.) y azido(trimetil)silano (14,6 g, 127 mmol, 2,00 eq.) en DCM (120 mL) a 0 °C en N_2 se agregó $SnCl_4$ (41,2 g, 158 mmol, 2,50 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener etil 2-(5-(difluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acetato. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0418] Etapa d: Etil 2-(5-(difluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acetato (6,50 g, 31,5 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en HCl acuoso (6 M, 65 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 20 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(5-(difluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_4H_4F_2N_4O_2$: 179,0; encontrada 179,0.

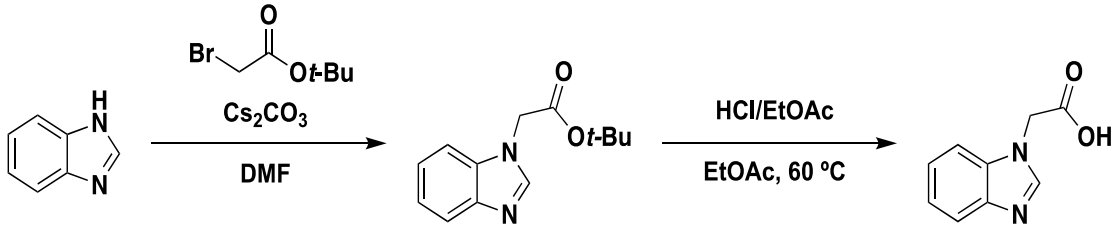
Intermediario A-3: Síntesis de ácido 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético



[0419] Etapa a: A una solución de etil 2-azidoacetato (200 mg, 94% de pureza, 1,5 mmol, 1 eq.) en tolueno (5 mL) se agregó etil 4,4,4-trifluorobut-2-inoato (500 mg, 3,0 mmol, 2 eq.). La mezcla se calentó hasta 115 °C y se agitó durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con MeOH (10 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener una mezcla de etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato y etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0420] Etapa b: A una mezcla de etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato y etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (220,00 mg, 745 µmol, 1 eq.) en dioxano:H_2O 1:1 (4 mL) a 25 °C se agregó NaOH (60 mg, 1,1 mmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con HCl (6 M, 1 mL) en H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase acuosa se liofilizó para obtener un sólido crudo, que se disolvió inmediatamente en DMSO (3 mL). A la mezcla resultante se agregó Ag_2CO_3 (140 mg, 508 µmol, 0,5 eq.), seguido de AcOH (6 mg, 100 µmol, 0,1 eq.). La mezcla se calentó hasta 130 °C y se agitó durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M - H]^-$ calculada para $C_5H_4F_3N_3O_2$: 194,0; encontrada 194,1.

Intermediario A-4: Síntesis de ácido 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acético

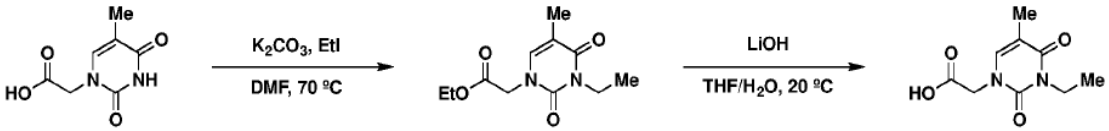


[0421] Etapa a: A una solución de 1*H*-benzo[*d*]imidazol (10,0 g, 84,6 mmol, 1 eq.) en DMF (100 mL) se agregó Cs_2CO_3 (33,1 g, 102 mmol, 1,2 eq.) y ter-butil 2-bromoacetato (18,2 g, 93,1 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La

mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto *ter*-butil 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{13}H_{16}N_2O_2$: 233,1; encontrada 233,1.

[0422] Etapa b: A una solución de *ter*-butil 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acetato (16,8 g, 72,3 mmol, 1 eq.) en EtOAc (100 mL) se agregó HCl/EtOAc (4 M, 200 mL). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se trituró con éter de petróleo a 25 °C durante 10 min y se filtró para obtener ácido 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_9H_8N_2O_2$: 177,1; encontrada 177,0.

Intermediario A-5: Síntesis de ácido 2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acético

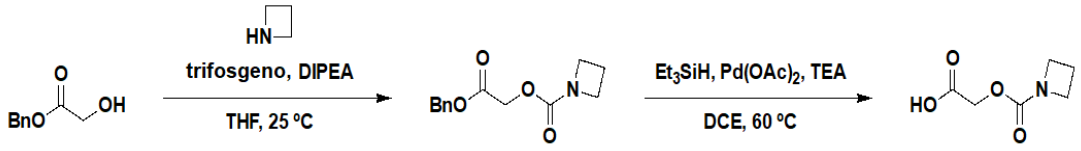


[0423] Etapa a: A una mezcla de yodoetano (1,27 g, 8,15 mmol, 3 eq.) y ácido 2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acético (500 mg, 2,72 mmol, 1 eq.) en DMF (6 mL) a 20 °C en N_2 se agregó K_2CO_3 (1,88 g, 13,5 mmol, 5 eq.) en una porción. La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 h. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y la reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL). Luego, la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{16}N_2O_4$: 241,1; encontrada 241,1.

[0424] Etapa b: A una solución de etil 2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetato (450 mg, 1,87 mmol, 1 eq.) en THF (5 mL) y H_2O (5 mL) a 20 °C en N_2 se agregó LiOH (89,7 mg, 3,75 mmol, 2 *eq.*) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y el pH de la solución se ajustó a pH = 3 mediante la adición de HCl acuoso (2M). La mezcla resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x

10 mL). Los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_9H_{12}N_2O_4$: 213,1; encontrada 213,1.

Intermediario A-6: Síntesis de ácido 2-((azetidin-1-carbonil)oxi)acético

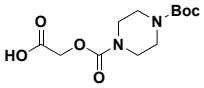


[0425] Etapa a: A una solución de bencil 2-hidroxiacetato (0,96 g, 5,78 mmol, 821 µL, 1 eq.) en THF (10 mL) a 0 °C se agregó trifosgeno (686 mg, 2,31 mmol, 0,4 eq.) seguido de DIPEA (2,09 g, 16,2 mmol, 2,82 mL, 2,8 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h antes de calentarse hasta 25 °C y agitarse durante 0,5 h. Luego, se agregaron una solución de azetidina (330 mg, 5,78 mmol, 390 µL, 1 eq.) en THF (10 mL) y DIPEA (1,05 g, 8,09 mmol, 1,41 mL, 1,4 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(benciloxi)-2-oxoetil azetidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{13}H_{15}NO_4$: 250,1; encontrada 250,2.

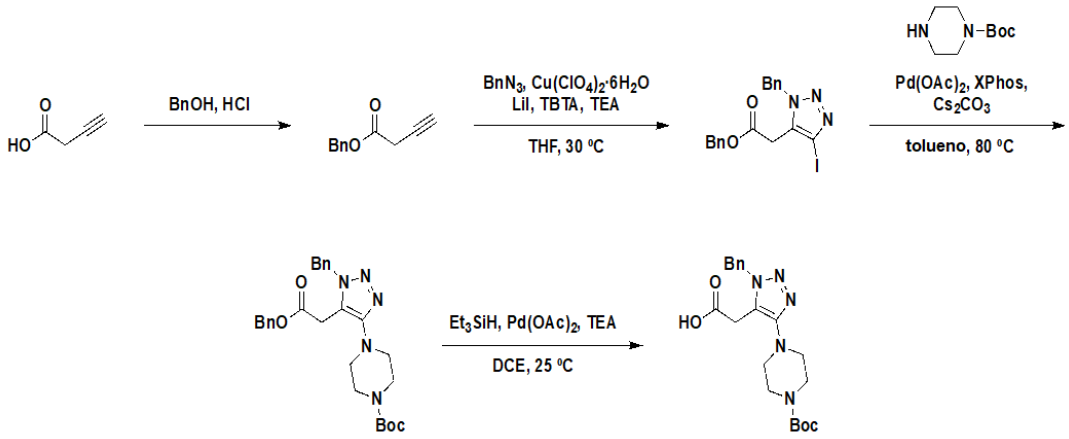
[0426] Etapa b: A una mezcla de 2-(benciloxi)-2-oxoetil azetidin-1-carboxilato (250 mg, 1,00 mmol, 1 eq.) en DCE (5 mL) a 25 °C en N_2 se agregó TEA (20,3 mg, 200 µmol, 27,9 µL, 0,2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (56,3 mg, 251 µmol, 0,25 eq.) y Et_3SiH (233 mg, 2,01 mmol, 320 µL, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h antes de filtrarse a través de una almohadilla de Celite. El filtrado luego se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-((azetidin-1-carbonil)oxi)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M – H]^-$ calculada para $C_6H_9NO_4$: 158,0; encontrada 158,1.

[0427] Los siguientes compuestos en la Tabla B-1 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-6 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-1

Intermediario N.°	Estructura	IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrada [M + H]$^+$
B-1-1		ácido 2-((4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-carbonil)oxi)acético	288,1	189,1 [M – Boc + H]$^+$

Intermediario A-7: Síntesis de ácido 2-(1-bencil-4-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético



[0428] Etapa a: A una mezcla de ácido but-3-inoico (5,00 g, 59,5 mmol, 1,00 eq.) en alcohol bencílico (19,3 g, 178 mmol, 18,6 mL, 3,00 eq.) a 25 °C se agregó HCl acuoso (12 M, 297 µL, 37,0% de pureza, 0,06 eq.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) a 25 °C, y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener bencil but-3-inoato. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0429] Etapa b: A una mezcla de bencilazida (3,00 g, 22,5 mmol, 1,00 eq.) en THF (45 mL) a 25 °C en N_2 se agregó LiI (12,1 g, 90,1 mmol, 3,46 mL, 4,00 eq.), perclorato de cobre (II) hexahidrato (16,7 g, 45,1 mmol, 2,00 eq.) y tris[(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA, 1,20 g, 2,25 mmol, 0,100 eq.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 5 min antes de agregar TEA (2,28 g, 22,5 mmol,

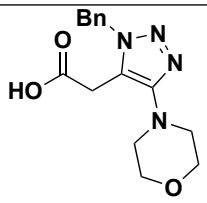
3,14 mL, 1,00 eq.) y bencil but-3-inoato (4,32 g, 24,8 mmol, 1,10 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 6 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener bencil 2-(1-bencil-4-yodo-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetato**.** LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{18}H_{16}IN_3O_2$: 434,0; encontrada 434,1.

[0430] Etapa c: A una mezcla de *ter*-butil piperazin-1-carboxilato (645 mg, 3,46 mmol, 5,00 eq.) y bencil 2-(1-bencil-4-yodo-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetato (300 mg, 693 µmol, 1,00 eq.) en tolueno (10 mL) a 25 °C en N_2 se agregó XPhos (83,0 mg, 173 µmol, 0,250 eq.), $Pd(OAc)_2$ (34,0 mg, 152 µmol, 0,220 eq.) y Cs_2CO_3 (677 mg, 2,08 mmol, 3,00 eq.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 4-(1-bencil-5-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piperazin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{27}H_{33}N_5O_4$: 492,2; encontrada 492,3.

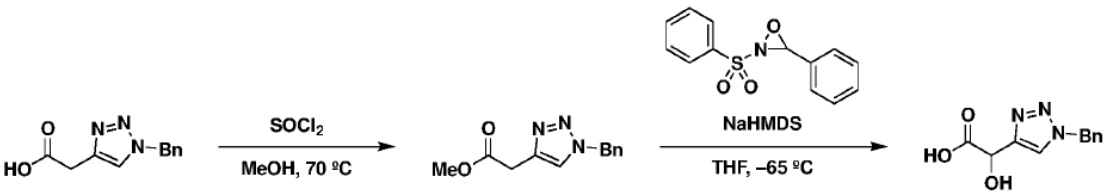
[0431] Etapa d: A una mezcla de *ter*-butil 4-(1-bencil-5-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 406 µmol, 1,00 eq.) en DCE (5 mL) a 25 °C en N_2 se agregaron TEA (8,0 mg, 81,3 µmol, 11,3 µL, 0,2 eq.), Et_3SiH (95,0 mg, 813 µmol, 130 µL, 2,00 eq.), $Pd(OAc)_2$ (23,0 mg, 102 µmol, 0,250 eq.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 60 min antes de inactivarse mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-(1-bencil-4-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_4$: 402,2; encontrada 402,3.

[0432] Los siguientes compuestos en la Tabla B-2 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-7 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-2

Intermediario N.°	Estructura	IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrada [M + H]$^+$
B-2-1		ácido 2-(1-bencil-4-morfolino-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético	302,1	303,2

Intermediario A-8: Síntesis de ácido 2-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-hidroxiacético

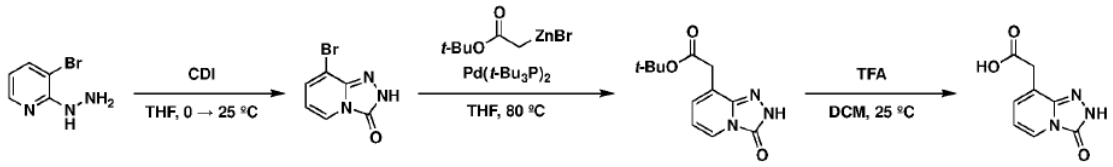


[0433] Etapa a: A una solución de ácido 2-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)acético (2,00 g, 9,21 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 mL) a 25 °C se agregó $SOCl_2$ (109,54 mg, 920,71 µmol, 66,79 µL, 0,1 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener metil 2-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: [M + H]$^+$ calculada para $C_{12}H_{13}N_3O_2$: 232,1; encontrada 232,1.

[0434] Etapa b: A una solución de metil 2-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)acetato (500 mg, 2,16 mmol, 1 eq.) y 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (847,45 mg, 3,24 mmol, 1,5 eq.) en THF (5 mL) a -65 °C en N_2 se agregó por goteo NaHMDS (1 M en THF, 3,24 mL, 1,5 eq.) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a -65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 mediante la adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado. La solución bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-hidroxiacético. LC-MS (ESI): m/z: [M + H]$^+$ calculada para $C_{11}H_{11}N_3O_3$: 234,1; encontrada 234,1.

Intermediario A-9: Síntesis de ácido 2-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-

α]piridin-8-il)acético

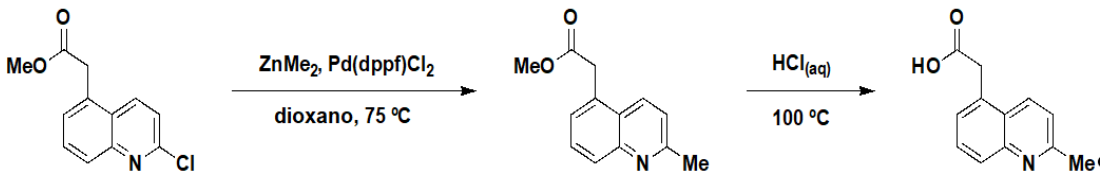


[0435] Etapa a: A una solución de 3-bromo-2-hidrazinilpiridina (2 g, 10,6 mmol, 1 eq.) en THF (20 mL) a 0 °C se agregó CDI (2,24 g, 13,8 mmol, 1,3 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla se vertió en agua (20 mL), lo que dio como resultado la precipitación de un sólido. Luego, la mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua. El sólido lavado luego se secó a presión reducida para obtener 8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_4BrN_3O$: 214,0; encontrada 213,9.

[0436] Etapa b: A una mezcla de 8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-α]piridin-3(2*H*)-ona (500 mg, 2,34 mmol, 1 eq.) y Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (239 mg, 467 µmol, 0,2 eq.) en THF (30 mL) se agregó bromuro de (2-(*ter*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 14,02 mL, 6 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2, y luego la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla luego se filtró, y se agregó H_2O (10 mL) al filtrado. La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 2-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M - H]^-$ calculada para $C_{12}H1_5N_3O_3$: 248,1; encontrada 248,1.

[0437] Etapa c: A una solución de *ter*-butil 2-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)acetato (50 mg, 201 µmol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se agregó TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 mL, 67,3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M - CO_2H - H]^-$ calculada para $C_8H_7N_3O_3$: 148,1; encontrada 148,2.

Intermediario A-10: Síntesis de ácido 2-(2-metilquinolin-5-il)acético

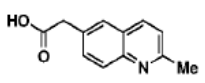


[0438] Etapa a: A una mezcla de metil 2-(2-cloroquinolin-5-il)acetato (200 mg, 849 µmol, 1 eq.) y dimetilzinc (1 M en tolueno, 2,55 mL, 3,00 eq.) en dioxano (2 mL) a 25 °C en N_2 se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (124 mg, 170 µmol, 0,20 eq.) en una porción. La mezcla luego se desgasificó y se cargó con N_2. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 2-(2-metilquinolin-5-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{13}H_{13}NO_2$: 216,1; encontrada 216,1.

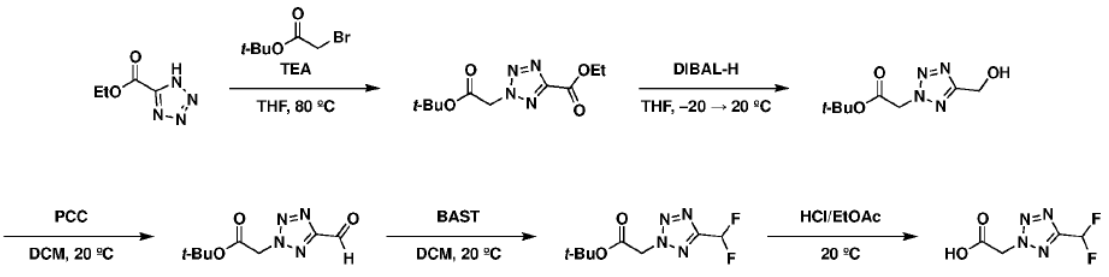
[0439] Etapa b: Metil 2-(2-metilquinolin-5-il)acetato (90 mg, 418 µmol, 1,00 eq.) se agregó a HCl acuoso (6 M, 0,5 mL) en una porción a 25 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(2-metilquinolin-5-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{11}NO_2$: 202,1; encontrada 202,1.

[0440] Los siguientes compuestos en la Tabla B-3 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-10 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-3

Intermediario N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
B-3-1		ácido 2-(2-metilquinolin-6-il)acético	201,1	202,2

Intermediario A-11: Síntesis de ácido 2-(5-(difluorometil)-2*H*-tetrazol-2-il)acético



[0441] Etapa a: Una mezcla de etil 1*H*-tetrazol-5-carboxilato (25,0 g, 175 mmol, 1,00 eq.), *ter*-butil 2-bromoacetato (37,7 g, 193 mmol, 28,5 mL, 1,10 eq.) y TEA (26,7 g, 263 mmol, 36,7 mL, 1,50 eq.) en THF (250 mL) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua (200 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener etil 2-(2-(*ter*-butoxi)-2-oxoetil)-2*H*-tetrazol-5-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{16}N_4O_4$: 257,1; encontrada 257,1.

[0442] Etapa b: A una solución de etil 2-(2-(*ter*-butoxi)-2-oxoetil)-2*H*-tetrazol-5-carboxilato (35,0 g, 136 mmol, 1,00 eq.) en THF (180 mL) a -20 °C en N_2 se agregó por goteo DIBAL-H (1 M en THF, 273 mL, 2,00 eq.). La mezcla luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con agua (300 mL) antes de agitarse durante 10 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 2-(5-(hidroximetil)-2*H*-tetrazol-2-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_8H_{14}N_4O_3$: 215,1; encontrada 215,1.

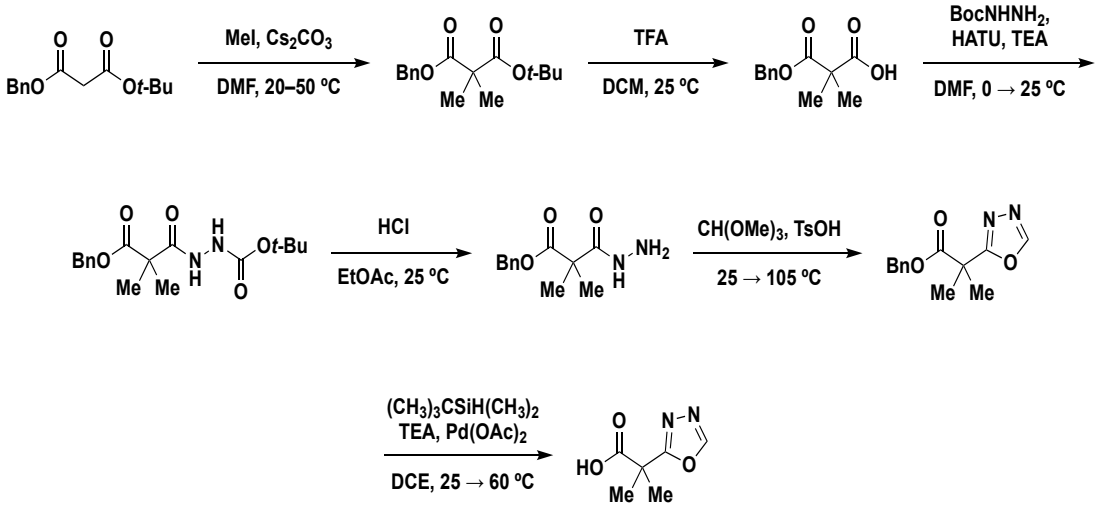
[0443] Etapa c: A una solución de *ter*-butil 2-(5-(hidroximetil)-2*H*-tetrazol-2-il)acetato (2,00 g, 9,34 mmol, 1,00 eq.) en DCM (20 mL) a 20 °C se agregó PCC (4,02 g, 18,6 mmol, 2,00 eq.) y gel de sílice (4,00 g). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 40 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 2-(5-formil-2*H*-tetrazol-2-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_8H_{12}N_4O_3$: 213,1; encontrada 213,1.

[0444] Etapa d: A una solución de *ter*-butil 2-(5-formil-2*H*-tetrazol-2-il)acetato (400 mg, 1,88 mmol, 1,00 eq.) en DCM (4 mL) a 20 °C se agregó BAST (1,25 g, 5,64 mmol, 1,24 mL, 3,00 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla luego se diluyó con agua (10 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20

mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 2-(5-(difluorometil)-2*H*-tetrazol-2-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_8H_{12}F_2N_4O_2$: 235,1; encontrada 235,1.

[0445] Etapa e: Una solución de *ter*-butil 2-(5-(difluorometil)-2*H*-tetrazol-2-il)acetato (200 mg, 853 µmol, 1,00 eq.) en HCl/EtOAc (4 M, 3 mL) se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(5-(difluorometil)-2*H*-tetrazol-2-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_4H_4F_2N_4O_2$: 179,0; encontrada 179,0.

Intermediario A-12: Síntesis de ácido 2-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico



[0446] Etapa a: A una solución de bencil *ter*-butil malonato (4,5 g, 17,9 mmol, 1 eq.) en DMF (40 mL) a 20 °C se agregó Cs_2CO_3 (14,6 g, 44,9 mmol, 2,5 eq.) y yodometano (10,2 g, 71,9 mmol, 4,48 mL, 4 eq.). La mezcla resultante luego se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-bencil 3-(*ter*-butil) 2,2-dimetilmalonato, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0447] Etapa b: A una solución de 1-bencil 3-(*ter*-butil) 2,2-dimetilmalonato (4,6 g, 16,5 mmol, 1 eq.) en DCM (40 mL) a 25 °C se agregó TFA (15,0 g, 132 mmol, 9,8 mL, 8,00 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener ácido 3-(benciloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropanoico. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{14}O_4$: 223,1;

encontrada 223,1.

[0448] Etapa c: A una solución de ácido 3-(benciloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropanoico (1 g, 4,50 mmol, 1 eq.) y *ter*-butil hidrazincarboxilato (654 mg, 4,95 mmol, 1,1 eq.) en DMF (10 mL) a 0 °C se agregaron trietilamina (1,37 g, 13,5 mmol, 1,88 mL, 3 eq.) y HATU (1,88 g, 4,95 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL), y la mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 2-(3-(benciloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropanoil)hidrazin-1-carboxilato, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

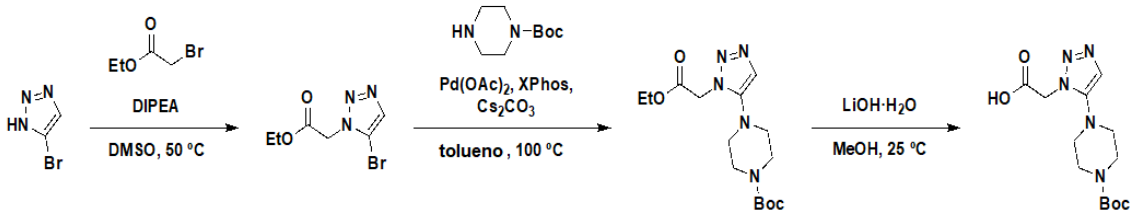
[0449] Etapa d: A una solución de *ter*-butil 2-(3-(benciloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropanoil)hidrazin-1-carboxilato (1 g, 2,97 mmol, 1 eq.) en EtOAc (20 mL) a 25 °C se agregó HCl en EtOAc (4 M, 17,4 mL, 23,6 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener bencil 3-hidrazinil-2,2-dimetil-3-oxopropanoato, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0450] Etapa e: A una solución de bencil 3-hidrazinil-2,2-dimetil-3-oxopropanoato (0,7 g, 2,50 mmol, 1 eq.) en trimetoximetano (10 mL) a 25 °C se agregó ácido 4-metilbencensulfónico (43,0 mg, 249 µmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener bencil 2-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0451] Etapa f: A una solución de bencil 2-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato (0,4 g, 1,62 mmol, 1 eq.), TEA (32,8 mg, 324 µmol, 45,2 µL, 0,2 eq.) y *ter*-butildimetilsilano (378 mg, 3,25 mmol, 2 eq.) en DCE (5 mL) a 25 °C en N_2 se agregó $Pd(OAc)_2$ (91,2 mg, 406 µmol, 0,25 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (2 x 200 mL). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_8N_2O_3$: 157,0; encontrada 157,1.

Intermediario A-13: Síntesis de ácido 2-(5-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-

1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético



[0452] Etapa a: A una solución de 5-bromo-1*H*-1,2,3-triazol(2,0 g, 13,5 mmol, 1 eq.) y etil 2-bromoacetato (3,39 g, 20,3 mmol, 2,2 mL, 1,5 eq.) en DMSO (15 mL) se agregó DIPEA (5,24 g, 40,6 mmol, 7,06 mL, 3 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL), y la mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(5-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_8BrN_3O_2$: 234,0; encontrada 234,0.

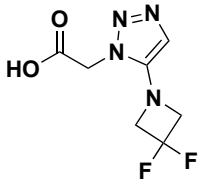
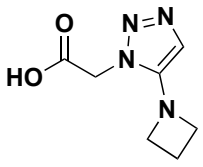
[0453] Etapa b: A una mezcla de etil 2-(5-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato (250 mg, 1,07 mmol, 1 eq.), *ter*-butil piperazin-1-carboxilato (1 g, 5,4 mmol, 5 eq.), Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,2 mmol, 3 eq.) y XPhos (113 mg, 0,12 eq.) en tolueno (10 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (60 mg, 0,12 eq.). La mezcla resultante luego se desgasificó y se colocó en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtro se lavó con tolueno (2 x 10 mL). Luego, los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 4-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperazin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{15}H_{25}N_5O_4$: 340,2; encontrada 340,1.

[0454] Etapa c: A una solución de *ter*-butil 4-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperazin-1-carboxilato (95 mg, 280 µmol, 1 eq.) en MeOH (4 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (23,5 mg, 560 µmol, 2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en H_2O (5 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y luego la fase acuosa se ajustó a pH 5–6 con HCl acuoso (3 M). Luego, la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 6 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en anhidro Na_2SO_4, se

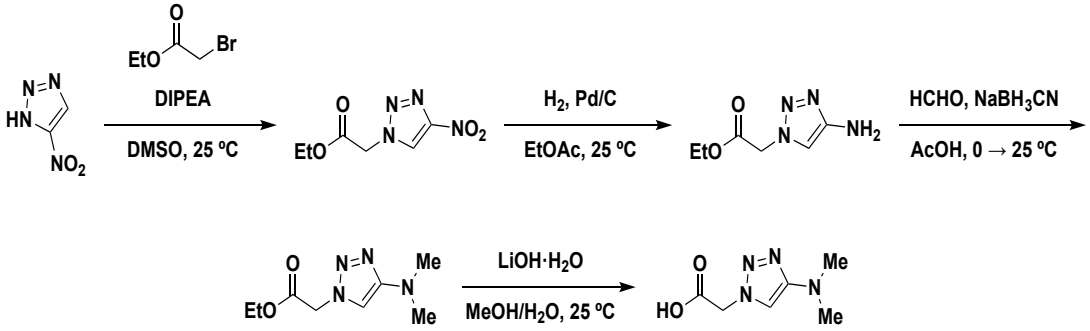
filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-(5-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: [M – *t*-Bu + H]$^+$ calculada para $C_{13}H_{21}N_5O_4$: 256,1; encontrada 256,0.

[0455] Los siguientes compuestos en la Tabla B-4 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-13 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-4

Intermediario N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada [M + H]$^+$**
B-4-1		Ácido 2-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético	218,1	219,0
B-4-2		Ácido 2-(5-(azetidin-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético	182,1	183,2

Intermediario A-14: Síntesis de ácido 2-(4-(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético



[0456] Etapa a: A una mezcla de 5-nitro-1*H*-1,2,3-triazol (11,3 g, 99,1 mmol, 1 eq.) y etil 2-bromoacetato (24,8 g, 149 mmol, 16,4 mL, 1,5 eq.) en DMSO (100 mL) a 25 °C se agregó DIPEA (38,4 g, 297 mmol, 51,8 mL, 3 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL), y luego la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(4-nitro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_8N_4O_4$: 201,0; encontrada 201,0.

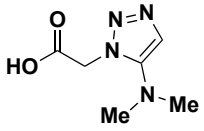
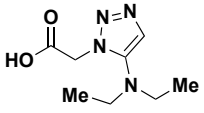
[0457] Etapa b: A una solución de etil 2-(4-nitro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato (11 g, 54,9 mmol, 1 eq.) en EtOAc (300 mL) se agregó Pd/C (1,5 g, 10% de pureza) en N_2. La suspensión luego se desgasificó al vacío y se colocó en una atmósfera de H_2. La mezcla resultante luego se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 8 h. La mezcla luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener etil 2-(4-amino-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_{10}N_4O_2$: 171,1; encontrada 171,1.

[0458] Etapa c: Una mezcla de etil 2-(4-amino-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato (8 g, 47,0 mmol, 1 eq.) y paraformaldehído (14,1 g, 470 mmol, 10 eq.) en AcOH (100 mL) se agitó a 25 °C durante 60 min. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C antes de agregar $NaBH_3CN$ (8,86 g, 141 mmol, 3 eq.) en una porción. La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL). El pH de la mezcla resultante se ajustó a pH = 6 mediante el uso de NaOH acuoso (4 M) antes de filtrarla. El filtrado luego se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(4-(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

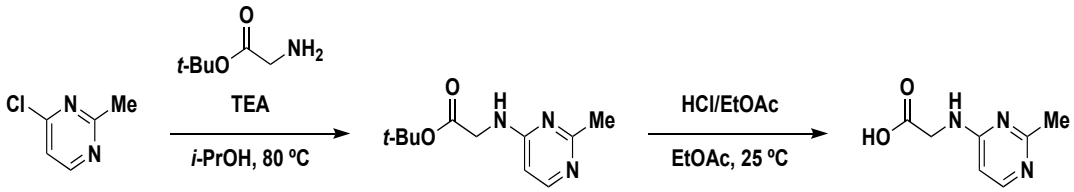
[0459] Etapa d: A una solución de etil 2-(4-(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato (7 g, 35,3 mmol, 1 eq.) en MeOH (70 mL) y H_2O (20 mL) a 25 °C se agregó $LiOH•H_2O$ (2,96 g, 70,6 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. La solución acuosa obtenida luego se ajustó a pH 5-6 mediante el uso de HCl acuoso (3 M) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-(4-(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_{10}N_4O_2$: 171,1; encontrada 171,1.

[0460] Los siguientes compuestos en la Tabla B-5 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-14 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-5

Intermediario N.°	Estructura	IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrada $[M + H]^+$
B-5-1		Ácido 2-(5-(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético	170,1	171,1
B-5-2		Ácido 2-(5-(dietilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético	198,1	199,0

Intermediario A-15: Síntesis de (2-metilpirimidin-4-il)glicina

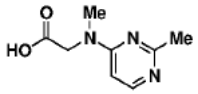


[0461] Etapa a: A una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (300 mg, 2,33 mmol, 1 eq.) en *i*-PrOH (3,00 mL) a 25 °C se agregó TEA (708 mg, 7,00 mmol, 3 eq.) y *ter*-butil 2-aminoacetato (367 mg, 2,80 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y la mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2-metilpirimidin-4-il)glicinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{17}N_3O_2$: 224,1; encontrada 224,1.

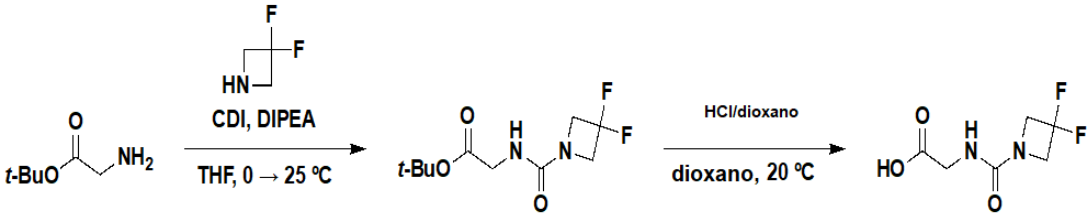
[0462] Etapa b: A una solución de *ter*-butil (2-metilpirimidin-4-il)glicinato (310 mg, 1,39 mmol, 1 eq.) en EtOAc (1,00 mL) se agregó HCl en EtOAc (4 M, 3 mL, 8,64 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener (2-metilpirimidin-4-il)glicina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_9N_3O_2$: 168,1; encontrada 168,1.

[0463] Los siguientes compuestos en la Tabla B-6 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-15 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-6

Intermediario N.°	Estructura	IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrada [M + H]$^+$
B-6-1		*N*-metil-*N*-(2-metilpirimidin-4-il)glicina	181,1	182,1

Intermediario A-16: Síntesis de (3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)glicina

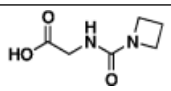


[0464] Etapa a: A una solución de *ter*-butil 2-aminoacetato (1,00 g, 7,62 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) a 0 °C en N_2 se agregó CDI (1,36 g, 8,39 mmol, 1,1 eq.) y DIPEA (2,96 g, 22,9 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, se agregó 3,3-difluoroazetidina (987 mg, 7,62 mmol, 1 eq, sal de HCl), y la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con H_2O (50 mL) y se filtró. La torta de filtro se lavó con H_2O (20 mL) y el sólido lavado se secó a presión reducida para obtener *ter*-butil (3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)glicinato. LC-MS (ESI): m/z: [M – *t*-Bu + H + H]$^+$ calculada para $C_{10}H_{16}F_2N_2O_3$: 195,0; encontrada 195,0.

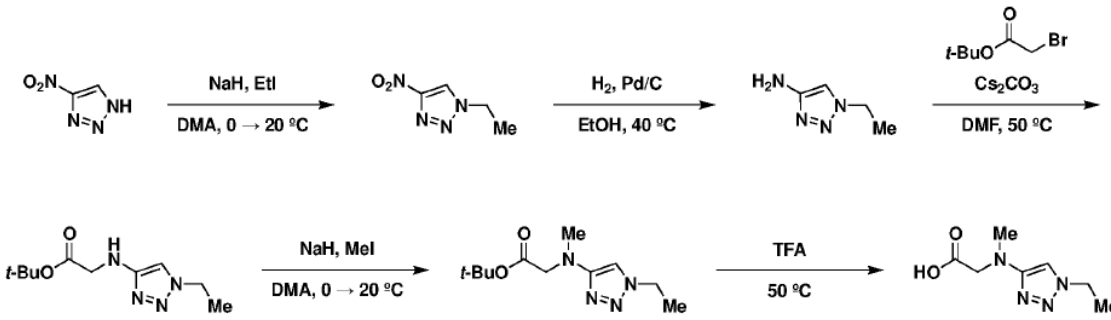
[0465] Etapa b: Una solución de *ter*-butil (3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)glicinato (1,3 g, 5,19 mmol, 1 eq.) en HCl en dioxano (4 M, 30 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y el residuo crudo obtenido se trituró con MTBE (20 mL) para obtener (3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)glicina. LC-MS (ESI): m/z: [M + H]$^+$ calculada para $C_6H_8F_2N_2O_3$: 195,0; encontrada 195,0.

[0466] Los siguientes compuestos en la Tabla B-7 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-16 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-7

Intermediario N.°	Estructura	IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrada [M + H]$^+$
B-7-1		(azetidin-1-carbonil)glicina	158,1	159,1

Intermediario A-17: Síntesis de *N*-(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-metilglicina



[0467] Etapa a: A una solución de 4-nitro-1*H*-1,2,3-triazol (4,00 g, 35,1 mmol, 1 eq.) en DMA (80 mL) a 0 °C se agregó NaH (1,47 g, 36,8 mmol, 60% de pureza, 1,05 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego, se agregó EtI (8,20 g, 52,6 mmol, 4,21 mL, 1,5 eq.) en una porción, y la mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (150 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-etil-4-nitro-1*H*-1,2,3-triazol. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_4H_6N_4O_2$: 143,0; encontrada 143,1.

[0468] Etapa b: Una mezcla de 1-etil-4-nitro-1*H*-1,2,3-triazol1,6 g, 11,3 mmol, 1 eq. y Pd/C (400 mg, 10% de pureza) en EtOH (20 mL) se desgasificó con H_2. La mezcla desgasificada luego se calentó hasta 40 °C y se agitó en H_2 (50 psi) durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-amina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

[0469] Etapa c: Una mezcla de 1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-amina (600 mg, 5,35 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (1,74 g, 5,35 mmol, 1 eq.) en DMF (3 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h antes de agregar *ter*-butil 2-bromoacetato (1,15 g, 5,89 mmol, 1,1 eq.) en una porción, y la mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20

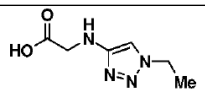
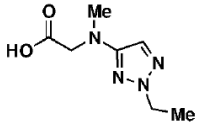
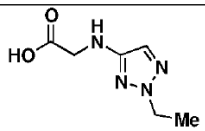
mL). Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida y el residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)glicinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M - t\text{-Bu} + H + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{18}N_4O_2$: 171,1; encontrada 171,1.

[0470] Etapa d: A una solución de *ter*-butil (1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)glicinato (280 mg, 1,24 mmol, 1 eq.) en DMA (2 mL) a 0 °C se agregó NaH (49 mg, 1,24 mmol, 60% de pureza, 1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego, se agregó CH_3I (175 mg, 1,24 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla luego se inactivó con H_2O (10 mL) y la mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida y el residuo crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa para obtener *ter*-butil *N*-(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-metilglicinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M - t\text{-Bu} + H + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{20}N_4O_2$: 185,1; encontrada 185,1.

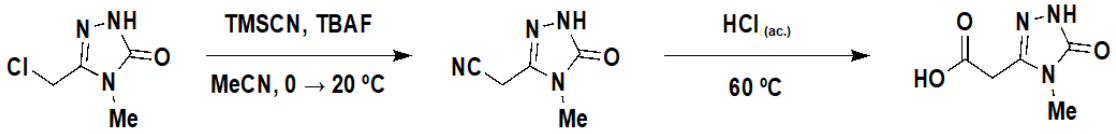
[0471] Etapa e: Una solución de *ter*-butil *N*-(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-metilglicinato (130 mg, 541 µmol, 1 eq.) en TFA (2,00 g, 17,56 mmol, 32,5 eq.) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se concentró a presión reducida para obtener *N*-(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-metilglicina, que se usó sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_{12}N_4O_2$: 185,1; encontrada 185,2.

[0472] Los siguientes compuestos en la Tabla B-8 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-17 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-8

Intermediario N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
B-8-1		(1-etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)glicina	170,1	171,1
B-8-2		*N*-(2-etil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-metilglicina	184,1	185,1
B-8-3		(2-etil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)glicina	170,1	171,1

Intermediario A-18: Síntesis de ácido 2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)acético

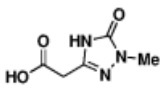


[0473] Etapa a: A una solución de 5-(clorometil)-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (100 mg, 678 µmol, 1 eq.) en MeCN (2 mL) a 0 °C se agregaron TMSCN (100 mg, 1,02 mmol, 127 µL, 1,5 eq.) y TBAF (1 M en THF, 1,02 mL, 1,5 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos luego se concentraron a presión reducida para obtener 2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)acetonitrilo. LC-MS (ESI): m/z: $[M - H]^-$ calculada para $C_5H_6N_4O$: 137,0; encontrada 137,2.

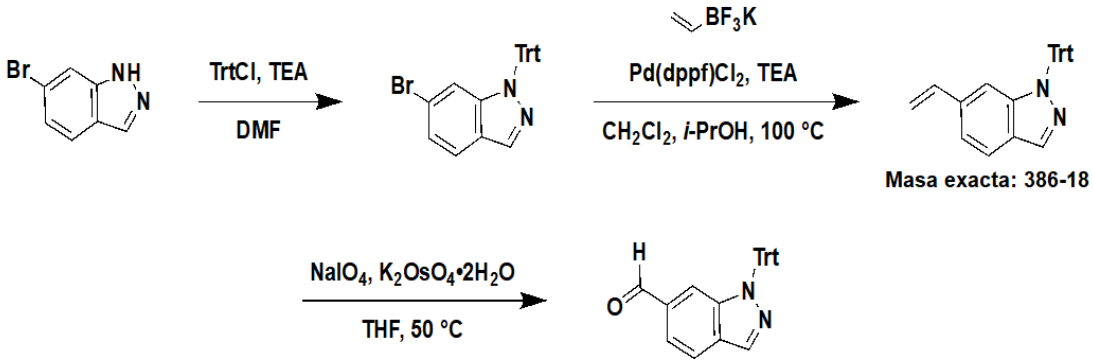
[0474] Etapa b: Una mezcla de 2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)acetonitrilo (30 mg, 217 µmol, 1 eq.) en HCl acuoso (12 M, 7,60 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla luego se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M - H]^-$ calculada para $C_5H_7N_3O_3$: 156,0; encontrada 156,2.

[0475] Los siguientes compuestos en la Tabla B-9 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-18 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-9

Intermediario N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
B-9-1		Ácido 2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)acético	157,0	156,1 $[M - H]^-$

Intermediario A-19: Síntesis de 1-tritil-1H-indazol-6-carbaldehído

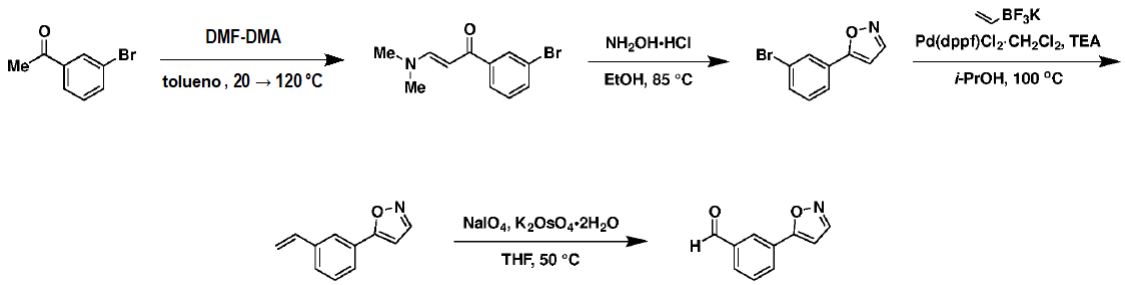


[0476] Etapa a: A una solución de 6-bromo-1*H*-indazol (8 g, 40,6 mmol, 1 eq.) en DMF (50 mL) se agregó cloruro de tritilo (TrtCl, 12,4 g, 44,6 mmol, 1,1 eq.) y TEA (7,06 mL, 50,7 mmol, 1,25 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se trituró con MTBE (30 mL) y se filtró para obtener 6-bromo-1-tritil-1*H*-indazol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

[0477] Etapa b: A una mezcla de 6-bromo-1-tritil-1*H*-indazol (16,7 g, 38,0 mmol, 1 eq.), viniltrifluoroborato de potasio (10,1 g, 76,0 mmol, 2 eq.) y TEA (15,8 mL, 14,0 mmol, 3 eq.) en *i*-PrOH (160 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (1,55 g, 1,90 mmol, 0,05 eq.) en N_2. La mezcla resultante luego se desgasificó y se colocó en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 h en N_2. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los filtrados combinados se concentraron y el residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-tritil-6-vinil-1*H*-indazol LC-MS (ESI): m/z: $[2M+Na]^+$ calculada para $C_{28}H_{22}N_2$: 795,4; encontrada 795,3.

[0478] Etapa c: A una solución de 1-tritil-6-vinil-1*H*-indazol (14,2 g, 36,7 mmol, 1 eq.) en THF:H_2O (5:1) (300 mL) a 0 °C se agregaron $NaIO_4$ (31,4 g, 146 mmol, 4 eq.) y $K_2OsO_4•2H_2O$ (676 mg, 1,84 mmol, 0,05 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 25 °C y se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), y los extractos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-tritil-1*H*-indazol-6-carbaldehído.

Intermediario A-20: Síntesis de 3-(isoxazol-5-il)benzaldehído



[0479] Etapa a: A una solución de 1-(3-bromofenil)etan-1-ona (18,5 g, 92,9 mmol, 1 eq.) en tolueno (150 mL) se agregó *N*,*N*-dimetilformamida dimetil acetal (37 mL, 346 mmol, 3,7 eq.) a 20 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 20 °C y se inactivó con agua (100 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{12}BrNO$: 254,1; encontrada 254,1.

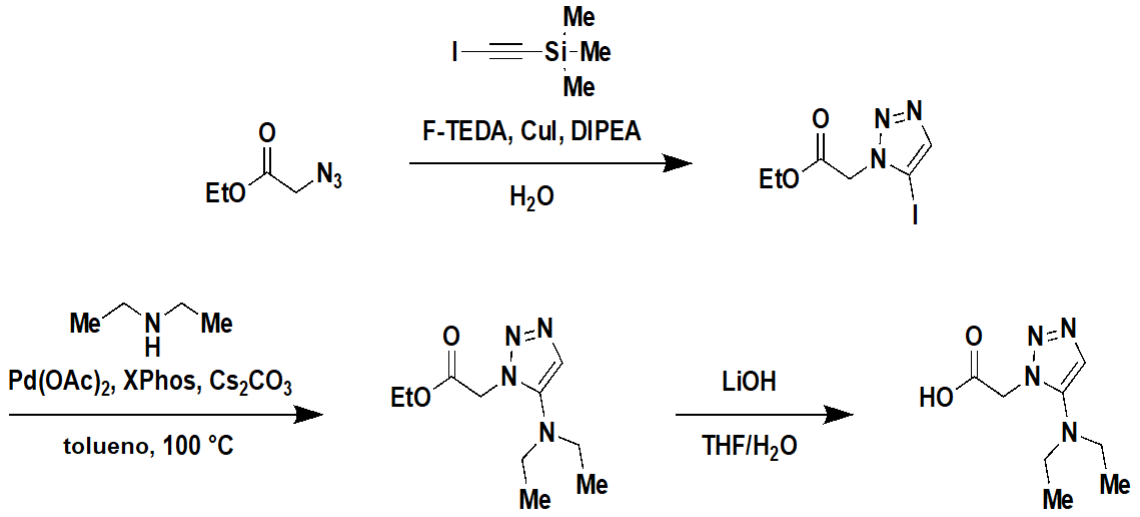
[0480] Etapa b: A una solución de (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (8 g, 31,4 mmol, 1 eq.) en EtOH (50 mL) se agregó $NH_2OH•HCl$ (2,63 g, 37,7 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 25 °C y se inactivó con agua (50 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(3-bromofenil)isoxazol. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_9H_6BrNO: 224,0; encontrada 224,1.

[0481] Etapa c: A una mezcla de 5-(3-bromofenil)isoxazol (8 g, 28,5 mmol, 1 eq.), viniltrifluoroborato de potasio (7,65 g, 57,1 mmol, 2 eq.) y TEA (11,9 mL, 85,6 mmol, 3 eq.) en *i*-PrOH (50 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (1,17 g, 1,43 mmol, 0,05 eq.) en N_2. La mezcla resultante se desgasificó y se colocó en N_2, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió, se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(3-vinilfenil)isoxazol. LC-

MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_9NO$: 172,1; encontrada 172,1.

[0482] Etapa d: A una solución de 5-(3-vinilfenil)isoxazol (1,8 g, 10,5 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL) y H_2O (10 mL) se agregaron $NaIO_4$ (9,00 g, 42,0 mmol, 4 eq.) y osmato de potasio dihidrato (194 mg, 525 µmol, 0,05 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se inactivó con agua (50 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-(isoxazol-5-il)benzaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_7NO_2$: 174,0; encontrada 174,0.

Intermediario A-21: Síntesis de ácido 2-(5-(dietilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético

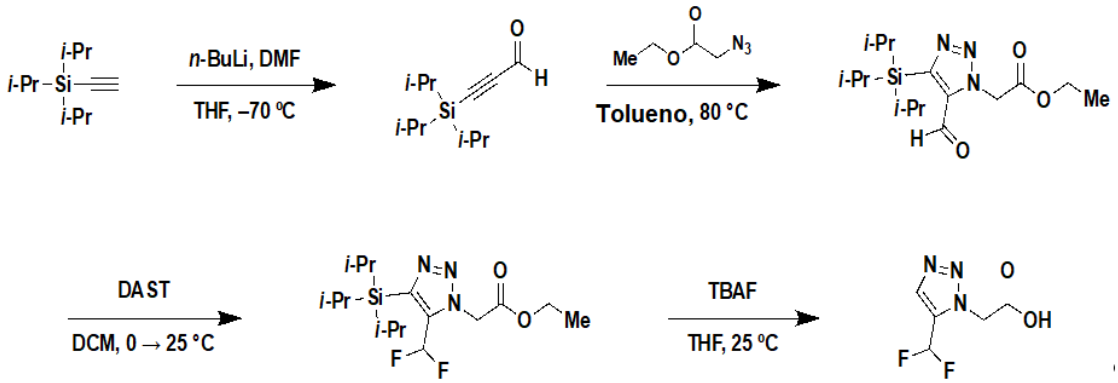


[0483] Etapa a: Una mezcla de etil 2-azidoacetato (8 g, 61,9 mmol, 7,08 mL, 1 eq.), (yodoetinil)trimetilsilano (15,2 g, 68,1 mmol, 1,1 eq.), yoduro de cobre (1,18 g, 6,20 mmol, 0,1 eq.), DIPEA (16,0 g, 123 mmol, 21,5 mL, 2 eq.) y 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano-1,4-diio ditetrafluoroborato (F-TEDA, 32,9 g, 92,9 mmol, 1,5 eq.) en H_2O (80 mL) se desgasificó y se colocó en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(5-yodo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_8IN_3O_2$: 282,0; encontrada 281,9.

[0484] Etapa b: A una solución de etil 2-(5-yodo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato (700 mg, 2,49 mmol, 1 eq.) en tolueno (5 mL) se agregó *N*-etiletanamina (911 mg, 12,4 mmol, 5 eq.) y Cs_2CO_3 (1,62 g, 4,98 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se colocó en una atmósfera de N_2, y luego se agregaron XPhos (949 mg, 1,99 mmol, 0,8 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (112 mg, 498 µmol, 0,2 eq.). La mezcla luego resultante se desgasificó y se colocó en una atmósfera de N_2, se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó agua (15 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(5-(dietilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{18}N_4O_2$: 227,1; encontrada 227,2.

[0485] Etapa c: A una solución de etil 2-(5-(dietilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato (200 mg, 883 µmol, 1 eq.) en THF (2 mL) a 0 °C se agregó LiOH (23,3 mg, 972 µmol, 4,85 mL,1,1 eq.) en agua (0,5 mL), y la mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-(5-(dietilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_8H_{14}N_4O_2$: 199,1; encontrada 199,2.

Intermediario A-22: Síntesis de ácido 2-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético



[0486] Etapa a: A una solución de etiniltriisopropilsilano (15 g, 82,3 mmol, 18,5 mL, 1 eq.) en THF (200 mL) a -70 °C se agregó por goteo *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 29,6 mL, 0,9 eq.). Después de 30 min, se agregó por goteo DMF (10,8 g, 148 mmol, 11,39 mL, 1,8 eq.), y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua (100 mL) y se

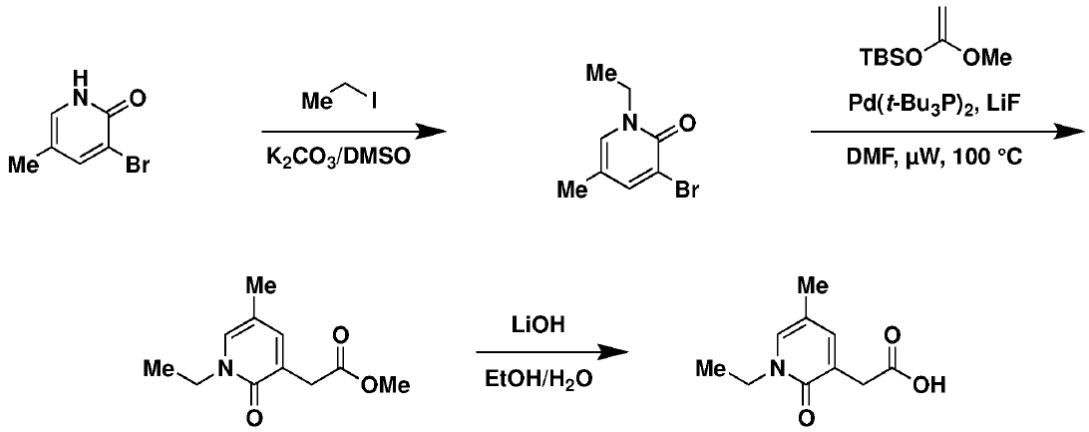
extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-(triisopropilsilil)propiolaldehído.

[0487] Etapa b: A una solución de etil 2-azidoacetato (2,56 g, 19,8 mmol, 1 eq.) en tolueno (60 mL) se agregó 3-(triisopropilsilil)propiolaldehído (5 g, 23,8 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante luego se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(5-formil-4-(triisopropilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{16}H_{29}N_3O_3Si$: 340,2; encontrada 340,3.

[0488] Etapa c: A una solución de etil 2-(5-formil-4-(triisopropilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato (4,5 g, 13,3 mmol, 1 eq.) en DCM (40 mL) a 0 °C se agregó por goteo DAST (5,34 g, 33,1 mmol, 2,5 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se agregó lentamente en el agua helada (50 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(5-(difluorometil)-4-(triisopropilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{16}H_{29}F_2N_3O_2Si$: 362,2; encontrada 362,3.

[0489] Etapa d: A una solución de 2-(5-(difluorometil)-4-(triisopropilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato (1 g, 2,77 mmol, 1 eq.) en THF (20 mL) se agregó TBAF (1,45 g, 5,53 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (20 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La fase de agua se ajustó a pH 3-4 con HCl acuoso (2N) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_5H_5F_2N_3O_2$: 178,0; encontrada 178,0.

Intermediario A-23: Síntesis de ácido 2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acético



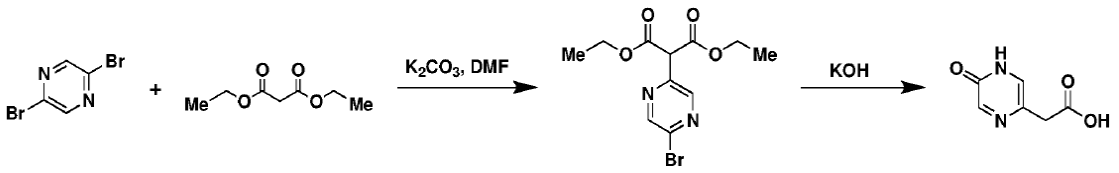
[0490] Etapa a: A una solución de 3-bromo-5-metilpiridin-2(1*H*)-ona (5 g, 26,6 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (7,35 g, 53,2 mmol, 2 eq.) en DMSO (30 mL) se agregó yodoetano (5,39 g, 34,6 mmol, 1,3 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se inactivó con H_2O (30 mL), y la mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-bromo-1-etil-5-metilpiridin-2(1H)-ona. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_8H_{10}BrNO$: 216,0; encontrada 216,1.

[0491] Etapa b: Una mezcla de 3-bromo-1-etil-5-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,1 g, 462 µmol, 1 eq.), *ter*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (261 mg, 1,39 mmol, 3 eq.), LiF (72,0 mg, 2,78 mmol, 6 eq.) y bis(tri-*ter*-butilfosfin)paladio(0) (23,6 mg, 46,2 µmol, 0,1 eq.) en DMF (4 mL) se desgasificó y se colocó en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 100 °C en un microondas y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se inactivó con H_2O (10 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{15}NO_3$: 210,1; encontrada 210,1.

[0492] Etapa c: A una solución de metil 2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetato (0,25 g, 1,19 mmol, 1 eq.) en EtOH (3 mL) se agregó una solución de $LiOH•H_2O$ (100 mg, 2,39 mmol, 2 eq.) en H_2O (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se

purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{13}NO_3$: 196,1; encontrada 196,2.

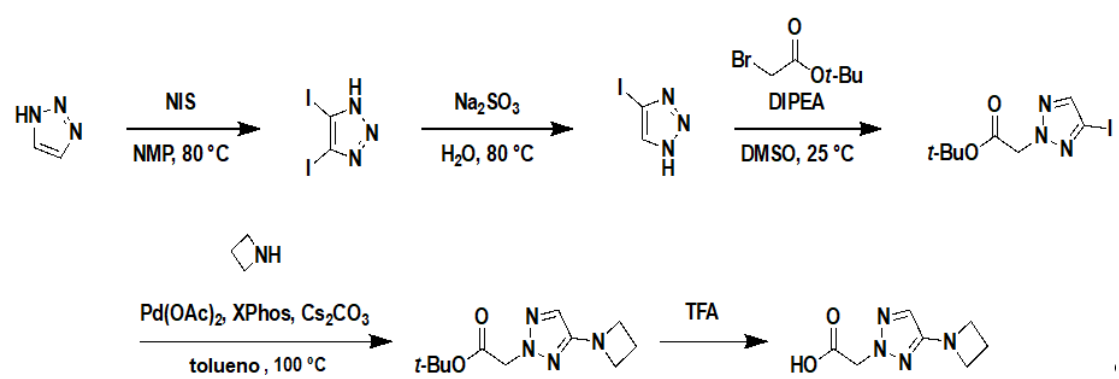
Intermediario A-24: Síntesis de ácido 2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acético



[0493] Etapa a: A una solución de 2,5-dibromopirazina (2 g, 8,41 mmol, 1 eq.) en DMF (20 mL) se agregó K_2CO_3 (1,51 g, 10,9 mmol, 1,3 eq.) y dietil propanodioato (1,62 g, 10,1 mmol, 1,52 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se diluyó con H_2O (10 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener dietil 2-(5-bromopirazin-2-il)malonato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{13}BrN_2O_4$: 317,0; encontrada 317,0.

[0494] Etapa b: Se agregó dietil 2-(5-bromopirazin-2-il)malonato (700 mg, 2,21 mmol, 1 eq.) a KOH acuoso (10 M, 7 mL), y la mezcla resultante se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y el pH se ajustó a pH = 1 con HCl acuoso (6 N). La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida, y el residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M - H]^-$ calculada para $C_6H_6N_2O_3$: 153,0; encontrada 153,1.

Intermediario A-25: Síntesis de ácido 2-(4-(azetidin-1-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)acético



[0495] Etapa a: Una mezcla de 1*H*-1,2,3-triazol (10 g, 144 mmol, 1 eq.) y *N*-

yodosuccinimida (81,4 g, 361 mmol, 2,5 *eq.)* en NMP (100 mL) en una atmósfera de N_2 se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (15 mL). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El sólido luego se diluyó con H_2O (50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4,5-diyodo-1*H*-1,2,3-triazol. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_2HI_2N_3$: 321,8; encontrada 321,8.

[0496] Etapa b: Una mezcla de 5-diyodo-1*H*-1,2,3-triazol (4 g, 12,4 mmol, 1 eq.) y Na_2SO_3 (4,71 g, 37,4 mmol, 3 eq.) en H_2O (40 mL) en una atmósfera de N_2 se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se diluyó con H_2O (20 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-yodo-1*H*-1,2,3-triazol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_2H_2IN_3$: 195,9; encontrada 195,9.

[0497] Etapa c: A una mezcla de 4-yodo-1*H*-1,2,3-triazol (2 g, 10,2 mmol, 1 eq.) y *ter*-butil 2-bromoacetato (5 g, 25,6 mmol, 2,50 eq.) en DMSO (20 mL) en una atmósfera de N_2 se agregó DIPEA (3,98 g, 30,7 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (30 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 2-(4-yodo-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)acetato, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

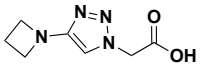
[0498] Etapa d: A una solución de *ter*-butil 2-(4-yodo-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)acetato (1 g, 3,24 mmol, 1 eq.) en tolueno seco (25 mL) se agregó azetidina (923 mg, 16,2 mmol, 5 eq.), Cs_2CO_3 (3,16 g, 9,71 mmol, 3 eq.) y XPhos (1,23 g, 2,59 mmol, 0,8 eq.) a 25 °C. La mezcla resultante luego se desgasificó y se colocó en una atmósfera N_2 antes de agregar $Pd(OAc)_2$ (145 mg, 647 µmol, 0,2 eq.). La mezcla resultante luego se desgasificó, se colocó en una atmósfera de N_2, se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se agregó agua (30 mL). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil 2-(4-(azetidin-1-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{18}N_4O_2$: 239,1; encontrada 239,2.

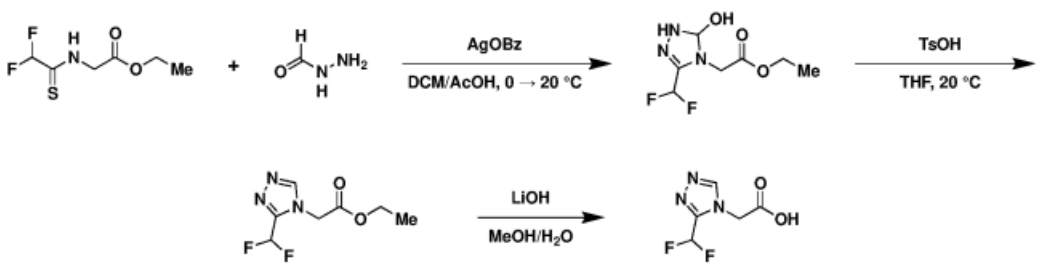
[0499] Etapa e: Una solución de *ter*-butil 2-(4-(azetidin-1-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)acetato (370 mg, 1,55 mmol, 1 eq.) en TFA (3 mL, 40,5 mmol) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla luego se concentró a presión reducida, y el residuo crudo obtenido se trituró con MTBE (3 mL) para obtener ácido 2-(4-(azetidin-1-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)acético**.** LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_{10}N_4O_2$: 183,1; encontrada 183,2.

[0500] Los siguientes compuestos en la Tabla B-10 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-25 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-10

Intermediario N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
B-10-1		Ácido 2-(4-(azetidin-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético	182,1	183,2

Intermediario A-26: Síntesis de ácido 2-(3-(difluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)acético



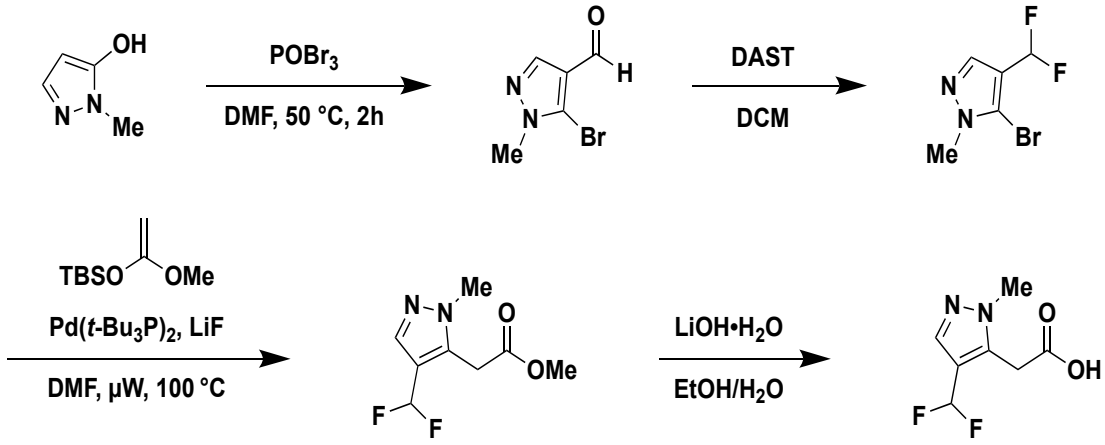
[0501] Etapa a: A una solución de etil (2,2-difluoroetanotioil)glicinato (2 g, 9,29 mmol, 1 eq.) y hidrazida fórmica (669 mg, 11,1 mmol, 1,2 eq.) en DCM (100 mL) a 0 °C se agregó benzoato de plata (4,26 g, 18,5 mmol, 2 eq.) y AcOH (1,67 g, 27,8 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se inactivó mediante la adición de agua helada (100 mL). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en

Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(3-(difluorometil)-5-hidroxi-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_{11}F_2N_3O_3$: 224,1; encontrada 224,0.

[0502] Etapa b: Una mezcla de etil 2-(3-(difluorometil)-5-hidroxi-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)acetato (1 g, 4,48 mmol, 1 eq.) y ácido 4-metilbencensulfónico (77,1 mg, 448 µmol, 0,1 eq.) en THF (20 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N_2. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(3-(difluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_9F_2N_3O_2$: 206,1; encontrada 206,0.

[0503] Etapa c: A una solución de etil 2-(3-(difluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)acetato (100 mg, 487 µmol, 1 eq.) en H_2O (1 mL) y MeOH (5 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (40,9 mg, 974 µmol, 2 eq.) a 20 °C. La mezcla resultante luego se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para eliminar MeOH. La mezcla resultante luego se ajustó a pH 3–4 mediante el uso de HCl acuoso (1 M) y la mezcla acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-(3-(difluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_5H_5F_2N_3O_2$: 178,0; encontrada 178,1.

Intermediario A-27: Síntesis de ácido 2-(4-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)acético



[0504] Etapa a: A una solución de $POBr_3$ (81,8 g, 285 mmol, 29,0 mL, 7 eq.) en DMF (40 mL) a 0 °C se agregó 1-metil-1*H*-pirazol-5-ol (4 g, 40,7 mmol, 1 eq.). La

mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso saturado (100 mL) a 0 °C. La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_5H_5BrN_2O$: 189,0; encontrada 188,9.

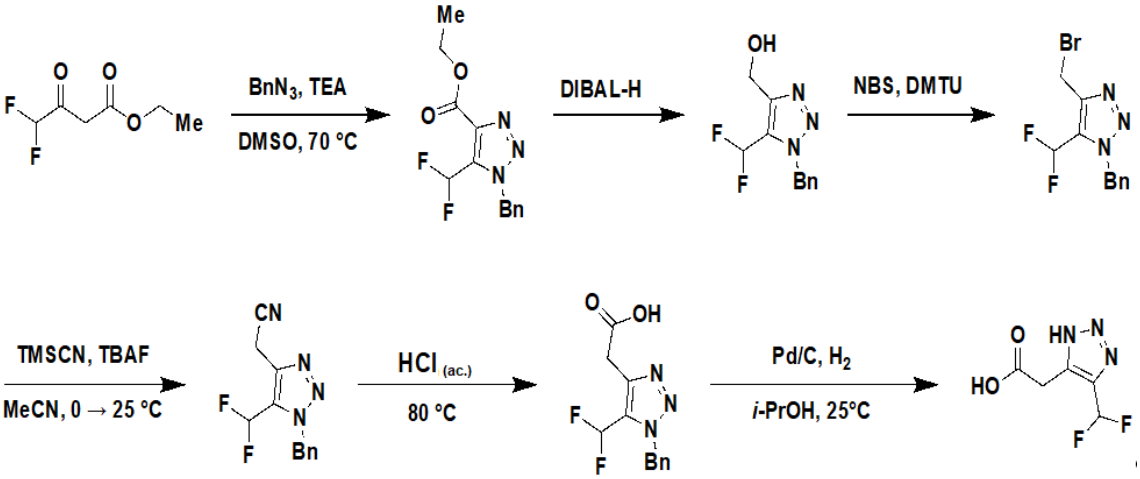
[0505] Etapa b: A una solución de 5-bromo-1-metil-pirazol-4-carbaldehído (2,5 g, 13,2 mmol, 1 eq.) en DCM (20 mL) a 0 °C se agregó por goteo DAST (8,53 g, 52,9 mmol, 4 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-bromo-4-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_5H_5BrF_2N_2$: 211,0; encontrada 210,9.

[0506] Etapa c: A una solución de 5-bromo-4-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol (200 mg, 947 µmol, 1 eq.) en DMF (2 mL) se agregó fluoruro de litio (147 mg, 5,69 mmol, 6 eq.) y *ter*-*ter*-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (535 mg, 2,84 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante luego se desgasificó y se colocó en una atmósfera de N_2. Luego se agregó bis(tri-*ter*-butilfosfin)paladio(0) (48,4 mg, 94,7 µmol, 0,1 eq.), y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C mediante el uso de un microondas y se agitó durante 1,5 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (15 mL). La mezcla bifásica resultante luego se filtró y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 2-(4-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_8H_{10}F_2N_2O_2$: 205,1; encontrada 205,1.

[0507] Etapa d: A una solución de metil 2-(4-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)acetato (75 mg, 367 µmol, 1 eq.) en EtOH (1 mL) y H_2O (0,5 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (30,8 mg, 734 µmol, 2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (5 mL) y la

mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). El pH de la fase acuosa luego se ajustó a pH 3-4 con HCl acuoso (1M) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). El segundo conjunto de extractos orgánicos se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-(4-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_8F_2N_2O_2$: 190,0; encontrada 190,1.

Intermediario A-28: Síntesis de ácido 2-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético



[0508] Etapa a: Una mezcla del compuesto etil 4,4-difluoro-3-oxobutanoato (12,0 g, 72,2 mmol, 1 eq.), TEA (21,9 g, 217 mmol, 30,1 mL, 3 eq.) y azidometilbenceno (9,62 g, 72,2 mmol, 1 eq.) en DMSO (100 mL) se calentó y se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió en agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (0,5 M, 100 mL) y salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 1-bencil-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{13}H_{13}F_2N_3O_2$: 282,2; encontrada 282,2.

[0509] Etapa b: A una mezcla de etil 1-bencil-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3,00 g, 10,7 mmol, 1 eq.) en THF (100 mL) se agregó DIBAL-H (1 M en THF, 64,0 mL, 6 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (10 mL), y el pH se ajustó hasta 5 con HCl acuoso (4M) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo

resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener (1-bencil-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{11}F_2N_3O$: 240,1; encontrada 240,1.

[0510] Etapa c: A una solución del compuesto (1-bencil-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (2,00 g, 8,36 mmol, 1 eq.) y 1,3-dimetiltiourea (DMTU, 392 mg, 3,76 mmol, 0,45 eq.) en DCM (20 mL) se agregó NBS (2,23 g, 12,5 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-bencil-4-(bromometil)-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{10}BrN_3$: 301,9; encontrada 301,9.

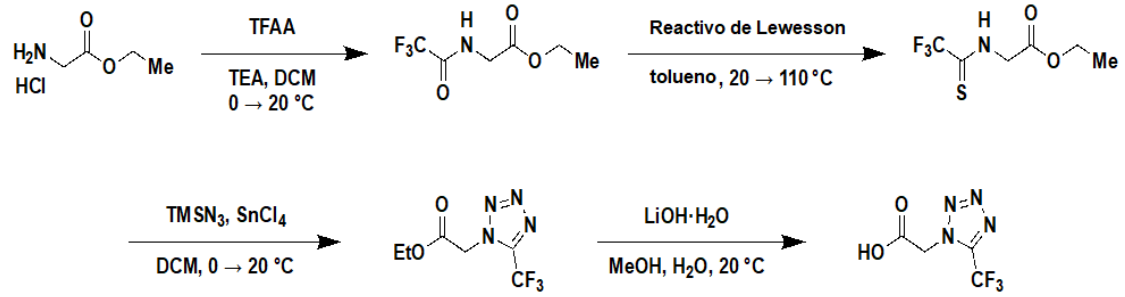
[0511] Etapa d: A una solución del compuesto 1-bencil-4-(bromometil)-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol (800 mg, 2,65 mmol, 1 eq.) y TMSCN (276 mg, 2,78 mmol, 1,05 eq.) en MeCN (20 mL) se agregó TBAF (1 M, 3,97 mL, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(1-bencil-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)acetonitrilo. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{10}F_2N_4$: 249,0; encontrada 249,0.

[0512] Etapa e: Una mezcla de 2-(1-bencil-5-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetonitrilo (880 mg, 3,55 mmol, 1 eq.) en HCl concentrado (20 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. Una vez enfriada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con THF (40 mL) y se filtró. El filtrado se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(1-bencil-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{11}F_2N_3O_2$: 268,0; encontrada 268,0.

[0513] Etapa f: A una solución de ácido 2-(1-bencil-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)acético (300 mg, 1,12 mmol, 1 eq.) y HCl concentrado (11,4 mg, 112 µmol, 0,1 eq.) en *i*-PrOH (10 mL) se agregó Pd/C (100 mg, 10% de pureza) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (50 psi) a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una

almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_5H_5F_2N_3O_2$: 178,0; encontrada 178,0.

Intermediario A-29: Síntesis de ácido 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acético



[0514] Etapa a: A una solución de clorhidrato de etil glicinato (10 g, 71,6 mmol, 1 eq.) en DCM (100 mL) a 0 °C se agregó anhídrido trifluoroacético (22,5 g, 107 mmol, 14,9 mL, 1,5 eq.) y TEA (36,2 g, 358 mmol, 5 eq.). La mezcla luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se vertió en H_2O (100 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil (2,2,2-trifluoroacetil)glicinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_8F_3NO_3$: 200,0; encontrada 200,0.

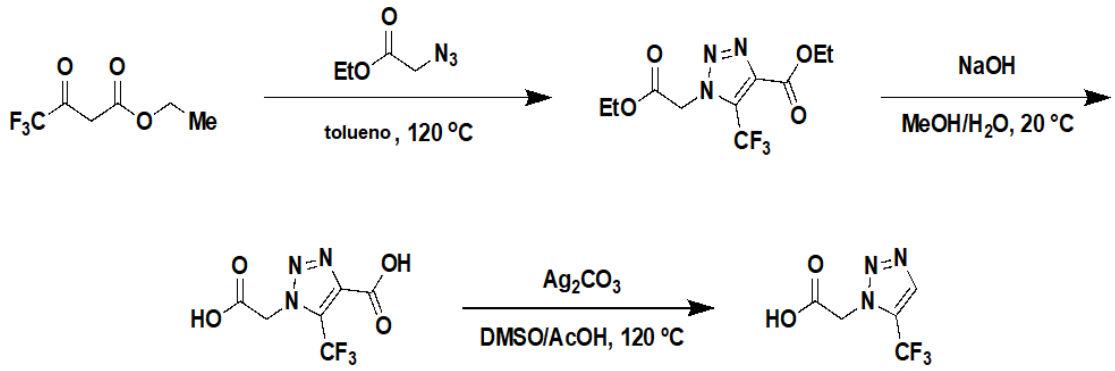
[0515] Etapa b: A una solución de etil (2,2,2-trifluoroacetil)glicinato (11 g, 55,2 mmol, 1 eq.) en tolueno (200 mL) a 20 °C se agregó reactivo de Lawesson (26,8 g, 66,2 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 1 h. Después de enfriarse hasta 20 °C, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil (2,2,2-trifluoroetanotioil)glicinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_8F_3NO_2S$: 216,0; encontrada 215,9.

[0516] Etapa c: A una mezcla de etil (2,2,2-trifluoroetanotioil)glicinato (2 g, 9,29 mmol, 1 eq.) y $TMSN_3$ (2,14 g, 18,5 mmol, 2,44 mL, 2 eq.) en DCM (40 mL) a 0 °C en una atmósfera de N_2 se agregó $SnCl_4$ (6,05 g, 23,2 mmol, 2,71 mL, 2,5 eq.). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x

200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_7F_3N_4O_2$: 225,0; encontrada 225,0.

[0517] Etapa d: A una solución de etil 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acetato (500 mg, 2,23 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) y H_2O (1 mL) a 20 °C se agregó $LiOH•H_2O$ (187 mg, 4,46 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se ajustó a pH 3–4 con HCl acuoso (1M) y se agitó durante 5 min. La mezcla resultante luego se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acético que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_4H_3F_3N_4O_2$: 197,0; encontrada 196,9.

Intermediario A-30: Síntesis de ácido 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético



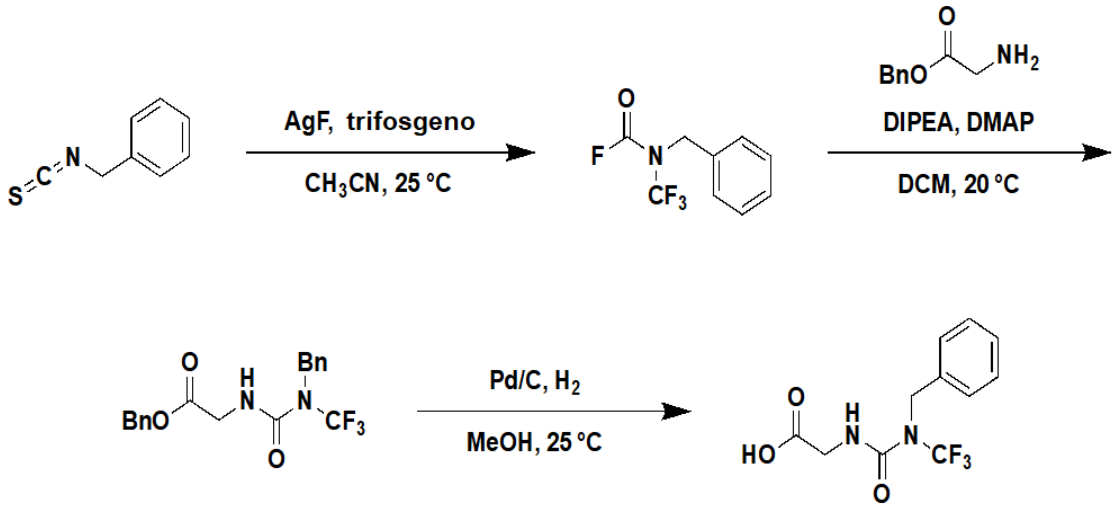
[0518] Etapa a: Una mezcla de etil 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato (1,00 g, 5,43 mmol, 1 eq.) y etil 2-azidoacetato (701 mg, 5,43 mmol, 1 eq.) en tolueno (10 mL) se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{12}F_3N_3O_4$: 296,1; encontrada 296,1.

[0519] Etapa b: Una mezcla de etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato (300 mg, 1,02 mmol, 1 eq.) y NaOH (203 mg, 5,08 mmol, 5 eq.) en H_2O (1 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se acidificó a pH = 2 con HCl acuoso concentrado (12 N). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener ácido 1-(carboximetil)-5-(trifluorometil)-

1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_4F_3N_3O_4$: 240,0; encontrada 240,1.

[0520] Etapa c: Una mezcla de ácido 1-(carboximetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (250 mg, 1,05 mmol, 1 eq.) y Ag_2CO_3 (28,8 mg, 104 µmol, 0,1 eq.) en DMSO (1 mL) y AcOH (6,28 mg, 104 µmol, 0,1 eq.) se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se acidificó a pH = 2 con HCl acuoso concentrado (12 N). La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_5H_4F_3N_3O_2$: 196,0; encontrada 196,1.

Intermediario A-31: Síntesis de (bencil(trifluorometil)carbamoil)glicina



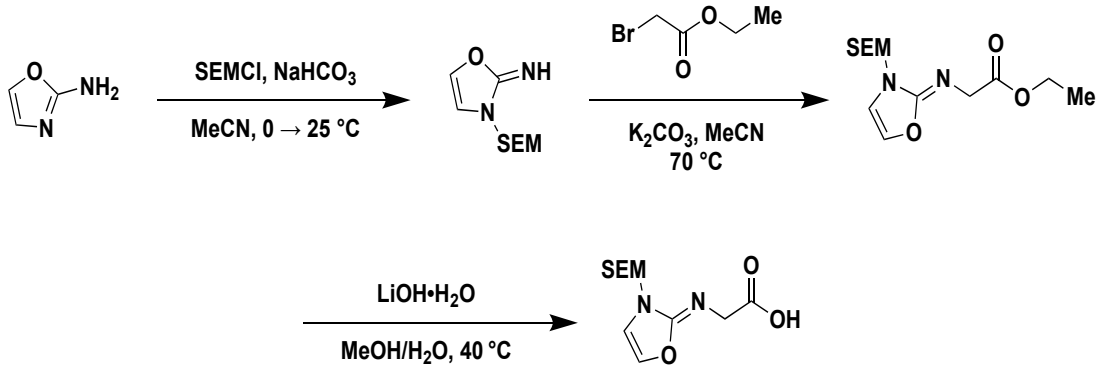
[0521] Etapa a. A una solución de AgF (1,02 g, 8,04 mmol, 6 eq.) en CH_3CN (10 mL) a 0 °C en una atmósfera de N_2 se agregó por goteo (isotiocianatometil)benceno (0,2 g, 1,34 mmol, 177 µL, 1 eq.). Luego, se agregó trifosgeno (199 mg, 670 µmol, 0,5 eq.). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se agregó a MTBE (20 mL) y se agitó durante 10 min. El precipitado generado se filtró para obtener floruro de bencil (trifluorometil)carbámico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

[0522] Etapa b. A una solución de floruro de bencil (trifluorometil)carbámico (0,3 g, 1,36 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se agregó bencil glicinato (448 mg, 2,71 mmol, 2 eq.), DIPEA (526 mg, 4,07 mmol, 3 eq.) y DMAP (16 mg, 136 µmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a -20 °C durante 16 h. La reacción luego se inactivó con agua (20 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en

Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener bencil (bencil(trifluorometil)carbamoil)glicinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{18}H_{17}F_3N_2O_3$: 367,1; encontrada 367,1.

[0523] Etapa c. A una solución de bencil (bencil(trifluorometil)carbamoil)glicinato (150 mg, 409 µmol, 1 eq.) en MeOH (3 mL) se agregó Pd/C (50 mg, 40,9 µmol, 10% de pureza, 0,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h en H_2 (15 psi). La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (bencil(trifluorometil)carbamoil)glicina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$: 277,1; encontrada 277,1.

Intermediario A-32: Síntesis de ácido 2-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)acético



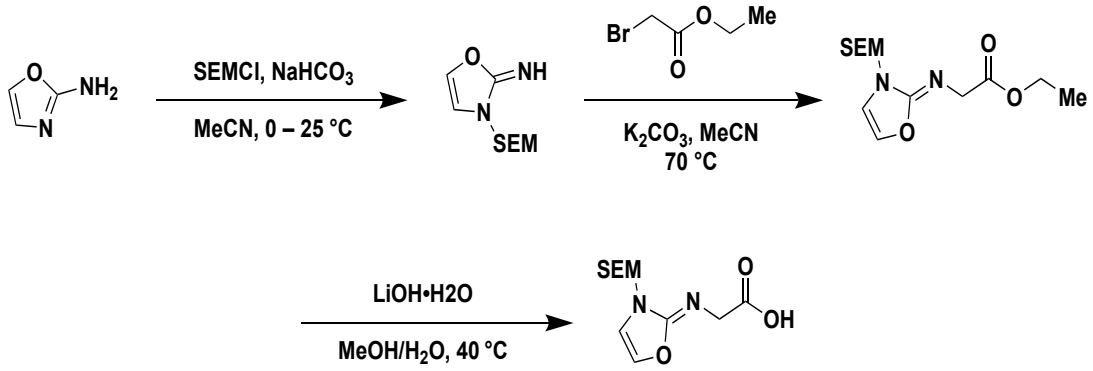
[0524] Etapa a: A una solución de clorhidrato de etil aminoglicinato (3 g, 19,4 mmol, 1 eq.) en EtOH (30 mL) se agregó NaOH (776 mg, 19,4 mmol, 1 eq.) y etil (*Z*)-2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato (5,13 g, 21,4 mmol, 254 µL, 1,1 eq.). La reacción luego se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{13}F_3N_2O_4$: 295,1; encontrada 295,2.

[0525] Etapa b: Una mezcla de etil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato (3,5 g, 11,9 mmol, 1 eq.) y $LiOH•H_2O$ (3,49 g, 83,2 mmol, 7 eq.) en THF (20 mL) y H_2O (20 mL) a 25 °C se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener ácido 1-(carboximetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_5F_3N_2O_4$: 239,0; encontrada 239,1.

[0526] Etapa c: Una mezcla de ácido 1-(carboximetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-

4-carboxílico (400 mg, 1,68 mmol, 1 eq.), Cu_2O (24,0 mg, 168 µmol, 17,2 µL, 0,1 eq.) y 1,10-fenantolina (30,3 mg, 168 µmol, 0,1 eq.) en NMP (3 mL) se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido2-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_5F_3N_2O_2$: 195,0; encontrada 195,0.

Intermediario A-33: Síntesis de ácido (*Z*)-2-((3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)oxazol-2(3*H*)-iliden)amino)acético



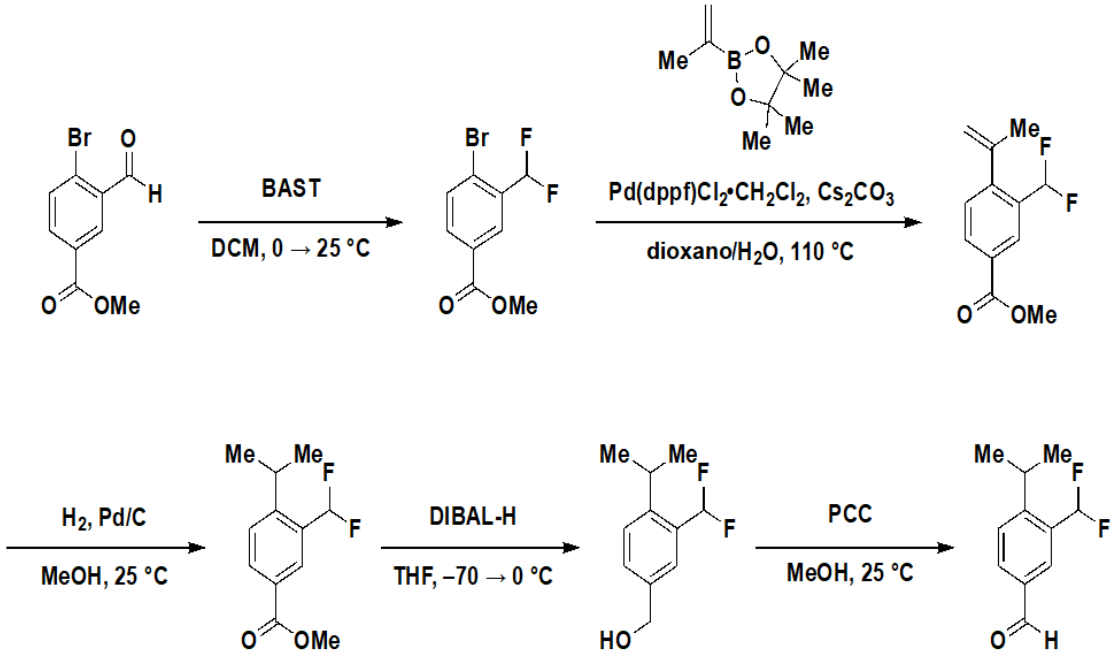
[0527] Etapa a: A una mezcla de oxazol-2-amina (640 mg, 7,61 mmol, 1 eq.) y $NaHCO_3$ (639 mg, 7,61 mmol, 296 µL, 1 eq.) en MeCN (20 mL) a 0 °C en N_2 se agregó SEMCl (1,27 g, 7,61 mmol, 1,35 mL, 1 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (10 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)oxazol-2(3*H*)-imina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

[0528] Etapa b: Una mezcla de 3-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil) oxazol-2(3*H*)-imina (1,4 g, 6,53 mmol, 1 eq.), K_2CO_3 (1,81 g, 13 mmol, 2 eq.) y etil 2-bromoacetato (1,64 g, 9,80 mmol, 1,08 mL, 1,5 eq.) en MeCN (50 mL) se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 h. Después de enfriarse, la reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil (*Z*)-2-((3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)oxazol-2(3*H*)-iliden)amino)acetato, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0529] Etapa 3: Una mezcla de etil (*Z*)-2-((3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)oxazol-2(3*H*)-iliden)amino)acetato (500 mg, 1,66 mmol, 1 eq.) y $LiOH•H_2O$ (210 mg, 4,99

mmol, 3 eq.) en MeOH (8 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 40 °C durante 1 h. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con H_2O (10 mL). El pH de la solución resultante se ajustó a pH = 5 mediante el uso de HCl acuoso (4M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (*Z*)-2-((3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)oxazol-2(3*H*)-iliden)amino)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{20}N_2O_4Si$: 273,1; encontrada 273,1.

Intermediario A-34: Síntesis de 3-(difluorometil)-4-isopropilbenzaldehído



[0530] Etapa a: A una solución de metil 4-bromo-3-formilbenzoato (4,50 g, 18,5 mmol, 1 eq.) en DCM (45 mL) a 0 °C se agregó 1,1,1-trifluoro-*N*,*N*-bis(2-metoxietil)-λ^4-sulfanamina (BAST, 10,5 mL, 48,1 mmol, 2,6 eq.). La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 40 min. La mezcla luego se vertió en agua helada (50 mL) y se agitó durante 5 min. Luego, se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado para ajustar el pH a 8. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 4-bromo-3-(difluorometil)benzoato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_9H_7BrF_2O_2$: 265,0; encontrada 264,9.

[0531] Etapa b: A una mezcla de metil 4-bromo-3-(difluorometil)benzoato (4,30 g,

16,2 mmol, 1 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,27 g, 19,5 mmol, 1,20 eq.) y Cs_2CO_3 (10,6 g, 32,5 mmol, 2,00 eq.) en dioxano (43 mL) y H_2O (4 mL) a 25 °C en N_2 se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1,32 g, 1,62 mmol, 0,10 eq.). La mezcla resultante luego se desgasificó y luego se cargó con N_2. La mezcla luego se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 30 min. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se agitó durante 5 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 3-(difluorometil)-4-(prop-1-en-2-il)benzoato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{12}F_2O_2$: 227,1; encontrada 227,1.

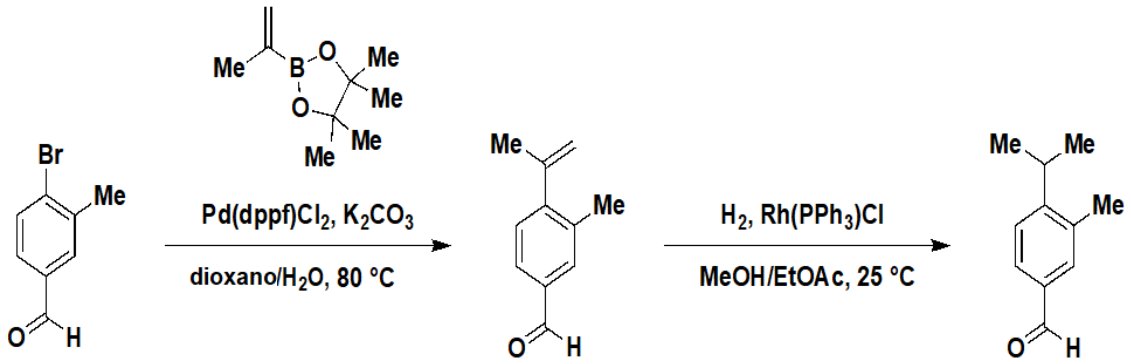
[0532] Etapa c: A una solución de metil 3-(difluorometil)-4-(prop-1-en-2-il)benzoato (2,40 g, 10,6 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (30 mL) a 25 °C se agregó Pd/C (1,12 g, 1,06 mmol, 10% de pureza, 0,1 eq.) en N_2. La suspensión luego se desgasificó al vacío y se purgó con H_2. La mezcla de reacción luego se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró a presión reducida para obtener metil 3-(difluorometil)-4-isopropilbenzoato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{14}F_2O_2$: 229,1; encontrada 229,1.

[0533] Etapa d: A una solución de metil 3-(difluorometil)-4-isopropilbenzoato (2,35 g, 10,3 mmol, 1 eq.) en THF (30 mL) a -70 °C en N_2 se agregó por goteo DIBAL-H (1 M en THF, 20,6 mL, 2,00 eq.). La mezcla de reacción luego se agitó a -70 °C durante 2 h en N_2. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla bifásica resultante luego se filtró y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (3-(difluorometil)-4-isopropilfenil)metanol. LC-MS (ESI): m/z: $[M - OH]^+$ calculada para $C_{11}H_{14}F_2O$: 183,1; encontrada 183,1.

[0534] Etapa e: A una mezcla de (3-(difluorometil)-4-isopropilfenil)metanol (1,80 g, 8,99 mmol, 1,00 eq.) y gel de sílice (2,91 g) en DCM (20 mL) a 25 °C en N_2 se agregó PCC (2,91 g, 13,48 mmol, 1,50 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-(difluorometil)-4-isopropilbenzaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para

$C_{11}H_{12}F_2O$: 199,1; encontrada 199,1.

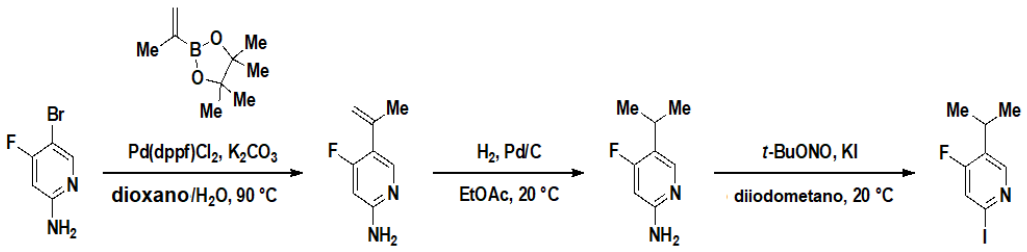
Intermediario A-35: Síntesis de 4-isopropil-3-metilbenzaldehído



[0535] Etapa a: A una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzaldehído (5 g, 25,1 mmol, 1 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (8,44 g, 50,2 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (10,4 g, 75,4 mmol, 3 eq.) en dioxano (60 mL) y H_2O (6 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (551 mg, 754 µmol, 0,03 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2, y luego la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-metil-4-(prop-1-en-2-il)benzaldehído (4 g, crudo). LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{11}H_{12}O$: 161,1; encontrada 161,1.

[0536] Etapa b: A una solución de 3-metil-4-(prop-1-en-2-il)benzaldehído (4 g, 25,0 mmol, 1 eq.) en EtOAc (40 mL) y MeOH (20 mL) se agregó $Rh(PPh_3)Cl$ (1,15 g, 1,25 mmol, 0,05 eq.) en argón. La suspensión resultante luego se desgasificó al vacío y se colocó en una atmósfera de H_2. La mezcla resultante luego se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 16 h. La mezcla luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-isopropil-3-metilbenzaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{11}H_{14}O$: 163,1; encontrada 163,1.

Intermediario A-36: Síntesis de 4-fluoro-2-yodo-5-isopropilpiridina



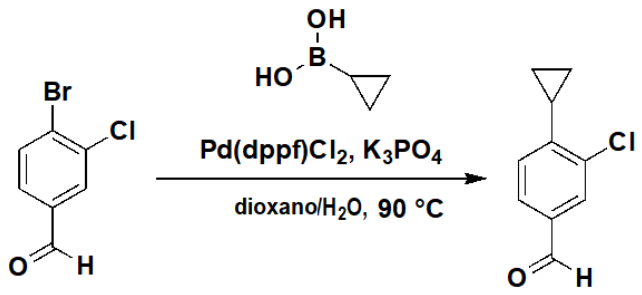
[0537] Etapa a: A una mezcla de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (3 g, 15,7 mmol, 1 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,96 g, 23,5 mmol, 1,5

eq.) y K_2CO_3 (6,51 g, 47,1 mmol, 3 eq.) en H_2O (3 mL) y dioxano (30 mL) se agregó Pd(dppf)Cl_2 (460 mg, 629 µmol, 0,04). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2, y luego la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_8H_9FN_2$: 153.; encontrada 153,2.

[0538] Etapa b: A una solución de 4-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina (2,2 g, 14,4 mmol, 1 eq.) en EtOAc (50 mL) se agregó Pd/C (1 g, 10% de pureza) en N_2. La suspensión luego se desgasificó al vacío y se colocó en una atmósfera de H_2. La mezcla resultante luego se agitó en H_2 (20 psi) a 20 °C durante 16 h. La mezcla luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-fluoro-5-isopropilpiridin-2-amina. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_8H_{11}FN_2$: 155,1; encontrada 155,0.

[0539] Etapa c:_A una mezcla de 4-fluoro-5-isopropilpiridin-2-amina (2 g, 12,9 mmol, 1 eq.) y KI (21,5 g, 129 mmol, 10 eq.) en diyodometano (69,4 g, 259 mmol, 20,9 mL, 20 eq.) se agregó *t*-BuONO (6,69 g, 64,8 mmol, 5 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2, y luego la mezcla se agitó durante 16 h en una atmósfera de N_2 a 20 °C. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-fluoro-2-yodo-5-isopropilpiridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para C_8H_9FIN: 266,0; encontrada 265,9.

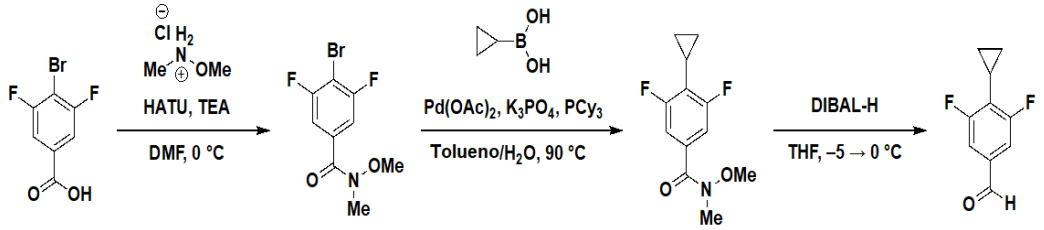
Intermediario A-37: 3-cloro-4-ciclopropilbenzaldehído



[0540] Etapa a: A una mezcla de ácido ciclopropilborónico (2,30 g, 26,7 mmol, 1,30 eq.), 4-bomo-3-clorobenzaldehído (4,5 g, 20,5 mmol, 1,00 eq.) y K_3PO_4 (10,0 g, 47,1 mmol, 2,30 eq.) en dioxano (40,0 mL) y H_2O (4,00 mL) se agregó Pd(dppf)Cl_2 (750 mg, 1,02 mmol, 0,05 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2, y luego la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión

reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-cloro-4-ciclopropilbenzaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{10}H_9ClO$: 181,0; encontrada 181,1.

Intermediario A-38: 4-ciclopropil-3,5-difluorobenzaldehído



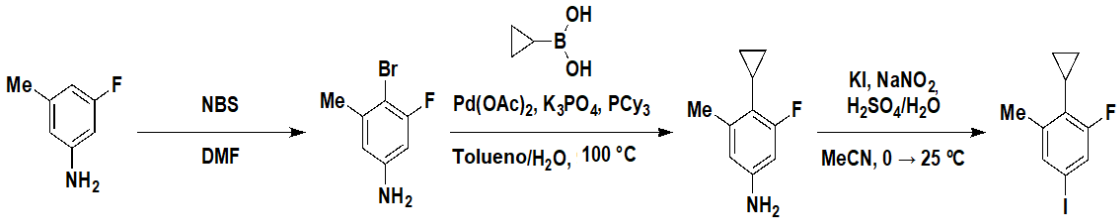
[0541] Etapa a: A una solución de ácido 4-bromo-3,5-difluorobenzoico (2,7 g, 11,4 mmol, 1 eq.), Et_3N (3,46 g, 34,2 mmol, 4,76 mL, 3 eq.) y cloruro de *N*,*O*-dimetilhidroxilamonio (1,33 g, 13,7 mmol, 1,2 eq.) en DMF (25 mL) a 0 °C se agregó HATU (4,55 g, 11,9 mmol, 1,05 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (80 mL) a 0 °C, y la mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-bromo-3,5-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0542] Etapa b: A una mezcla de 4-bromo-3,5-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (3,15 g, 11,3 mmol, 1 eq.), ácido ciclopropilborónico (1,45 g, 16,8 mmol, 1,5 eq.), K_3PO_4 (7,16 g, 33,7 mmol, 3 eq.) y PCy_3 (315 mg, 1,12 mmol, 0,1 eq.) en tolueno (60 mL) y H_2O (6 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (253 mg, 1,12 mmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2, y la mezcla resultante se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 12 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-ciclopropil-3,5-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0543] Etapa c: A una solución de 4-ciclopropil-3,5-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (2,50 g, 10,4 mmol, 1 eq.) en THF (20 mL) a -5 °C en N_2 se agregó DIBAL-H (1 M en THF, 13,47 mL, 1,3 eq.). La mezcla resultante luego se calentó hasta

0 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (20 mL), se ajustó a pH = 7 con HCl acuoso (4M) y se extrajo con Et_2O (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-ciclopropil-3,5-difluorobenzaldehído.

Intermediario A-39: 2-ciclopropil-1-fluoro-5-yodo-3-metilbenceno



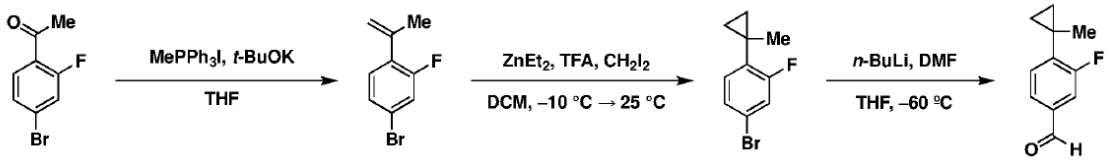
[0544] Etapa a: A una solución de 3-fluoro-5-metilanilina (15,0 g, 120 mmol, 1,00 eq.) en DMF (100 mL) a 0 °C se agregó NBS (21,5 g, 121 mmol, 1,01 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-bromo-3-fluoro-5-metilanilina. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para C_7H_7BrFN: 204,0; encontrada 204,0.

[0545] Etapa b: A una solución de 4-bromo-3-fluoro-5-metilanilina (8,0 g, 39,2 mmol, 1,00 eq.), triciclohexilfosfina (2,20 g, 7,84 mmol, 0,20 eq.), ácido ciclopropilborónico (4,04 g, 47,0 mmol, 1,20 eq.) y K_3PO_4 (25,0 g, 118 mmol, 3,00 eq.) en tolueno (160 mL) y H_2O (32 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (880 mg, 3,92 mmol, 0,10 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h en N_2. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-ciclopropil-3-fluoro-5-metilanilina. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{10}H_{12}FN$: 166,1; encontrada 166,1.

[0546] Etapa c: A una solución de 4-ciclopropil-3-fluoro-5-metilanilina (4,00 g, 24,21 mmol, 1 eq.) en MeCN (40 mL) se agregó una solución de H_2SO_4 (18 M, 3,36

mL, 98% de pureza, 2,50 eq.) en H_2O (40 mL). Después de agitarse 10 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se agregó una solución de $NaNO_2$ (3,34 g, 48,4 mmol, 2,00 eq.) en H_2O (40 mL) durante 20 min. Luego, se agregó una solución de KI (16,1 g, 96,8 mmol, 4,00 eq.) en H_2O (40 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 25 °C y se agitó en una atmósfera de N_2 durante 0,5 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-ciclopropil-1-fluoro-5-yodo-3-metilbenceno.

Intermediario A-40: 3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)benzaldehído



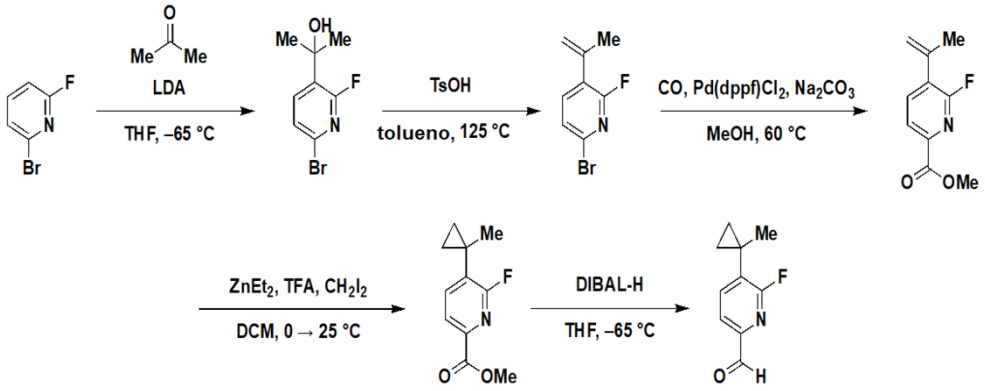
[0547] Etapa a: A una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (14,0 g, 34,6 mmol, 1,5 eq.) en THF (50,0 mL) se agregó *t*-BuOK (3,88 g, 34,6 mmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. A esta mezcla se agregó una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etan-1-ona (5,00 g, 23,0 mmol, 1 eq.) en THF (5,00 mL) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-bromo-2-fluoro-1-(prop-1-en-2-il)benceno, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0548] Etapa b: A una solución de $ZnEt_2$ (1 M en hexano, 18,6 mL, 4 eq.) en DCM (5,00 mL) a 0 °C en una atmósfera de N_2 se agregó TFA (2,12 g, 18,6 mmol, 1,38 mL, 4 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de agregar CH_2I_2 (4,98 g, 18,6 mmol, 1,50 mL, 4 eq.) en DCM (5,00 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de agregar 4-bromo-2-fluoro-1-(prop-1-en-2-il)benceno (1,00 g, 4,65 mmol, 1 eq.) en DCM (5,00 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de HCl acuoso (1N, 50 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-bromo-2-fluoro-1-(1-metilciclopropil)benceno, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0549] Etapa c: A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-(1-metilciclopropil)benceno (5 g, 21,8 mmol, 1 eq.) en THF (80 mL) a -60 °C en una atmósfera de N_2 se agregó *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 8,72 mL, 1 eq.). Después de 30 min, se agregó por goteo DMF (4,79 g, 65,4 mmol, 3 eq.) a -60 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado acuoso (150 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)benzaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{11}H_{11}FO$: 179,1; encontrada 179,1.

Intermediario A-41: 6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)picolinaldehído



[0550] Etapa a: A una solución de 2-bromo-6-fluoropiridina (12,5 g, 71,0 mmol, 1,00 eq.) en THF (125 mL) a -65 °C en una atmósfera de N_2 se agregó por goteo LDA (2 M en THF, 35,5 mL, 1,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 0,5 h antes de agregar por goteo acetona (6,19 g, 106 mmol, 1,50 eq.) a -65 °C. La mezcla de reacción luego se agitó a -65 °C durante 0,5 h antes de calentarla hasta 0 °C, se inactivó mediante la adición de H_2O (60 mL) y se agitó durante 5 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(6-bromo-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$

calculada para C_8H_9BrFNO: 234,0; encontrada 234,0.

[0551] Etapa b: A una solución de 2-(6-bromo-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol (13,5 g, 57,7 mmol, 1,00 eq.) en tolueno (135 mL) se agregó TsOH (1,99 g, 11,5 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 125 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-bromo-2-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)piridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para C_8H_7BrFN: 216,0; encontrada 215,9.

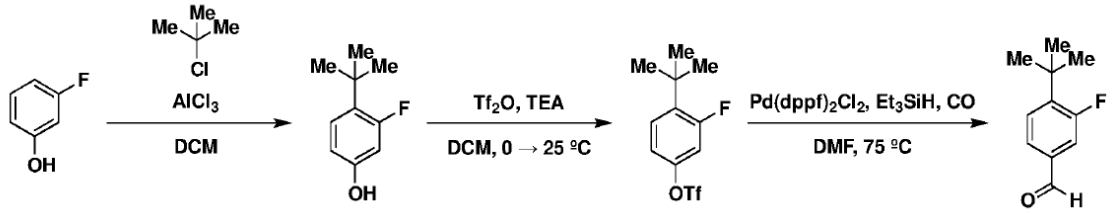
[0552] Etapa c: A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)piridina (6,50 g, 30,1 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (65 mL) se agregaron TEA (6,09 g, 60,1 mmol, 2,00 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2,46 g, 3,01 mmol, 0,10 eq.). La mezcla de reacción luego se colocó en una atmósfera de CO (50 psi), se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 6-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)picolinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{10}H_{10}FNO_2$: 196,1; encontrada 196,1.

[0553] Etapa d: A una solución de $ZnEt_2$ (1 M en hexano, 102 mL, 5,00 eq.) a 0 °C se agregó por goteo TFA (102 mmol, 7,6 mL, 5,00 eq.) en DCM (24 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de agregar por goteo CH_2I_2 (27,4 g, 102 mmol, 5,0 eq.) en DCM (22 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de agregar por goteo metil 6-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)picolinato (4 g, 20 mmol, 1,0 eq.) en DCM (12 mL) a 0 °C. La mezcla resultante luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado(100 ml). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil 6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)picolinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{11}H_{12}FNO_2$: 210,1; encontrada 210,1.

[0554] Etapa e: Una solución de metil 6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)picolinato (1,25 g, 5,97 mmol, 1 eq.) en THF (12,5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2. La solución resultante se enfrió hasta -65 °C y luego se agregó por goteo DIBAL-H (1 M en THF, 11,95 mL, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a -65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla bifásica resultante luego se filtró y se extrajo con acetato de etilo (2 x

20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)picolinaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{10}H_{10}FNO$: 180,1; encontrada 180,1.

Intermediario A-42: 4-(*ter*-butil)-3-fluorobenzaldehído



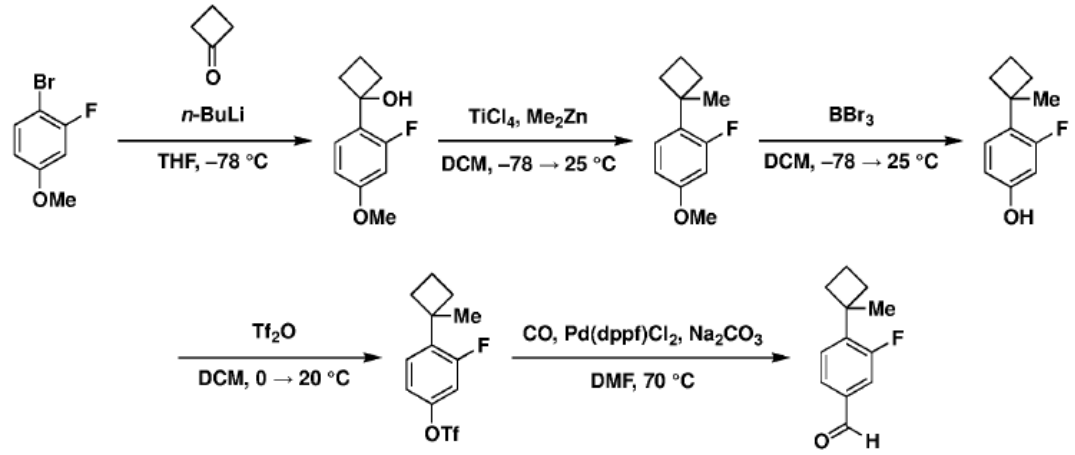
[0555] Etapa a: A una mezcla de 3-fluorofenol (10,0 g, 89,20 mmol, 8,20 mL, 1 eq.) y $AlCl_3$ (4,76 g, 35,7 mmol,1,95 mL, 0,4 eq.) en DCM (150 mL) en N_2 se agregó por goteo 2-cloro-2-metil-propano (12,4 g, 134 mmol, 14,8 mL, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua (50 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(*ter*-butil)-3-fluorofenol. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{10}H_{13}FO$: 169,1; encontrada 169,1.

[0556] Etapa b: A una solución de 4-(*ter*-butil)-3-fluorofenol (3,80 g, 22,6 mmol, 1 eq.) y TEA (6,86 g, 67,8 mmol, 9,43 mL, 3 eq.) en DCM (15 mL) a 0 °C se agregó por goteo Tf_2O (3,19 g, 11,3 mmol, 1,86 mL, 0,5 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La reacción luego se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(*ter*-butil)-3-fluorofenil trifluorometansulfonato. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{11}H_{12}F_4O_3S$: 301,0; encontrada 301,1.

[0557] Etapa c: A una solución de 4-(*ter*-butil)-3-fluorofenil trifluorometansulfonato (2,00 g, 6,66 mmol, 1 eq.), Et_3SiH (1,55 g, 13,3 mmol, 2,13 mL, 2 eq.) y Na_2CO_3 (1,41 g, 13,3 mmol, 2 eq.) en DMF (15 mL) en una atmósfera de N_2 se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (487 mg, 666 µmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante se colocó en una atmósfera de CO

(50 psi), se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(*ter*-butil)-3-fluorobenzaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{11}H_{13}FO$: 181,1; encontrada 181,1.

Intermediario A-43: 3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)benzaldehído



[0558] Etapa a: A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno (23,0 g, 112 mmol, 1 eq.) en THF (200 mL) a -78 °C en una atmósfera de N_2 se agregó *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 50 mL, 125,0 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h antes de agregar por goteo ciclobutanona (7,86 g, 112 mmol, 8,3 mL, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (3 x 250 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclobutan-1-ol. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0559] Etapa b: A una solución de 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclobutan-1-ol (5 g, 25,4 mmol, 1 eq.) en DCM (40 mL) a -78 °C se agregó tetracloruro de titanio (9,6 g, 50,9 mmol, 9,67 mL, 2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó por goteo una solución de dimetilzinc (1 M en heptano, 76,45 mL, 3 eq.) a -78 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (30 mL) y la mezcla bifásica resultante se

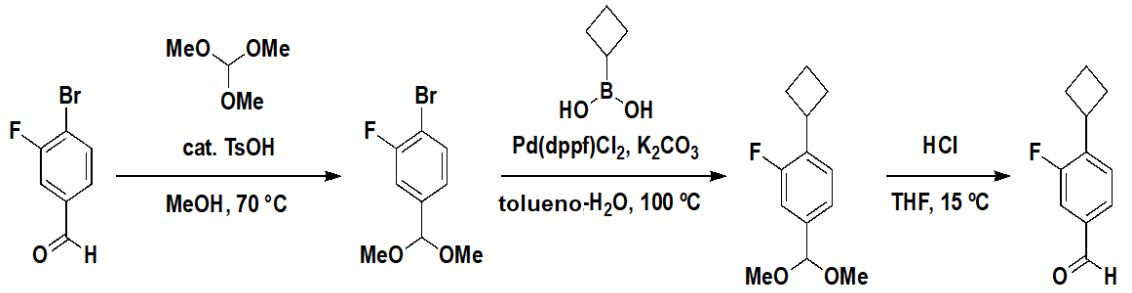
extrajo con DCM (50 mL). Los extractos orgánicos luego se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-fluoro-4-metoxi-1-(1-metilciclobutil)benceno. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0560] Etapa c: A una solución de 2-fluoro-4-metoxi-1-(1-metilciclobutil)benceno (1,5 g, 7,7 mmol, 1 eq.) en DCM (2 mL) a -78 °C se agregó BBr_3 (1 M, 23,17 mL, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenol. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0561] Etapa d: A una solución de 3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenol (1,3 g, 7,2 mmol, 1 eq.) y TEA (1,4 g, 14,4 mmol, 2,01 mL, 2 eq.) en DCM (15 mL) a 0 °C se agregó Tf_2O (2,44 g, 8,66 mmol, 1,43 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (22 ml) y se lavó con H_2O (20 mL). La solución orgánica luego se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenil trifluorometansulfonato. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0562] Etapa e: A una solución de 3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenil trifluorometansulfonato (2,2 g, 7,0 mmol, 1 eq.), Na_2CO_3 (1,49 g, 14,09 mmol, 2 eq.) y TESH (1,64 g, 14,1 mmol, 2,25 mL, 2 eq.) en DMF (40 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (515 mg, 704 µmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante luego se colocó en una atmósfera de CO (50 psi), se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La solución orgánica luego se lavó con H_2O (20 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)benzaldehído.

Intermediario A-44: 4-ciclobutil-3-fluorobenzaldehído



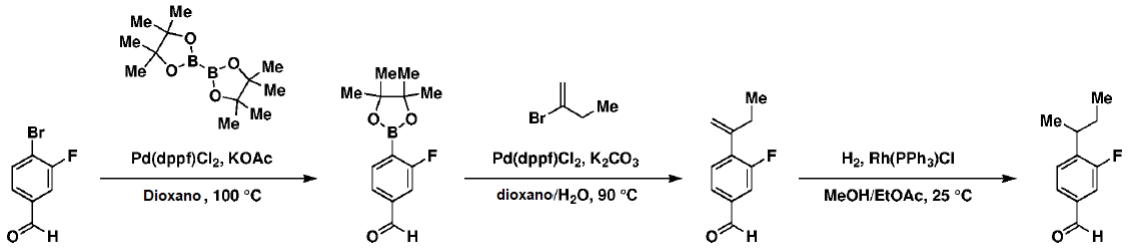
[0563] Etapa a: A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (5 g, 24,63 mmol, 1 eq.) y ácido 4-metilbencensulfónico (848 mg, 4,93 mmol, 0,2 eq.) en MeOH (50 mL) se agregó tortoformiato de trimetilo (5,23 g, 49,3 mmol, 5,40 mL, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (150 mL) y se agitó durante 3 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-bromo-4-(dimetoximetil)-2-fluorobenceno. LC-MS (ESI): m/z: $[M - OMe]^+$ calculada para $C_9H_{10}BrFO_2$: 217,0; encontrada 217,0.

[0564] Etapa b: A una solución de 1-bromo-4-(dimetoximetil)-2-fluorobenceno (1,4 g, 5,62 mmol, 1 eq.), ácido ciclobutilborónico (5,62 g, 56,2 mmol, 10 eq.) y K_2CO_3 (1,55 g, 11,2 mmol, 2 eq.) en tolueno (12 mL) y H_2O (3 mL) en N_2 se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (918 mg, 1,12 mmol, 0,2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada y se agitó durante 3 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-ciclobutil-4-(dimetoximetil)-2-fluorobenceno, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0565] Etapa c: A una solución de 1-ciclobutil-4-(dimetoximetil)-2-fluorobenceno (1 g, 4,46 mmol, 1 eq.) en THF (5 mL) a 15 °C se agregó HCl acuoso (1 M, 10,00 mL, 2,24 eq.). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua helada (30 mL) y se agitó durante 2 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-ciclobutil-3-fluorobenzaldehído, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{11}H_{11}FO$: 179,1;

encontrada 179,1.

Intermediario A-45: 4-(*sec*-butil)-3-fluorobenzaldehído



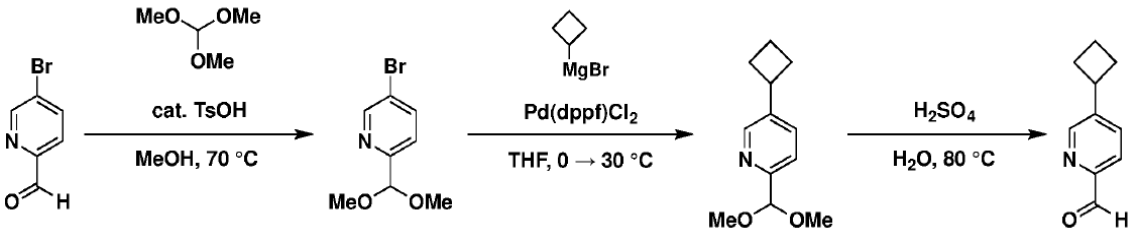
[0566] Etapa a: A una mezcla de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (5,00 g, 24,6 mmol, 1 eq.), KOAc (6,04 g, 61,6 mmol, 2,5 eq.), y bis(pinacolato)diboro (7,51 g, 29,6 mmol, 1,2 eq.) en dioxano (50 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (1,80 g, 2,46 mmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se filtró y la torta de filtro se lavó con 10:1 EtOAc/MeOH (3 x 200 mL). El filtrado combinado y los lavados se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se vertió en H_2O (100 mL), se ajustó a pH = 10 con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se descartaron. La fase acuosa luego se ajustó a pH = 4 con HCl acuoso (4M) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0567] Etapa b: A una mezcla de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (3,00 g, 12,0 mmol, 1 eq.), 2-bromobut-1-eno (1,62 g, 12,0 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (3,32 g, 24,0 mmol, 2 eq.) en dioxano (60 mL) y H_2O (6 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (439 mg, 600 µmol, 0,05 eq.). La reacción se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla resultante luego se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(but-1-en-2-il)-3-fluorobenzaldehído, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0568] Etapa c: A una solución de 4-(but-1-en-2-il)-3-fluorobenzaldehído (1,70 g, 9,54 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) se agregó $Rh(PPh_3)_3Cl$ (883 mg, 954 µmol, 0,1 eq.) en N_2. La suspensión resultante se desgasificó al vacío y se purgó con H_2. La mezcla resultante luego se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y el

filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(*sec*-butil)-3-fluorobenzaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{11}H_{13}FO$: 181,1; encontrada 181,1.

Intermediario A-46: 5-ciclobutilpicolinaldehído



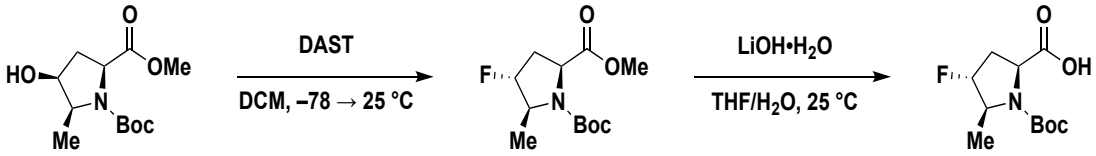
[0569] Etapa a: A una solución de 5-bromopicolinaldehído (20 g, 107,52 mmol, 1 eq.) y trimetil ortoformiato (22,8 g, 215,05 mmol, 23,6 mL, 2 eq.) en MeOH (50 mL) a 0 °C se agregó ácido 4-metilbencensulfónico (3,70 g, 21,50 mmol, 0,2 eq.) en MeOH (5 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 h. La solución de reacción luego se enfrió y se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado para alcanzar pH = 7. La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-bromo-2-(dimetoximetil)piridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M - OMe]^+$ calculada para $C_8H_{10}BrNO_2$: 200,0; encontrada 200,1.

[0570] Etapa b: A una mezcla de 5-bromo-2-(dimetoximetil)piridina (2,5 g, 10,77 mmol, 1 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (394 mg, 538,62 µmol, 0,05 eq.) en THF (2 mL) a 0 °C se agregó bromuro de ciclobutilmagnesio (0,5 M, 86,2 mL, 4 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (150 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-ciclobutil-2-(dimetoximetil)piridina, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0571] Etapa c: A una solución de 5-ciclobutil-2-(dimetoximetil)piridina (0,9 g, 4,34 mmol, 1 eq.) en H_2O (9 mL) se agregó H_2SO_4 (5 M, 1,04 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se ajustó a pH = 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (80 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-ciclobutilpicolinaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para

$C_{10}H_{11}NO$: 162,1; encontrada 162,1.

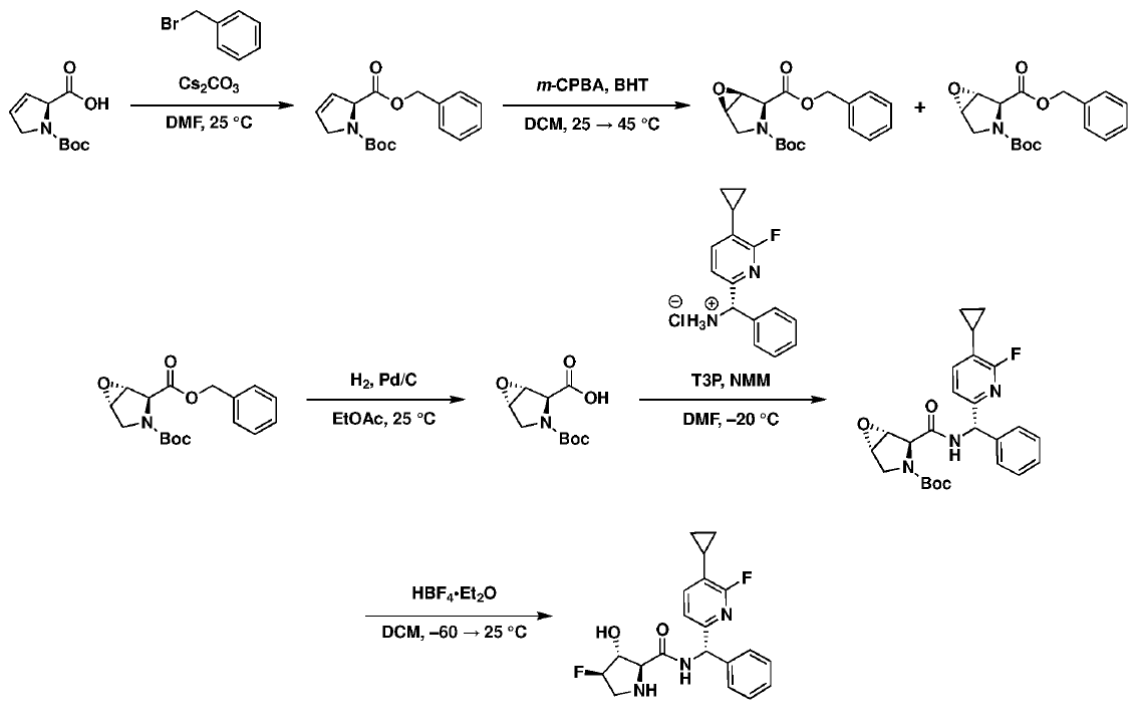
Intermediario A-47: Ácido (2*S*,4*R*,5*S*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoro-5-metilpirrolidin-2-carboxílico



[0572] Etapa a: A una mezcla de 1-(*ter*-butil) 2-metil (2*S*,4*S*,5*S*)-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (150 mg, 0,57 mmol, 1 eq.) en DCM (4 mL) a -78 °C en una atmósfera de N_2 se agregó por goteo DAST (466 mg, 2,89 mmol, 5 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(*ter*-butil) 2-metil (2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0573] Etapa b: A una mezcla de 1-(*ter*-butil) 2-metil (2*S*,4*R*,5*S*)-4-fluoro-5-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (40 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) en THF (2 mL) a 25 °C se agregó una solución de LiOH•H_2O (7 mg, 0,16 mmol, 1,1 eq.) en H_2O (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo luego se diluyó con agua (3 mL) y se lavó con MTBE (3 x 5 mL). La fase acuosa luego se ajustó a pH = 4 con HCl acuoso (1 N) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*S*,4*R*,5*S*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoro-5-metilpirrolidin-2-carboxílico. LC-MS (ESI): m/z: $[M - H]^-$ calculada para $C_{11}H_{18}FNO_4$: 246,1; encontrada 246,2.

Intermediario A-48: (2*S*,3*RS*,4*RS*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoro-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



[0574] Etapa a: A una mezcla de ácido (*S*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxílico (9 g, 42,2 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (15,1 g, 46,4 mmol, 1,1 eq.) en DMF (100 mL) a 0 °C se agregó por goteo BnBr (8,66 g, 50,6 mmol, 1,2 eq.). La suspensión resultante se desgasificó al vacío y se purgó con N_2. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-bencil 1-(*ter*-butil) (*S*)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M - t\text{-Bu} + H + H]^+$ calculada para $C_{17}H_{21}NO_4$: 248,1; encontrada 248,1.

[0575] Etapa b: A una solución de 2-bencil 1-(*ter*-butil) (*S*)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato (4,7 g, 15,5 mmol, 1 eq.) y BHT (341 mg, 1,55 mmol, 0,1 eq.) en DCM (200 mL) a 25 °C se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (31,5 g, 154 mmol, 85% de pureza, 10 eq.). La reacción se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 12 h. Después de enfriarse hasta 25 °C, la reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y la mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC preparativa para obtener 2-bencil 3-(*ter*-butil)

(1*S*,2*S*,5*R*)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato y 2-bencil 3-(*ter*-butil) (1*R*,2*S*,5*S*)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2,3-dicarboxilato como diastereómeros separados. LC-MS (ESI): m/z: $[M - t\text{-Bu} + H + H]^+$ calculada para $C_{17}H_{21}NO_5$: 264,1; encontrada 264,0.

[0576] Etapa c: A una solución de 2-bencil 3-(*ter*-butil) (1*R*,2*S*,5*S*)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2,3-dicarboxilato (600 mg, 1,88 mmol, 1 eq.) en EtOAc (15 mL) se agregó Pd/C (500 mg, 1,88 mmol, 10% de pureza, 1,00 eq.) en N_2. La suspensión resultante se desgasificó al vacío y se purgó con H_2. La mezcla resultante se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-(*ter*-butoxicarbonil)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxílico. LC-MS (ESI): m/z: $[M - t\text{-Bu} + H + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{15}NO_5$ 174,0; encontrada 174,1.

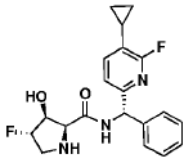
[0577] Etapa d: A una solución de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-(*ter*-butoxicarbonil)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxílico (430 mg, 1,88 mmol, 1 eq.), cloruro de (*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metanaminio (522 mg, 1,88 mmol, 1 eq.) y *N*-metilmorfolina (NMM, 948 mg, 9,38 mmol, 5 eq.) en DMF (5 mL) a -20 °C se agregó 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 1,43 g, 2,25 mmol, 50% de pureza, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (10 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{25}H_{28}FN_3O_4$: 454,2; encontrada 454,2.

[0578] Etapa e: A una solución de *ter*-butil (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-6-oxa-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxilato (430 mg, 0,95 mmol, 1 eq.) en DCM (12 mL) a -60 °C se agregó por goteo complejo de dietiléter y ácido tetrafluorobórico (2,15 g, 6,64 mmol, 50% de pureza, 7 eq.). La mezcla resultante se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se ajustó a pH = 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa para obtener (2*S*,3*RS*,4*RS*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoro-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida. LC-

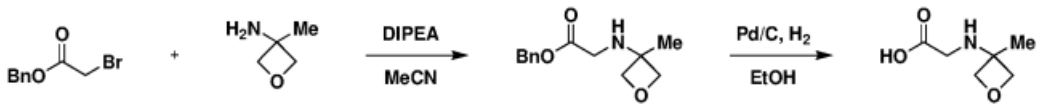
MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$: 374,2; encontrada 374,3.

[0579] Los siguientes compuestos en la Tabla B-11 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-48 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-11

Intermediario N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
B-11-1		(2*S*,3*RS*,4*RS*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoro-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida	373,2	374,1

Intermediario A-49: (3-metiloxetan-3-il)glicina

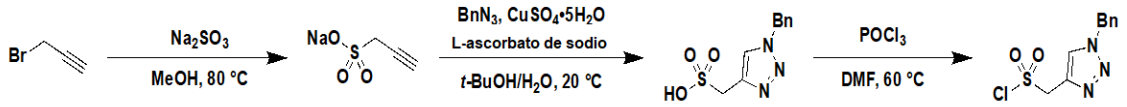


[0580] Etapa a: A una solución de 3-metiloxetan-3-amina (500 mg, 5,74 mmol, 1 eq.) en MeCN (10 mL) a 30 °C se agregaron por goteo bencil 2-bromoacetato (2,63 g, 11,5 mmol, 2 eq.) y DIPEA (1,48 g, 11,5 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 16 h en N_2. La mezcla de reacción luego se diluyó con H_2O (20 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener bencil (3-metiloxetan-3-il)glicinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{13}H_{17}NO_3$: 236,1; encontrada 236,1.

[0581] Etapa b: A una solución de bencil (3-metiloxetan-3-il)glicinato (100 mg, 425 µmol, 1 eq.) en EtOH (2 mL) a 20 °C se agregó Pd/C (452 mg, 10% de pureza). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 5 h en H_2 (15 Psi). La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (3-metiloxetan-3-il)glicina. LC-MS (ESI): m/z: $[M-H]^-$ calculada para $C_6H_{11}NO_3$: 144,1; encontrada

144,1.

Intermediario A-50: Cloruro de (1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metansulfonilo

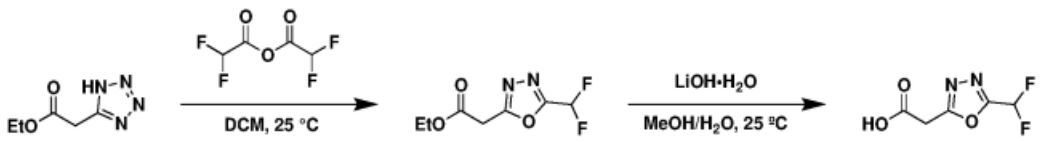


[0582] Etapa a: Una mezcla de 3-bromoprop-1-ino (25 g, 168 mmol, 80% de pureza, 1 eq.) y Na_2SO_3 (25,4 g, 201 mmol, 1,2 eq.) en MeOH (200 mL) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante recristalización de acetona para obtener prop-2-in-1-sulfonato de sodio, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0583] Etapa b: A una mezcla de prop-2-in-1-sulfonato de sodio (2 g, 14,0 mmol, 1 eq.), L-ascorbato de sodio (557 mg, 2,81 mmol, 0,2 eq.) y $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (351 mg, 1,41 mmol, 0,1 eq.) en H_2O (10 mL) y *t*-BuOH (10 mL) a 20 °C se agregó bencilazida (BnN_3, 1,97 g, 14,7 mmol, 1,05 eq.). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido (1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metansulfónico. LC-MS (ESI): m/z: $[M-H]^-$ calculada para $C_{10}H_{11}N_3O_3S$: 254,0; encontrada 254,0.

[0584] Etapa c: A una mezcla de ácido (1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metansulfónico (300 mg, 947 µmol, 80% de pureza, 1 eq.) en $POCl_3$ (7,26 g, 47,4 mmol, 4,4 mL, 50 eq.) se agregó DMF (6,93 mg, 94,8 µmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla luego se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metansulfonilo, que se usó sin purificación o caracterización adicional.

Intermediario A-51: Ácido 2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acético

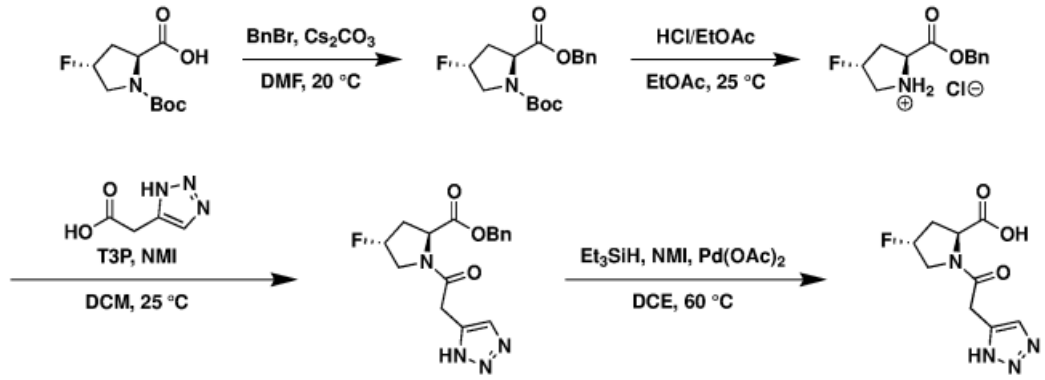


[0585] Etapa a: A una solución de etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)acetato (1,0 g, 6,40 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se agregó anhídrido 2,2-difluoroacético (1,45 g, 8,33 mmol, 1,3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h antes de verterla en agua helada (20 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener etil 2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_8F_2N_2O_3$: 207,0; encontrada 207,0.

[0586] Etapa b: A una solución de etil 2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato (60 mg, 291 µmol, 1 eq.) en MeOH (1 mL) y H_2O (1 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (13,4 mg, 320 µmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (5 mL) y el pH se ajustó a pH = 3 con HCl acuoso (3M). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acético. LC-MS (ESI): m/z: $[M – H]^–$ calculada para $C_5H_4F_2N_2O_3$: 177,0; encontrada 177,1.

Intermediario A-52: Ácido (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico



[0587] Etapa a: A una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (10,0 g, 42,9 mmol, 1 eq.) y bromuro de bencilo (8,80 g, 51,5 mmol, 6,11 mL, 1,2 eq.) en DMF (50 mL) a 20 °C se agregó Cs_2CO_3 (21,0 g, 64,3 mmol, 1m5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h antes de inactivar la reacción mediante la adición de agua helada (100 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se trituró con éter de petróleo para obtener 2-bencil 1-(*ter*-butil) (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + Na]^+$ calculada para $C_{17}H_{22}FNO_4$: 346,1; encontrada 346,2.

[0588] Etapa b: A una solución de 2-bencil 1-(*ter*-butil) (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (12,7 g, 39,3 mmol, 1 eq.) en EtOAc (50 mL) a 0 °C se agregó HCl en EtOAc (4 M, 180 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante

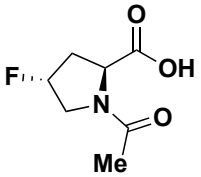
30 min. La mezcla de reacción luego se filtró y la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (3 x 50 mL) para obtener cloruro de (2*S*,4*R*)-2-((benciloxi)carbonil)-4-fluoropirrolidin-1-io. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{14}FNO_2$: 224,1; encontrada 224,1.

[0589] Etapa c: A una mezcla de cloruro de (2*S*,4*R*)-2-((benciloxi)carbonil)-4-fluoropirrolidin-1-io (9,55 g, 36,8 mmol, 1 eq.), ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético (5,61 g, 44,1 mmol, 1,2 eq.) y *N*-metilimidazol (NMI, 15,1 g, 184 mmol, 5 eq.) en DCM (45 mL) a 0 °C se agregó T3P (35,1 g, 55,1 mmol, 50% de pureza, 1,5 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (80 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se trituró con EtOAc para obtener bencil (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ calculada para $C_{16}H_{17}FN_4O_3$: 333,1; encontrada 333,1.

[0590] Etapa d: A una mezcla de bencil (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato (6,60 g, 19,9 mmol, 1 eq.), Et_3SiH (4,62 g, 39,7 mmol, 6,34 mL, 2 eq.) y *N*-metilimidazol (NMI, 326 mg, 3,97 mmol, 0,2 eq.) en DCE (132 mL) a 25 °C en N_2 se agregó $Pd(OAc)_2$ (1,11 g, 4,96 mmol, 0,25 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción luego se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 50 mL). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_9H_{11}FN_4O_3$: 243,1; encontrada 243,1.

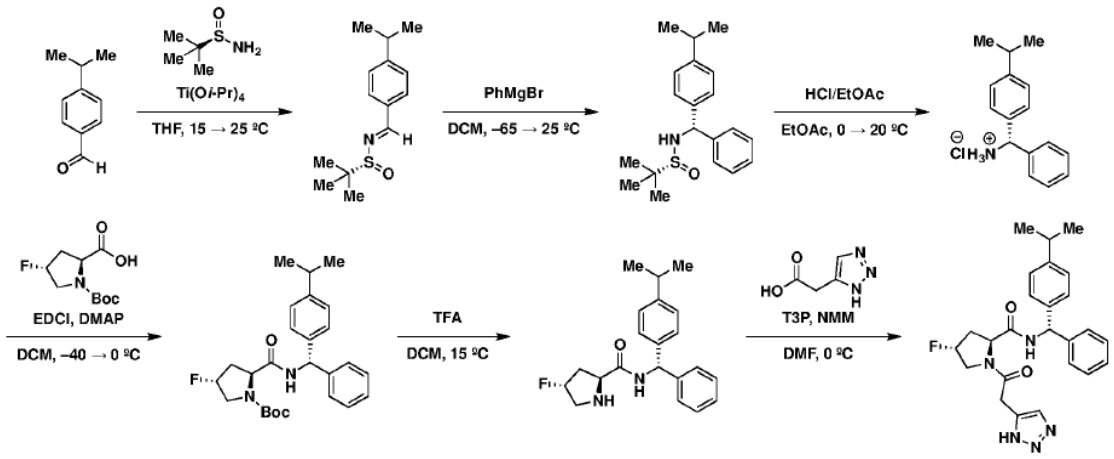
[0591] Los siguientes compuestos en la Tabla B-12 se sintetizaron mediante el uso de procedimientos similares al Intermediario A-52 mediante el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla B-12

Intermediario N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
B-12-1		Ácido (2*S*,4*R*)-1-acetil-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico	175,1	176,0

Ejemplo S-1: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida

(Compuesto 1)



[0592] Etapa a: A una mezcla de 4-isopropilbenzaldehído (25 g, 169 mmol, 25,6 mL, 1 eq.) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (22,5 g, 186 mmol, 1,1 eq.) en THF (150 mL) a 15 °C en N_2 se agregó Ti(O*i*Pr)$_4$ (76,9 g, 337 mmol, 2 eq.). El sistema se desgasificó y luego se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h en N_2. La reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (200 mL) a 0 °C y se agitó durante 20 min. La mezcla resultante luego se filtró y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 200 mL). El filtrado luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*,*E*)-*N*-(4-isopropilbenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{14}H_{21}NOS$: 252,1; encontrada 252,1.

[0593] Etapa b: A una solución de (*R*,*E*)-*N*-(4-isopropilbenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (150 g, 596 mmol, 1,00 eq.) en DCM (1500 mL) a -65 °C se agregó bromuro de fenilmagnesio (3,00 M en Et_2O, 358 mL, 1073 mmol, 1,80 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 30 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (2000 mL). La fase orgánica se aisló y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener (*R*)-*N*-((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{27}NOS$:

330,2; encontrada 330,3.

[0594] Etapa c: A una solución de (*R*)-*N*-((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (15 g, 45,5 mmol, 1 eq.) en EtOAc (100 mL) a 0 °C se agregó HCl/EtOAc (4 M, 100 mL). La mezcla resultante luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se lavó con MTBE (2 x 80 mL) y el sólido resultante se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener cloruro de (*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metanaminio. LC-MS (ESI): m/z: $[M - NH_2]^+$ calculada para $C_{16}H_{19}N$: 209,1; encontrada 209,1.

[0595] Etapa d: A una solución de cloruro de (*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metanaminio (15 g, 57,4 mmol, 1 eq.) en DCM (150 mL) se agregaron ácido (2*S*,4*R*)-1-*ter*-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (14,7 g, 63,1 mmol, 1,1 eq.), DMAP (7,0 g, 57,4 mmol, 1 eq.) y EDCI (11,0 g, 57,3 mmol, 1 eq.) secuencialmente a -40 °C. La mezcla de reacción se calentó durante 30 min y se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción luego se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{33}FN_2O_3$: 441,3; encontrada 441,3.

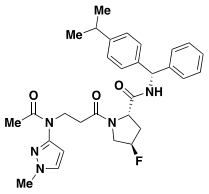
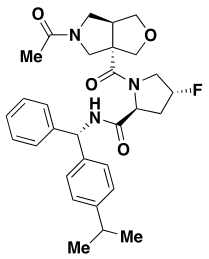
[0596] Etapa e: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (24 g, 54,47 mmol, 1 eq.) en DCM (240 mL) a 15 °C se agregó por goteo TFA (120 mL). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 1 h antes de ajustar la mezcla de reacción a pH 5–6 con $NaHCO_3$ acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{25}FN_2O$: 341,2; encontrada 341,1.

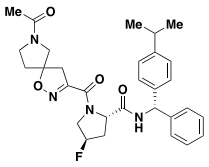
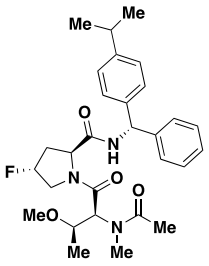
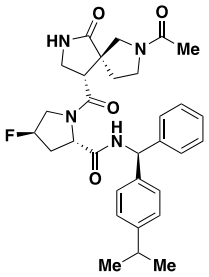
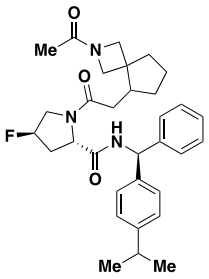
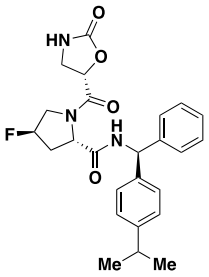
[0597] Etapa f: A una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (6,5 g, 19,1 mmol, 1 eq.) y ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético (Intermediario A-1, 3,64 g, 28,6 mmol, 1,5 eq.) en DMF (65 mL) a 0 °C se agregaron NMM (5,79 g, 57,3 mmol, 3 eq.) y T3P (18,2 g, 28,6 mmol, 50% en EtOAc, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La

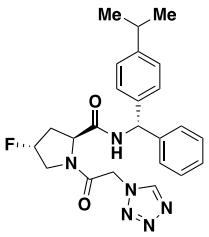
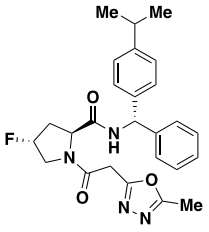
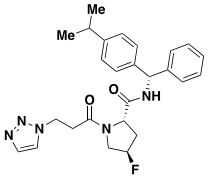
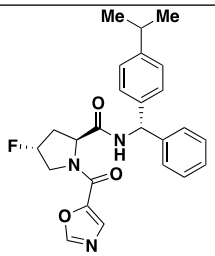
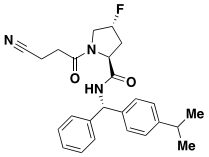
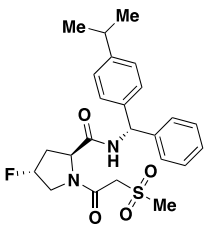
mezcla de reacción luego se vertió en H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna y SFC para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(4-isopropilfenil)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 3:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,77 (br s, 1H), 9,25* (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,11 (m, 5H), 6,11* (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,48 – 5,22 (m, 1H), 4,82* (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,13 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,66 (m, 3H), 3,55 – 3,38* (m, 1H), 2,92 – 2,62 (m, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,28 – 1,89 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 7,0, 1,4 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{25}H_{28}FN_5O_2$: 450,2; encontrada 450,1.

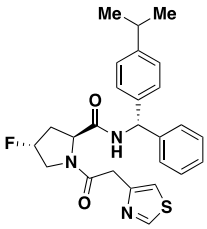
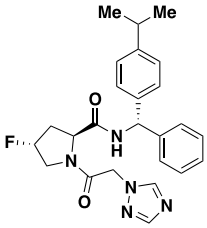
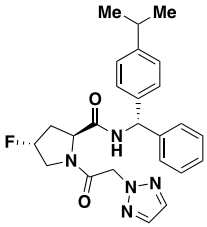
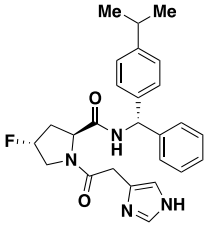
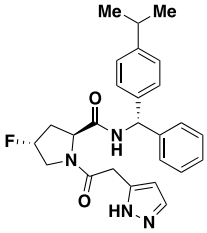
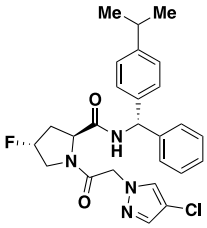
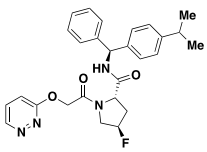
[0598] Los siguientes compuestos en la Tabla T-1 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 1, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

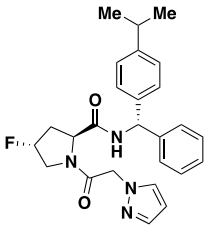
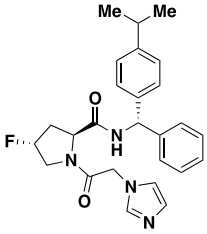
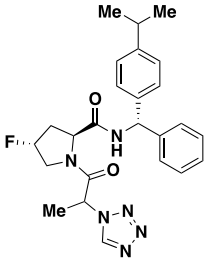
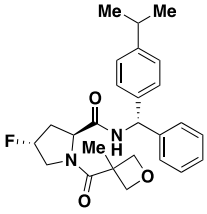
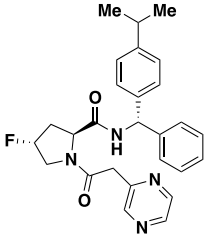
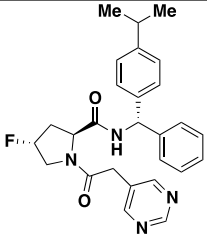
Tabla T-1

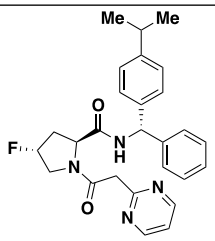
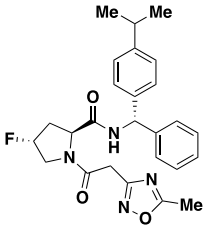
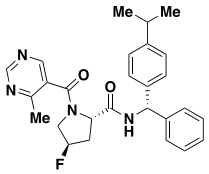
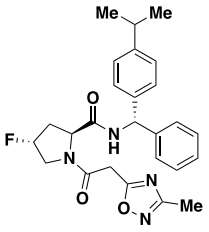
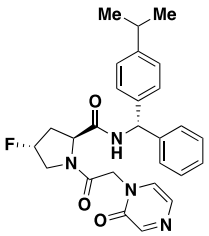
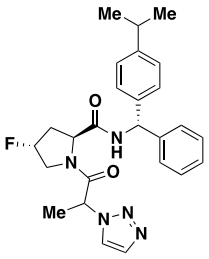
Compuesto N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
2		(2S,4R)-4-fluoro-1-{3-[N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamido]propanoil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	533,3	534,3
3		(2S,4R)-1-[(3aS,6aS)-5-acetil-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-3a-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,3

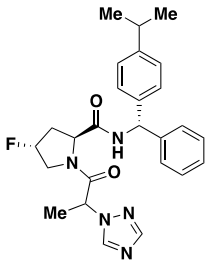
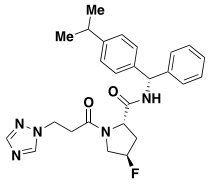
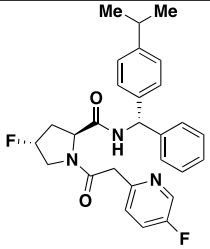
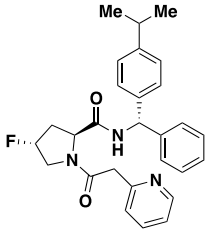
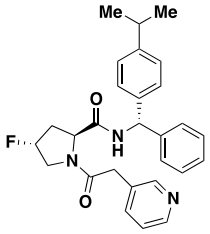
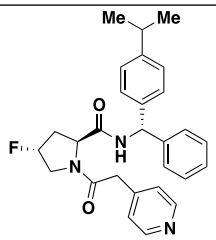
4		(2S,4R)-1-{7-acetil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-en-3-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	534,3	535,2
5		(2S,4R)-4-fluoro-1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-(N-metilacetamido)butanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	511,3	512,3
6		(2S,4R)-1-[(4S,5R)-7-acetil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4,4]nonano-4-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	548,3	549,3
7		(2S,4R)-1-(2-{2-acetil-2-azaespiro[3,4]octan-5-il}acetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	533,3	534,3
8		(2S,4R)-4-fluoro-1-[(5S)-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	453,2	454,3

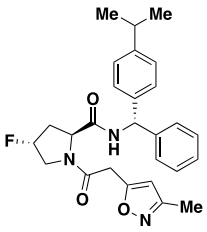
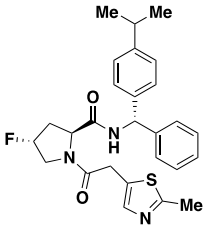
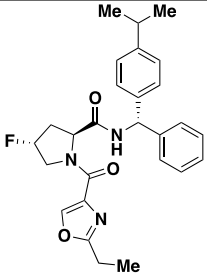
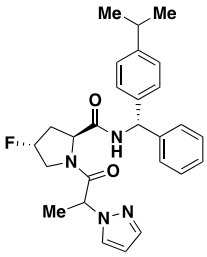
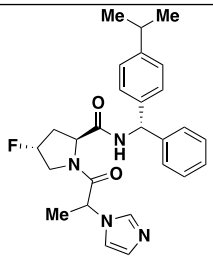
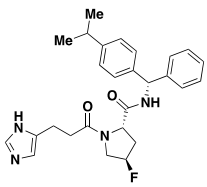
9		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	450,2	451,3
10		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,2
11		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,3
12		(2S,4R)-4-fluoro-1-(1,3-oxazol-5-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	435,2	436,1
13		(2S,4R)-1-(3-cianopropanoil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	421,2	422,3
14		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-metansulfoniloacetil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	460,2	461,1

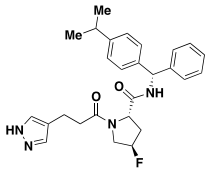
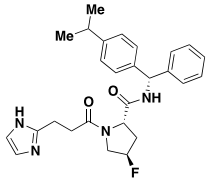
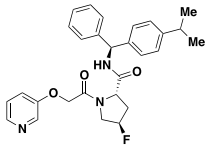
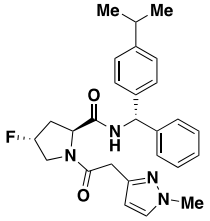
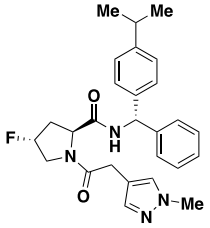
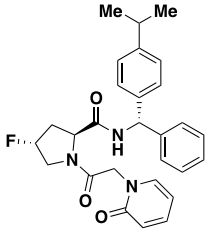
15		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1,3-tiazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,2
16		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	450,2
17		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	450,3
18		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	448,2	449,2
19		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	448,2	449,3
20		(2S,4R)-1-[2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	482,2	483,2
21		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridazin-3-iloxi)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	476,2	477,1

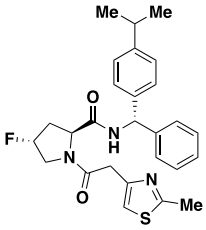
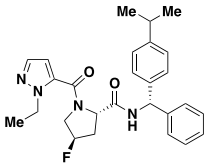
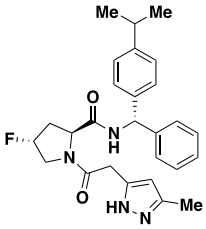
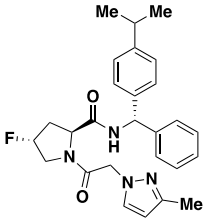
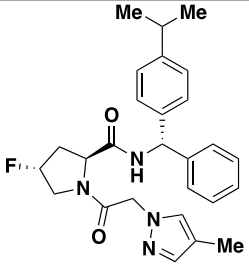
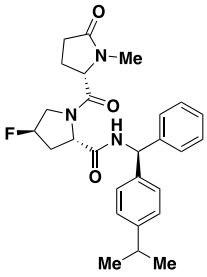
22		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	448,2	449,3
23		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	448,2	449,3
24		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,3
25		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-metiloxetan-3-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	438,2	439,3
26		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(pirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	460,2	461,2
27		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(pirimidin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	460,2	461,2

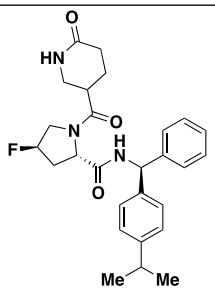
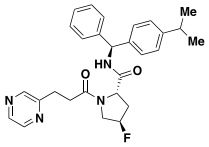
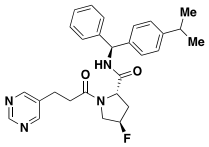
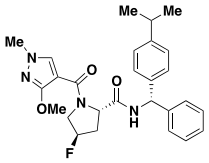
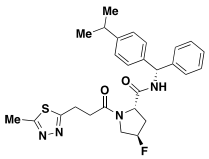
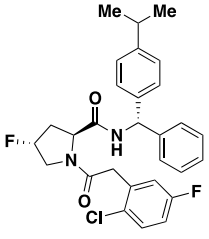
28		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(pirimidin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	460,2	461,2
29		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,2
30		(2S,4R)-4-fluoro-1-(4-metilpirimidin-5-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	460,2	461,1
31		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,2
32		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropirazin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,2	477,0
33		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,1

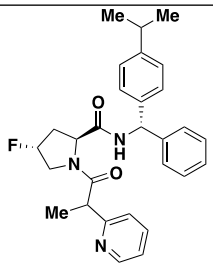
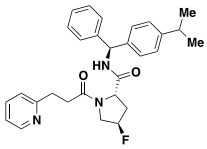
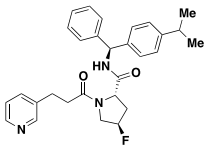
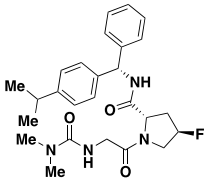
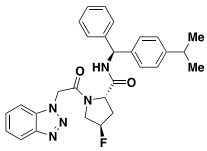
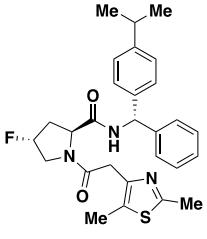
34		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,3
35		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,2
36		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	477,2	478,3
37		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	459,2	460,3
38		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	459,2	460,3
39		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	459,2	460,3

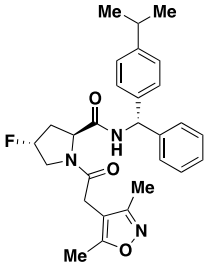
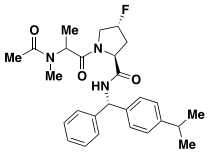
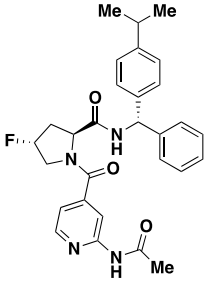
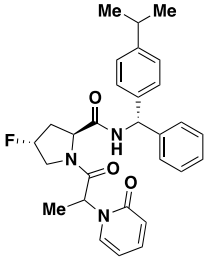
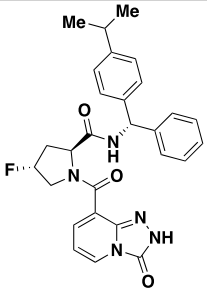
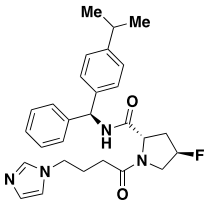
40		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,4
41		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,3
42		(2S,4R)-1-(2-etil-1,3-oxazol-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,3
43		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
44		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1H-imidazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
45		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-5-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,2

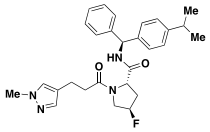
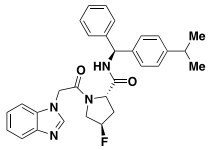
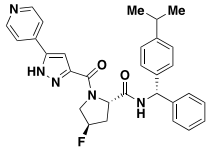
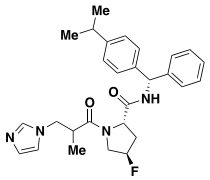
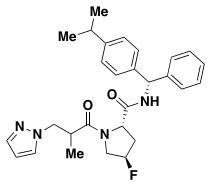
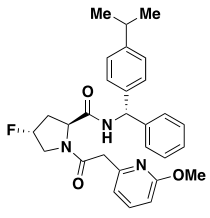
46		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
47		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,2
48		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-3-iloxi)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	475,2	476,3
49		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
50		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
51		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	475,2	476,3

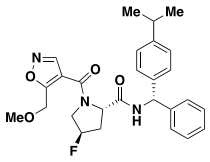
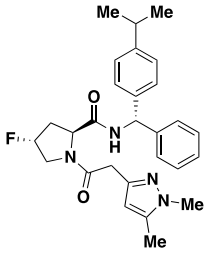
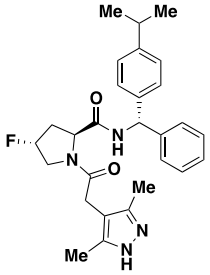
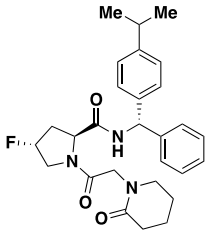
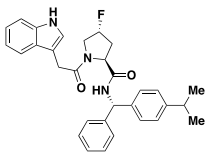
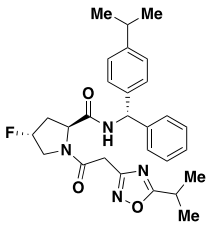
52		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,3
53		(2S,4R)-1-(1-etil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
54		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
55		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
56		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,3
57		(2S,4R)-4-fluoro-1-[(2S)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,3

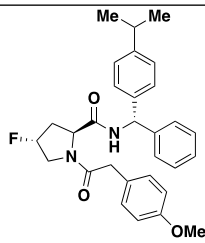
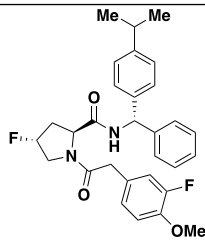
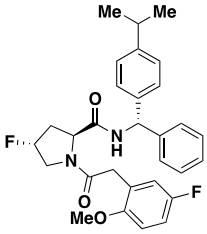
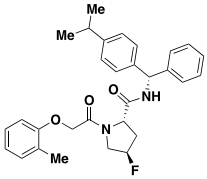
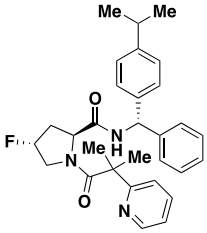
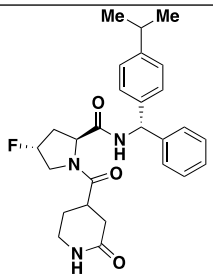
58		(2S,4R)-4-fluoro-1-(6-oxopiperidin-3-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,2
59		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(pirazin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	474,2	475,2
60		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(pirimidin-5-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	474,2	475,2
61		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,3
62		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	494,2	495,2
63		(2S,4R)-1-[2-(2-cloro-5-fluorofenil)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	510,2	511,3

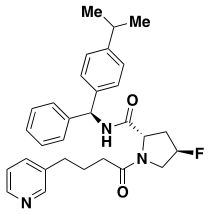
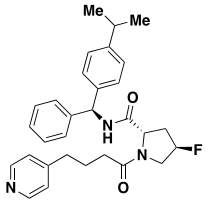
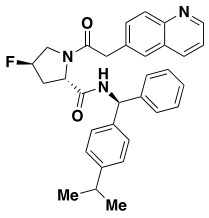
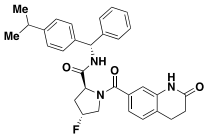
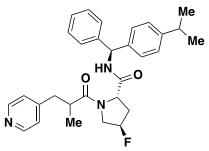
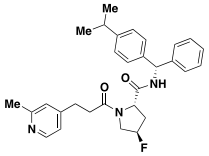
64		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	473,2	474,3
65		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	473,2	474,3
66		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(piridin-3-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	473,2	474,3
67		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	468,3	469,3
68		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,3
69		(2S,4R)-1-[2-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,2	494,3

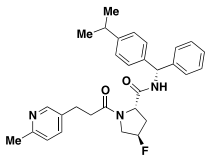
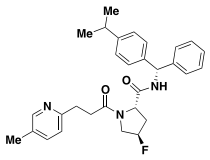
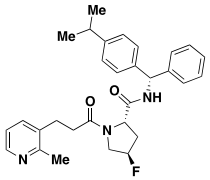
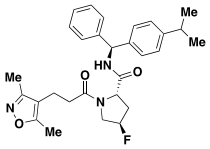
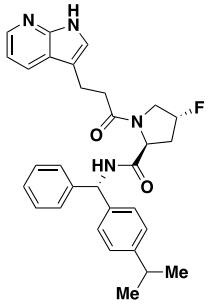
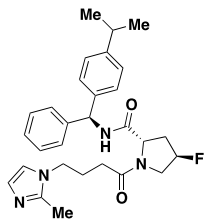
70		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	477,2	478,3
71		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(N-metilacetamido)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	467,3	468,3
72		(2S,4R)-1-(2-acetamidopiridin-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	502,2	503,3
73		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	489,2	490,3
74		(2S,4R)-4-fluoro-1-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	501,2	502,2
75		(2S,4R)-4-fluoro-1-[4-(1H-imidazol-1-il)butanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,3	477,4

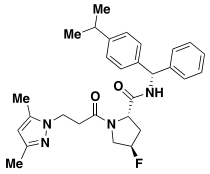
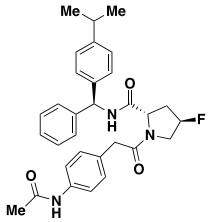
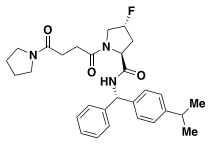
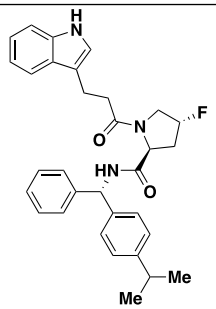
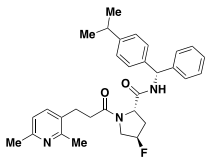
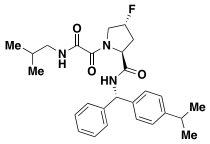
76		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,3	477,3
77		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	498,2	499,3
78		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida	511,2	512,3
79		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilpropanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,3	477,3
80		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,3	477,3
81		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(6-metoxipiridin-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	489,2	490,3

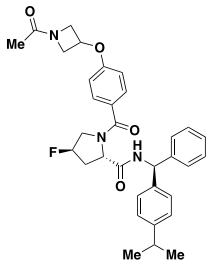
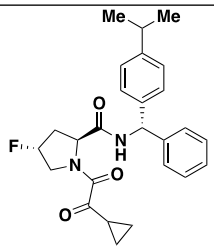
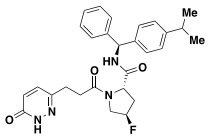
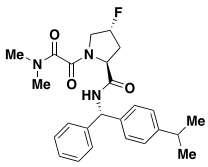
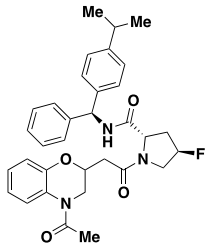
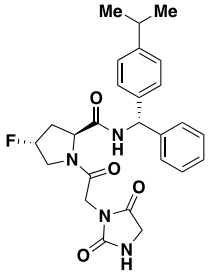
82		(2S,4R)-4-fluoro-1-[5-(metoximetil)-1,2-oxazol-4-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,2
83		(2S,4R)-1-[2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,3	477,3
84		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,3	477,3
85		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxopiperidin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	479,3	480,3
86		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1H-indol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	497,2	498,3
87		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-{2-[5-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	492,3	493,3

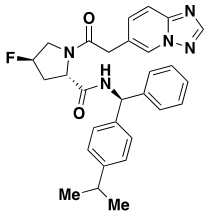
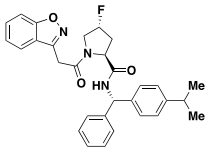
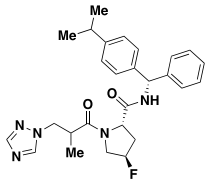
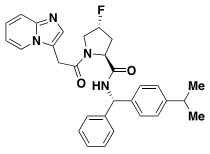
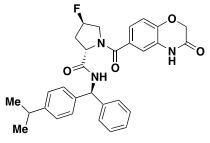
88		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	488,2	489,3
89		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	506,2	507,3
90		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	506,2	507,3
91		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metilfenoxi)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	488,2	489,3
92		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-2-(piridin-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3
93		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-oxopiperidin-4-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,1

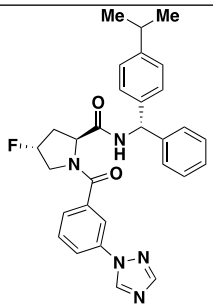
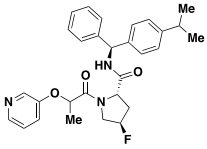
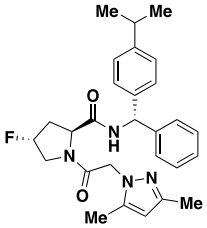
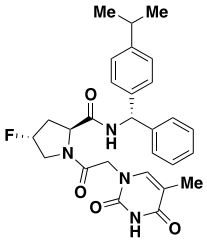
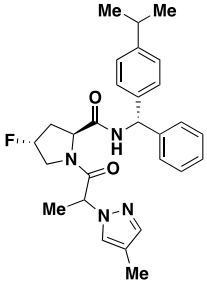
94		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[4-(piridin-3-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3
95		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[4-(piridin-4-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3
96		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(quinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	509,2	510,3
97		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	513,2	514,3
98		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-3-(piridin-4-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3
99		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(2-metilpiridin-4-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3

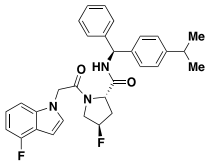
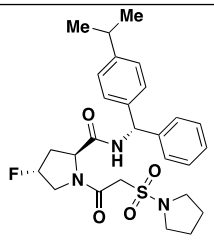
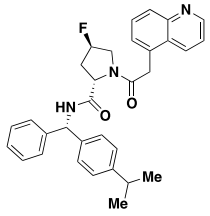
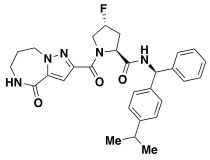
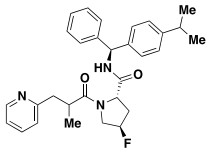
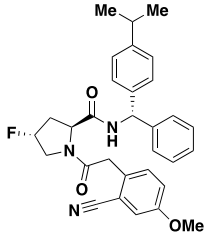
100		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(6-metilpiridin-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3
101		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(5-metilpiridin-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3
102		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(2-metilpiridin-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3
103		(2S,4R)-1-[3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	491,3	492,3
104		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-(3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida	512,3	513,3
105		(2S,4R)-4-fluoro-1-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)butanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	490,3	491,3

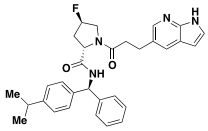
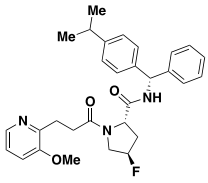
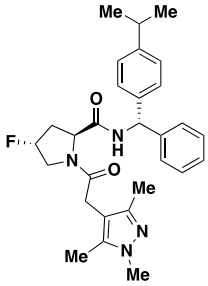
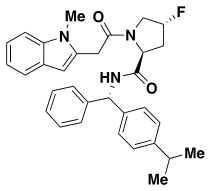
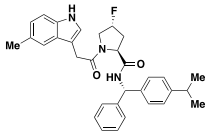
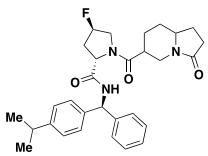
106		(2S,4R)-1-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	490,3	491,3
107		(2S,4R)-1-[2-(4-acetamidofenil)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	515,3	516,3
108		(2S,4R)-4-fluoro-1-[4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,3	494,3
109		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(1H-indol-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	511,3	512,3
110		(2S,4R)-1-[3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	501,3	502,3
111		(2S,4R)-4-fluoro-1-{[(2-metilpropil)carbamoil]carbonil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	467,3	468,3

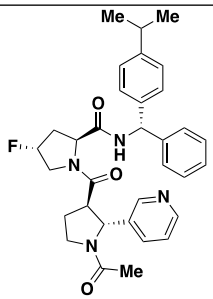
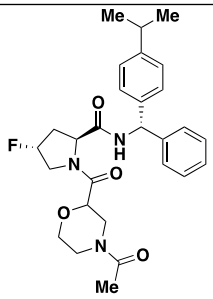
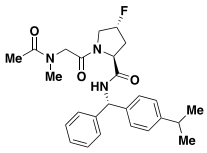
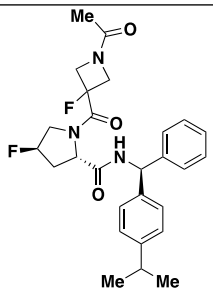
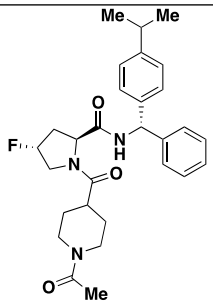
112		(2S,4R)-1-{4-[(1-acetilazetidin-3-il)oxi]benzoil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	557,3	558,3
113		(2S,4R)-1-(2-ciclopropil-2-oxoacetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	436,2	437,3
114		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	490,2	491,2
115		(2S,4R)-1-[(dimetilcarbamoil)carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	439,2	440,2
116		(2S,4R)-1-[2-(4-acetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	557,3	558,3
117		(2S,4R)-1-[2-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,1

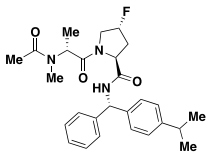
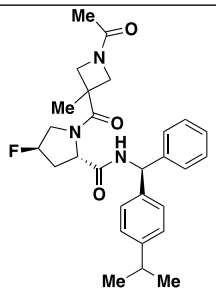
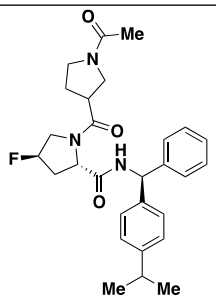
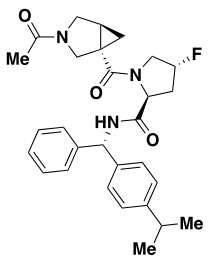
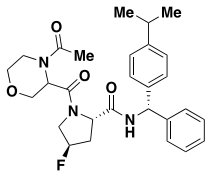
118		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,3
119		(2S,4R)-1-[2-(1,2-benzoxazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,3
120		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	477,3	478,1
121		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	498,2	499,3
122		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,3

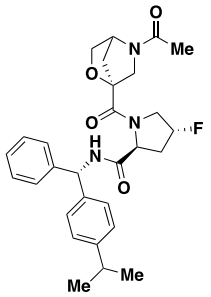
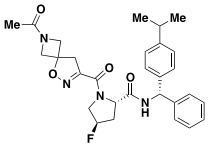
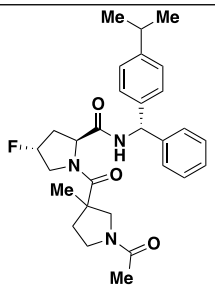
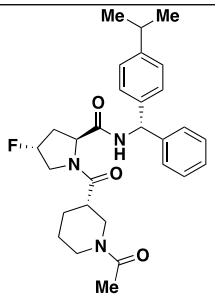
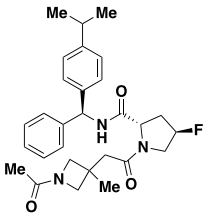
123		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoil]pirrolidin-2-carboxamida	511,2	512,3
124		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piridin-3-iloxi)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	489,2	490,3
125		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,3	477,4
126		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	506,2	507,3
127		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	476,3	477,4

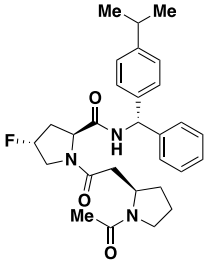
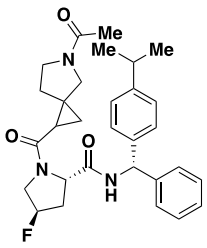
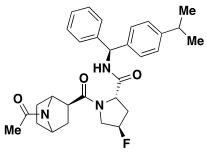
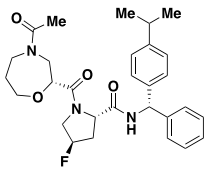
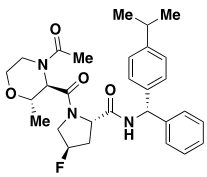
128		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-fluoro-1H-indol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,3
129		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(pirrolidin-1-sulfonil)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,3
130		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	509,2	510,3
131		(2S,4R)-4-fluoro-1-{4-oxo-4H,5H,6H,7H,8H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carbonil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	517,2	518,2
132		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-3-(piridin-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	487,3	488,3
133		(2S,4R)-1-[2-(2-ciano-4-metoxifenil)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	513,2	514,3

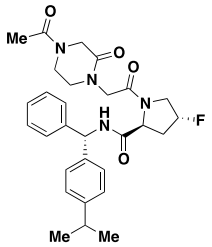
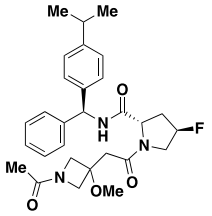
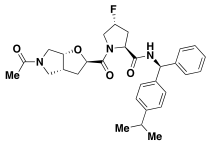
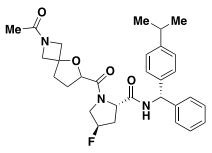
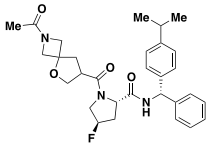
134		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-(3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida	512,3	513,3
135		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(3-metoxipiridin-2-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	503,3	504,3
136		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	490,3	491,3
137		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	511,3	512,3
138		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	511,3	512,3
139		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-oxo-octahidroindolizin-6-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	505,3	506,3

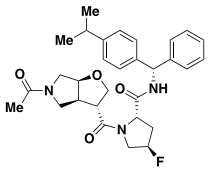
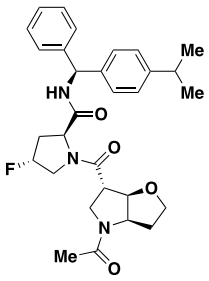
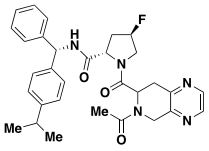
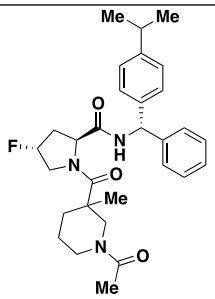
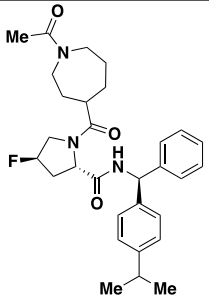
140		(2S,4R)-1-[(2R,3R)-1-acetil-2-(piridin-3-il)pirrolidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	556,3	557,2
141		(2S,4R)-1-(4-acetilmorfolin-2-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	495,3	496,3
142		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(N-metilacetamido)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	453,2	454,3
143		(2S,4R)-1-(1-acetil-3-fluoroazetidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	483,2	484,3
144		(2S,4R)-1-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,3	494,2

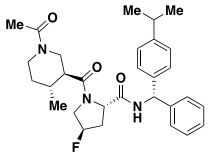
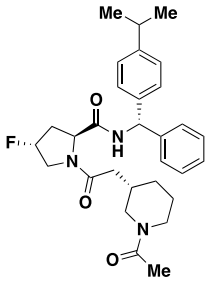
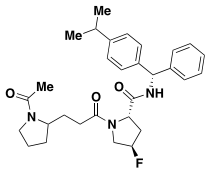
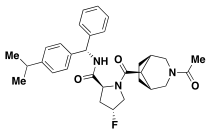
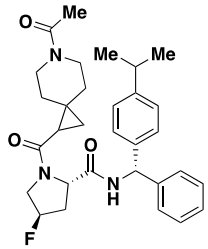
145		(2S,4R)-4-fluoro-1-[(2R)-2-(N-metilacetamido)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	467,3	468,3
146		(2S,4R)-1-(1-acetil-3-metilazetidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	479,3	480,3
147		(2S,4R)-1-(1-acetilpirrolidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	479,3	480,2
148		(2S,4R)-1-[(1S,5S)-3-acetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	491,3	492,3
149		(2S,4R)-1-(4-acetilmorfolin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	495,3	496,3

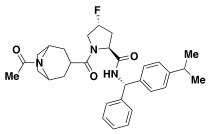
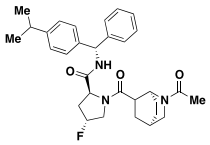
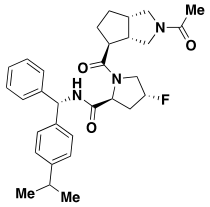
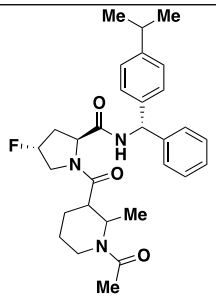
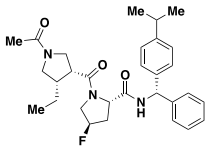
150		(2S,4R)-1-[(1S)-5-acetil-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-1-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,3
151		(2S,4R)-1-{2-acetil-5-oxa-2,6-diazaspiro[3,4]oct-6-en-7-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	520,2	521,3
152		(2S,4R)-1-(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,3	494,3
153		(2S,4R)-1-[(3S)-1-acetilpiperidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,3	494,3
154		(2S,4R)-1-[2-(1-acetil-3-metilazetidin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,3	494,1

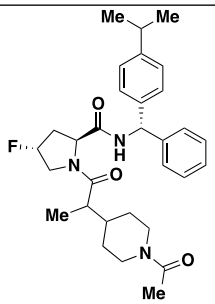
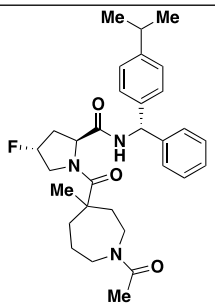
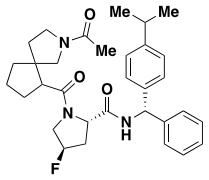
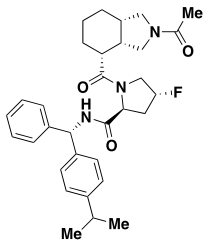
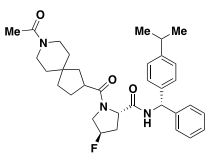
155		(2S,4R)-1-{2-[(2R)-1-acetilpirrolidin-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,3	494,3
156		(2S,4R)-1-{5-acetil-5-azaspiro[2,4]heptan-1-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	505,3	506,2
157		(2S,4R)-1-[(2S)-7-acetil-7-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	505,3	506,3
158		(2S,4R)-1-[(2R)-4-acetil-1,4-oxazepan-2-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	509,3	510,2
159		(2S,4R)-1-[(2S,3R)-4-acetil-2-metilmorfolin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	509,3	510,3

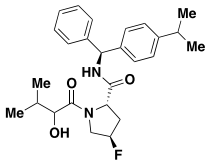
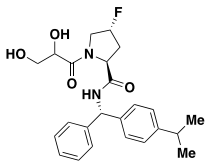
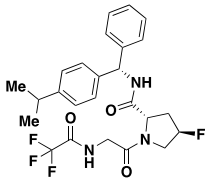
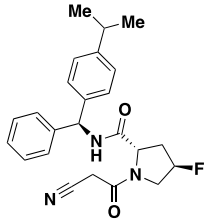
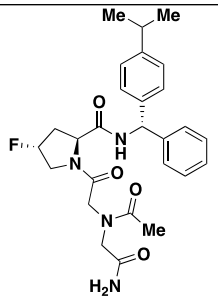
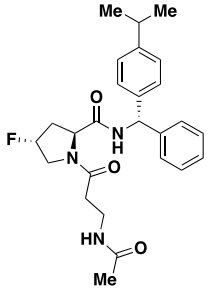
160		(2S,4R)-1-[2-(4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	522,3	523,3
161		(2S,4R)-1-[2-(1-acetil-3-metoxiazetidin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	509,3	510,3
162		(2S,4R)-1-[(2R,3aR,6aR)-5-acetil-hexahidro-2H-furo[2,3-c]pirrol-2-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,2
163		(2S,4R)-1-{2-acetil-5-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-6-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,2
164		(2S,4R)-1-{2-acetil-5-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-7-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,2

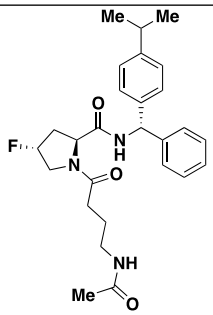
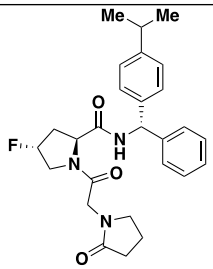
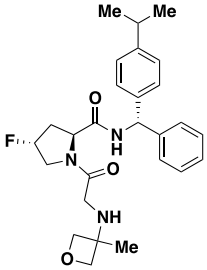
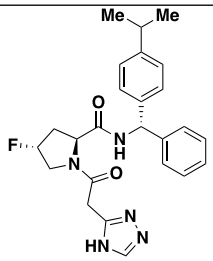
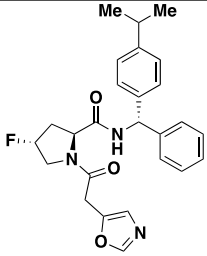
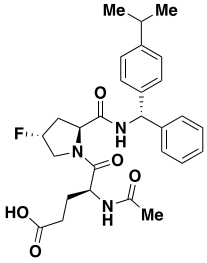
165		(2S,4R)-1-[(3R,3aS,6aS)-5-acetil-hexahidro-2H-furo[2,3-c]pirrol-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,3
166		(2S,4R)-1-[(3aR,6S,6aR)-4-acetil-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-6-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,3
167		(2S,4R)-1-{6-acetil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-b]pirazin-7-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	543,3	544,2
168		(2S,4R)-1-(1-acetil-3-metilpiperidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,3
169		(2S,4R)-1-(1-acetilazepan-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,2

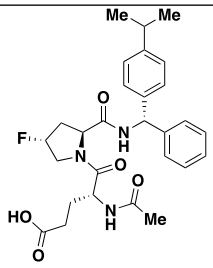
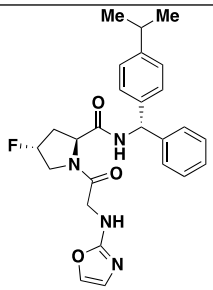
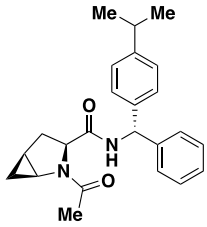
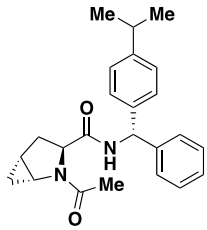
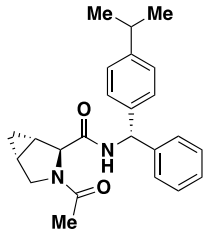
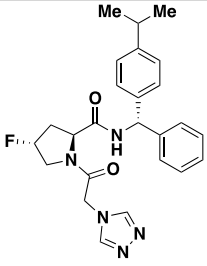
170		(2S,4R)-1-[(3S,4R)-1-acetil-4-metilpiperidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,3
171		(2S,4R)-1-{2-[(3S)-1-acetilpiperidin-3-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,2
172		(2S,4R)-1-[3-(1-acetilpirrolidin-2-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,3
173		(2S,4R)-1-[(1R,5S,8S)-3-acetil-3-azabiciclo[3,2,1]octan-8-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	519,3	520,3
174		(2S,4R)-1-{6-acetil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	519,3	520,2

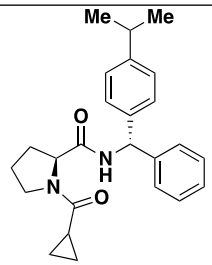
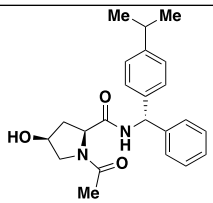
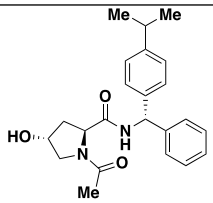
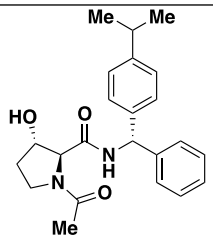
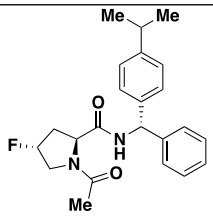
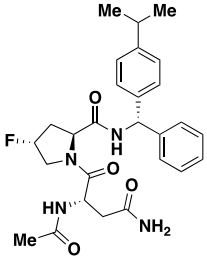
175		(2S,4R)-1-{8-acetil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	519,3	520,2
176		(2S,4R)-1-[(1S,4R)-2-acetil-2-azabiciclo[2,2,2]octan-6-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	519,3	520,3
177		(2S,4R)-1-[(3aS,4S,6aS)-2-acetil-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	519,3	520,3
178		(2S,4R)-1-(1-acetil-2-metilpiperidin-3-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,3
179		(2S,4R)-1-[(3R,4S)-1-acetil-4-etilpirrolidin-3-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,3

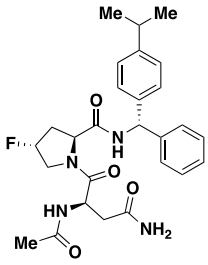
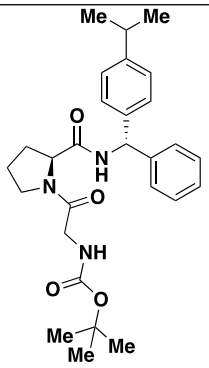
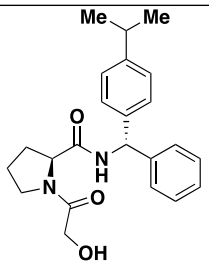
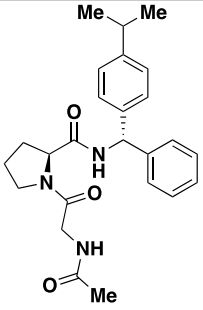
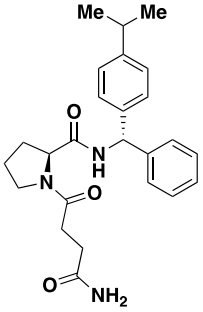
180		(2S,4R)-1-[2-(1-acetilpiperidin-4-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,3
181		(2S,4R)-1-(1-acetil-4-metilazepan-4-carbonil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,2
182		(2S,4R)-1-{2-acetil-2-azaspiro[4,4]nonan-6-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	533,3	534,3
183		(2S,4R)-1-[(3aS,4R,7aS)-2-acetil-octahidro-1H-isoindol-4-carbonil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	533,3	534,0
184		(2S,4R)-1-{8-acetil-8-azaspiro[4,5]decan-2-carbonil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	547,3	548,3

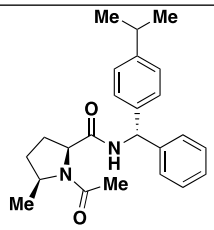
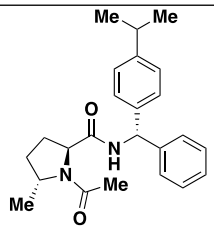
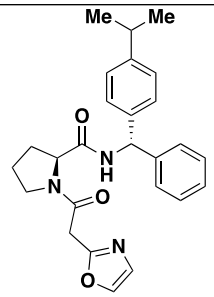
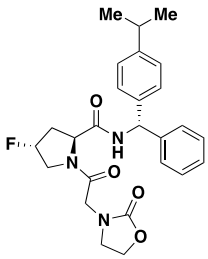
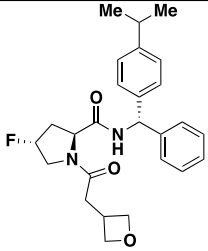
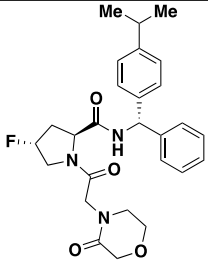
185		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	440,2	441,3
186		(2S,4R)-1-(2,3-dihidroxipropanoil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	428,2	429,3
187		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	493,2	494,1
188		(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	407,2	408,1
189		(2S,4R)-1-{2-[N-(carbamoilmetil)acetamido]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	497,1
190		(2S,4R)-1-(3-acetamidopropanoil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	453,2	454,1

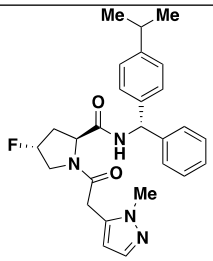
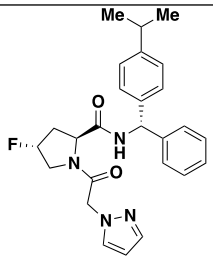
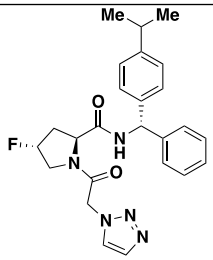
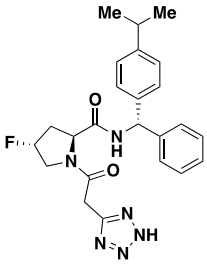
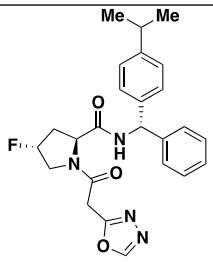
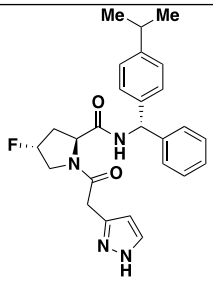
191		(2S,4R)-1-(4-acetamidobutanoil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	467,3	468,3
192		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,2
193		(2S,4R)-4-fluoro-1-{2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]acetil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	467,3	468,1
194		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	450,2
195		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	450,2
196		ácido (4S)-4-acetamido-5-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-5-oxopentanoico	511,2	512,3

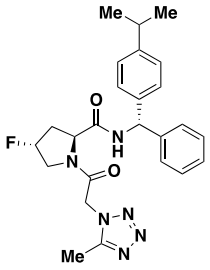
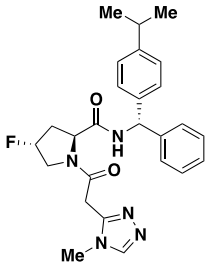
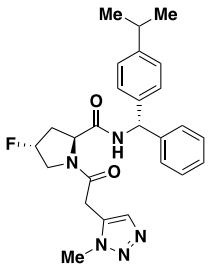
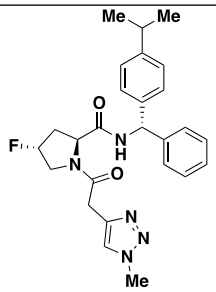
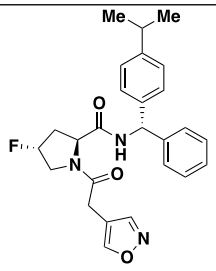
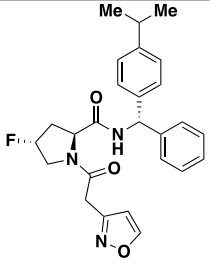
197		ácido (4R)-4-acetamido-5-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-5-oxopentanoico	511,2	512,3
198		(2S,4R)-4-fluoro-1-{2-[(1,3-oxazol-2-il)amino]acetil}-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,1
199		(1S,3S,5S)-2-acetil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida	376,2	377,1
200		(1R,3S,5R)-2-acetil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida	376,2	377,1
201		(1S,2S,5R)-3-acetil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida	376,2	377,1
202		(2RS,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	450,3

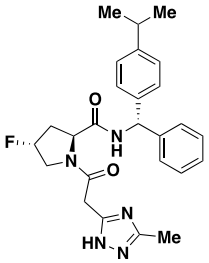
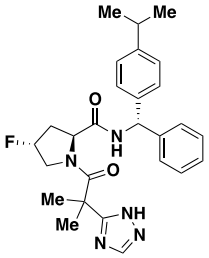
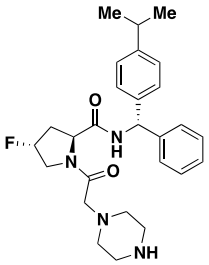
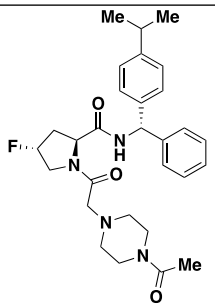
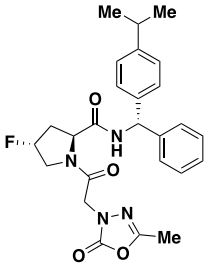
203		(2S)-1-ciclopropancarbonil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	390,2	391,3
204		(2S,4S)-1-acetil-4-hidroxi-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	380,2	381,2
205		(2S,4R)-1-acetil-4-hidroxi-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	380,2	381,3
206		(2S,3S)-1-acetil-3-hidroxi-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	380,2	381,1
207		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	382,2	422,2
208		(2S,4R)-1-[(2S)-3-carbamoil-2-acetamidopropanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	383,3

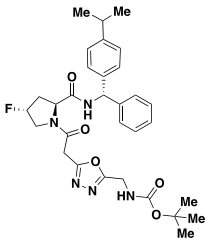
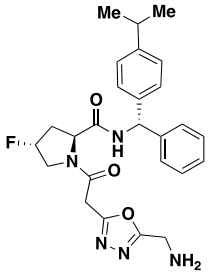
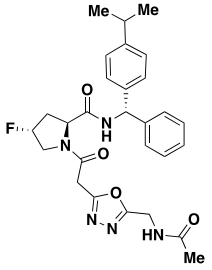
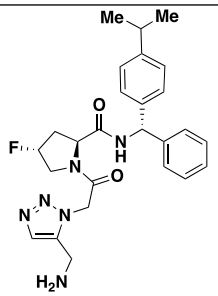
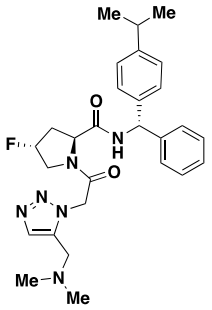
209		(2S,4R)-1-[(2R)-3-carbamoil-2-acetamidopropanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	497,1
210		*ter*-butil N-{2-oxo-2-[(2S)-2-{[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]etil}carbamato	479,3	497,2
211		(2S)-1-(2-hidroxiacetil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	380,2	381,2
212		(2S)-1-(2-acetamidoacetil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	421,2	422,2
213		(2S)-1-(3-carbamoilpropanoil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	421,2	422,3

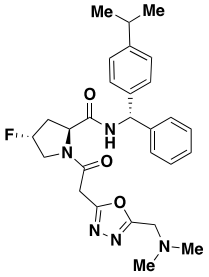
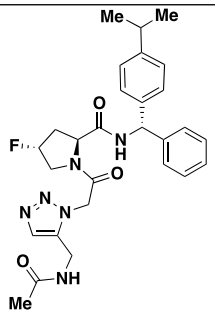
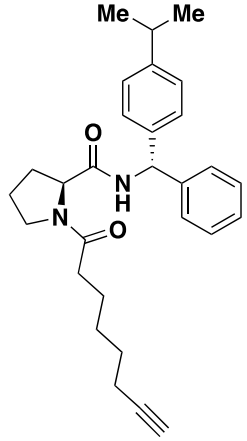
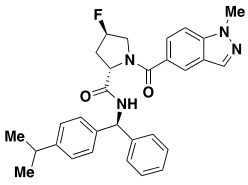
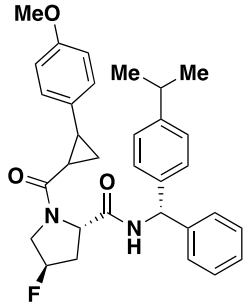
214		(2S,5S)-1-acetil-5-metil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	378,2	379,2
215		(2S,5R)-1-acetil-5-metil-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	378,2	379,2
216		(2S)-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	431,2	432,3
217		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	467,2	468,1
218		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(oxetan-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	438,2	439,3
219		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-oxomorfolin-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,2

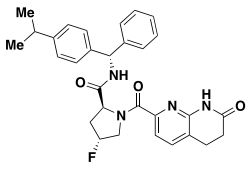
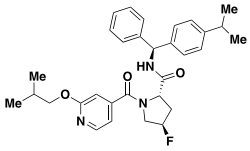
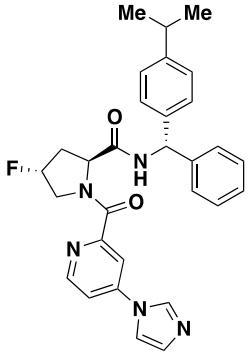
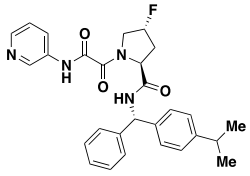
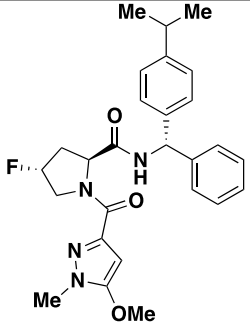
220		(2S,4RS)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,2
221		(2S,4RS)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	448,2	449,9
222		(2RS,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	450,1
223		(2RS,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	450,2	451,2
224		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	450,2	451,1
225		(2RS,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-pirazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	448,2	449,2

226		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,3
227		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,3
228		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,3
229		(2RS,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,2
230		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	450,3
231		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	450,3

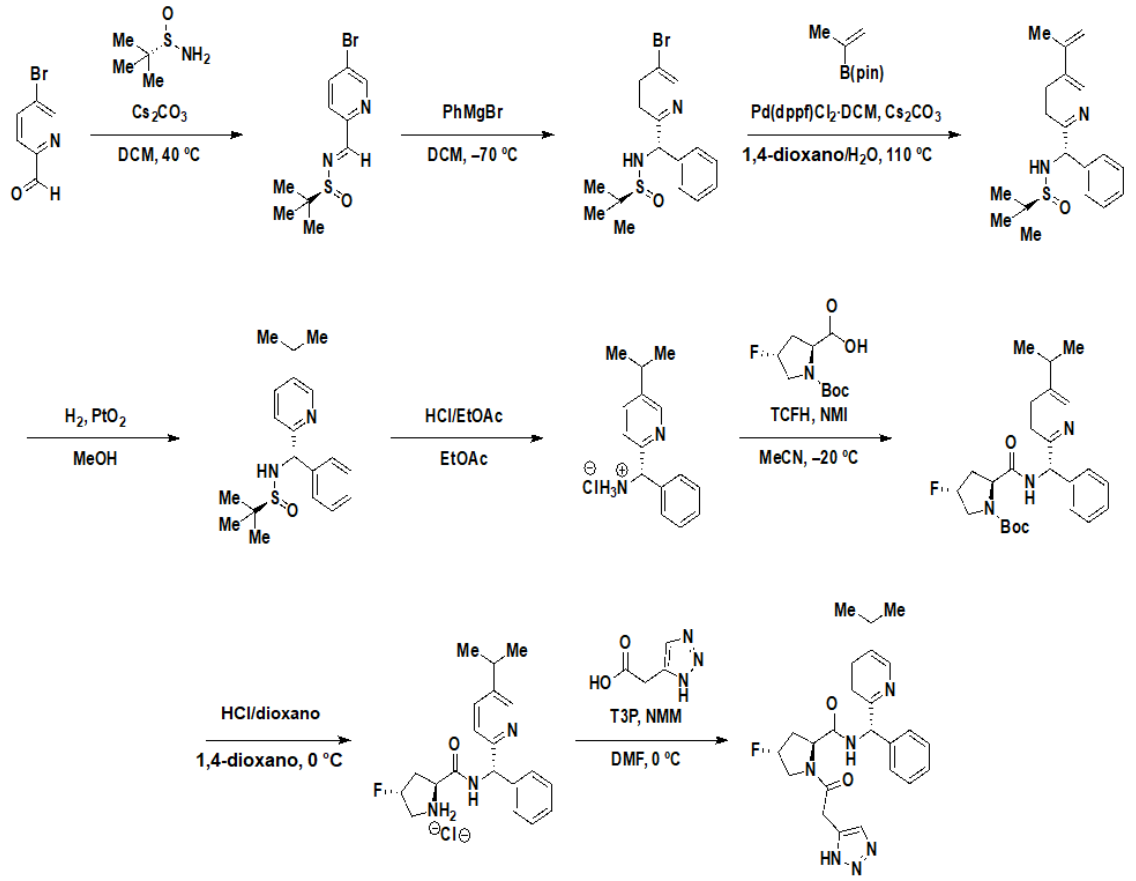
232		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,2
233		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	477,3	478,2
234		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(piperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	466,3	467,2
235		(2S,4R)-1-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	508,3	509,3
236		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,1

237		*ter*-butil N-[(5-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]carbamato	579,3	580,3
238		(2S,4R)-1-{2-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,2
239		(2S,4R)-1-{2-[5-(acetamidometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,2	522,2
240		(2S,4R)-1-{2-[5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,2
241		(2S,4R)-1-(2-{5-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	506,3	507,2

242		(2S,4R)-1-(2-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetil)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,3	508,2
243		(2S,4R)-1-{2-[5-(acetamidometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	520,3	521,2
701		(2S)-1-(oct-7-inoil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	444,3	445,5
702		(2S,4R)-4-fluoro-1-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	498,2	499,3
703		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metoxifenil)ciclopropancarbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	514,3	515,3

704		(2S,4R)-4-fluoro-1-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	514,2	515,3
705		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metilpropoxi)piridin-4-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	517,3	518,3
707		(2S,4R)-4-fluoro-1-[4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-carbonil]-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	511,2	512,3
708		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-{[(piridin-3-il)carbamoil]carbonil}pirrolidin-2-carboxamida	488,2	489,2
709		(2S,4R)-4-fluoro-1-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-N-[(S)-fenil[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,3

Ejemplo S-2: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 244)



[0599] Etapa a: A una solución de 5-bromopicolinaldehído (15 g, 80,6 mmol, 1 eq.) en DCM (150 mL) a 25 °C se agregaron (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (10,8 g, 88,7 mmol, 1,1 eq.) y Cs_2CO_3 (28,9 g, 88,7 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces antes de calentarla hasta 40 °C y agitarla 2 h en una atmósfera de N_2. Una vez enfriada hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*,*E*)-*N*-((5-bromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{13}BrN_2OS$: 289,0; encontrada 289,0.

[0600] Etapa b: Una solución de (*S*,*E*)-*N*-((5-bromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (20 g, 69,2 mmol, 1 eq.) en DCM (100 mL) se desgasificó con N_2 y se enfrió hasta -70 °C. A la solución enfriada se agregó por goteo PhMgBr (3 M en Et_2O, 27,7 mL, 1,2 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a -70 °C durante 2 h, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*)-*N*-((*S*)-(5-bromopiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{16}H_{19}BrN_2OS$: 367,0; encontrada 367,0.

[0601] Etapa c: A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-(5-bromopiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (23 g, 62,6 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (150 mL) y agua (40 mL) a 25 °C, se le agregaron 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15,8 g, 93,9 mmol, 1,5 eq.), Cs_2CO_3 (40,8 g, 125 mmol, 2 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (5,11 g, 6,26 mmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 8 h. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se agregó agua (150 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*)-2-metil-*N*-((*S*)-fenil(5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)propan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{19}H_{24}N_2OS$: 329,2; encontrada 329,2.

[0602] Etapa d: A una solución de (*S*)-2-metil-*N*-((*S*)-fenil(5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)propan-2-sulfinamida (11,5 g, 35 mmol, 1eq) en MeOH (80 mL) a 25 °C, se le agregó PtO_2 (795 mg, 3,50 mmol, 0,1 eq.). El sistema se desgasificó y se cargó con hidrógeno tres veces, y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 (15 psi) a 25 °C durante 2 h. La mezcla luego se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtro se lavó con MeOH (2 x 30 mL). El filtrado luego se concentró a presión reducida para obtener (*S*)-*N*-((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{19}H_{26}N_2OS$: 331,2; encontrada 331,2.

[0603] Etapa e: A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (12,0 g, 36,3 mmol, 1 eq.) en EtOAc (20 mL) a 25 °C, se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 109 mL, 436 mmol, 12,0 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h antes de filtrarla. La torta de filtro luego se lavó con éter de petróleo, y el sólido recolectado se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de (*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metanamina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{15}H_{18}N_2$: 227,2; encontrada 227,2.

[0604] Etapa f: A una solución de clorhidrato de (*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metanamina (5,00 g, 19,0 mmol, 1 eq, sal de HCl) en MeCN (70 mL) a -20 °C en una atmósfera de N_2, se le agregaron 1-metil-1*H*-imidazol (NMI, 4,69 g, 57,1 mmol,

3 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (4,9 g, 20,1 mmol, 1,1 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A esta mezcla se le agregó hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 5,87 g, 20,9 mmol, 1,1 eq.) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a -20 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (30 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{25}H_{32}FN_3O_3$: 442,2; encontrada 442,3.

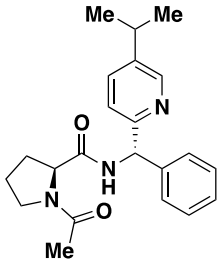
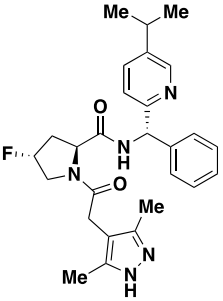
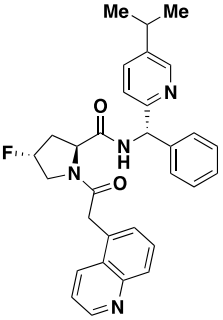
[0605] Etapa g: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (3,9 g, 8,8 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 50 mL), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a baja temperatura y presión reducida. El sólido resultante se lavó con MTBE (3 x 10 mL), se recolectó mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener cloruro de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-io. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{24}FN_3O$: 342,2; encontrada 342,2.

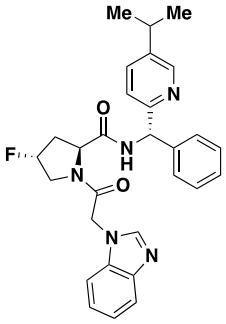
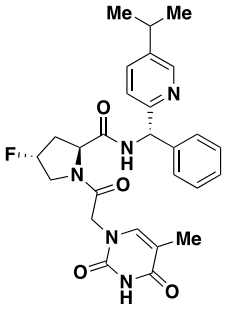
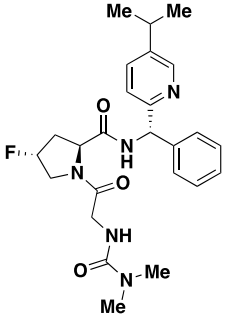
[0606] Etapa h: A una solución de cloruro de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-io (2,50 g, 6,62 mmol, 1 eq., HCl), 4-metilmorfolina (NMM, 2,01 g, 19,9 mmol, 3 eq.) y ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético (Intermediario A-1, 1,26 g, 9,92 mmol, 1,5 eq.) en DMF (30 mL) a 0 °C, se le agregó T3P (50% en acetato de etilo, 8,42 g, 13,3 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante luego se agitó a 0 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (60 mL) a 0 °C, y la mezcla bifásica se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 2,4:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 15,17 – 14,54 (m, 1H), 9,32* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,43* (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,40 – 7,15 (m, 6H), 6,14* (d,

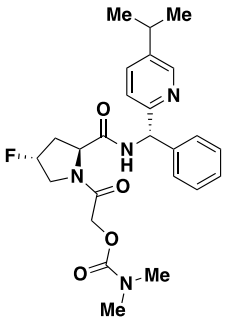
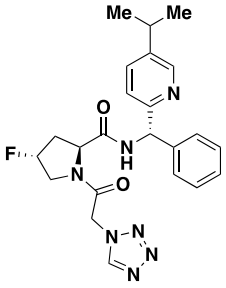
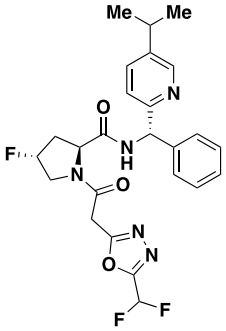
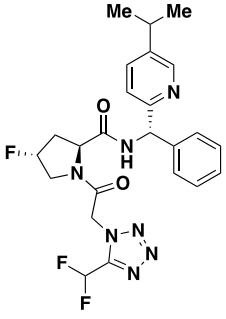
J = 7,9 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,50 – 5,21 (m, 1H), 4,99 – 4,88* (m, 1H), 4,64 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,14 – 3,63 (m, 3H), 3,55 – 3,36* (m, 1H), 2,99 – 2,83 (m, 1H), 2,76 – 2,59* (m, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,27 – 1,90 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 7,0, 1,3 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{24}H_{27}FN_6O_2$: 451,2; encontrada 451,3.

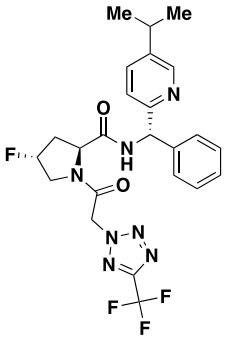
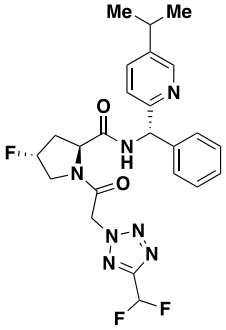
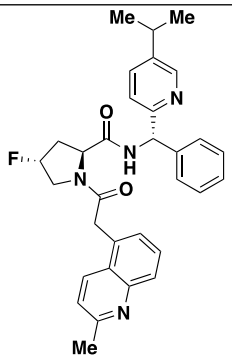
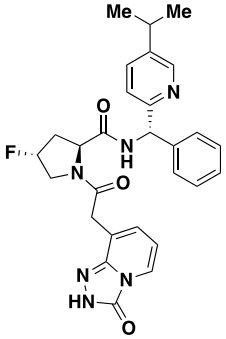
[0607] Los siguientes compuestos en la Tabla T-2 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 244, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

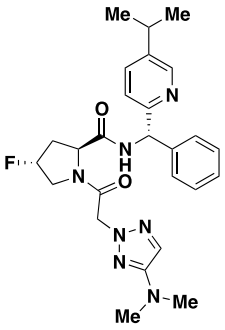
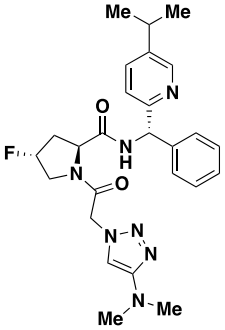
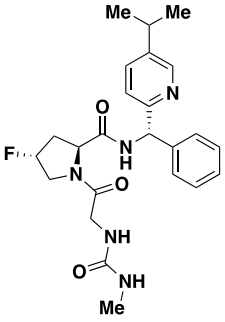
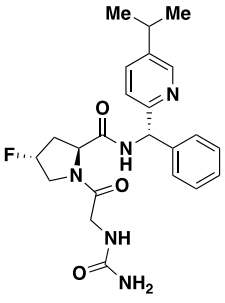
Tabla T-2

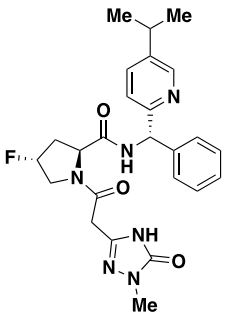
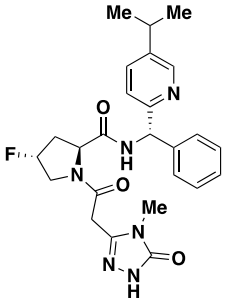
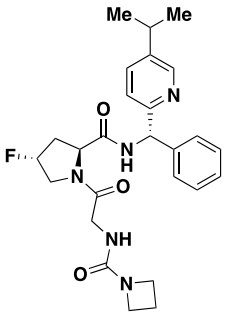
N.° de compuesto	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
245		(2S)-1-acetil-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	365,2	366,3
246		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	477,3	478,1
247		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	510,2	511,2

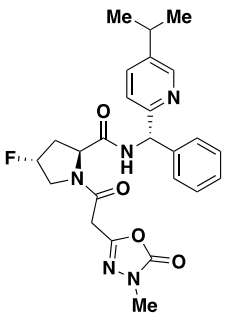
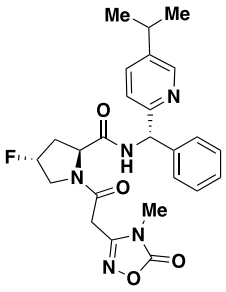
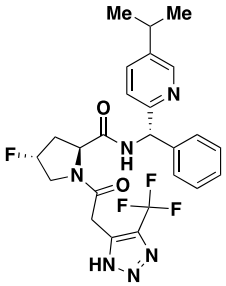
248		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,1
249		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	507,2	508,2
250		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	469,2	470,3

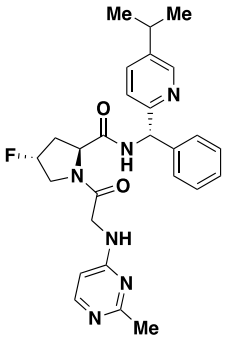
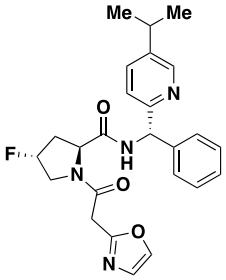
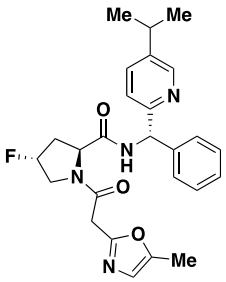
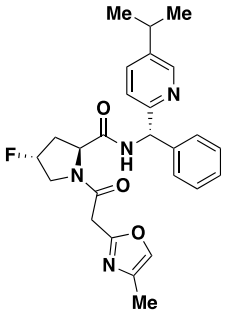
251		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil N,N-dimetilcarbamato	470,2	471,1
252		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	451,2	452,2
253		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	501,2	502,1
254		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	501,2	502,3

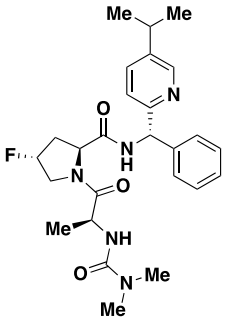
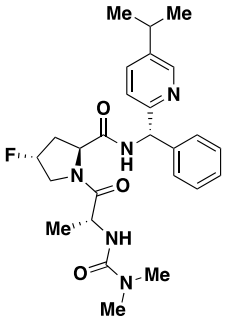
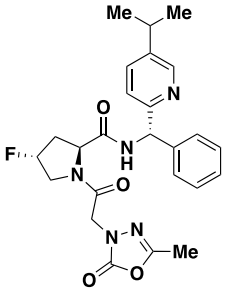
255		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-{2-[5-(trifluorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	519,2	520,2
256		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	501,2	502,2
257		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	524,3	525,3
258		(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,3

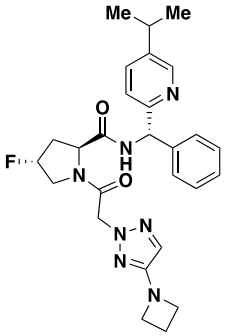
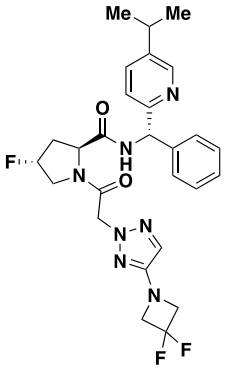
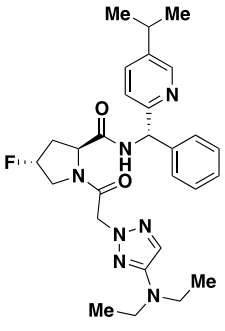
259		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,3	494,3
260		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	493,3	494,2
261		(2S,4R)-4-fluoro-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	455,2	456,2
262		(2S,4R)-1-[2-(carbamoilamino)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	441,2	442,1

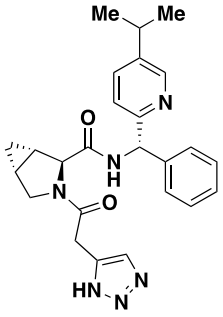
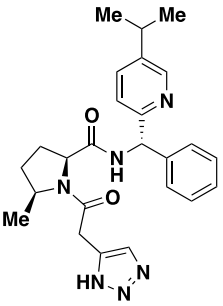
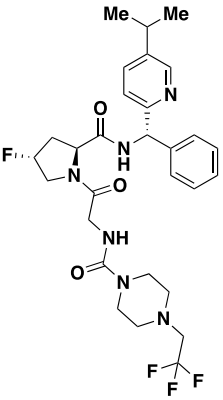
263		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,3
264		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,2
265		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,2

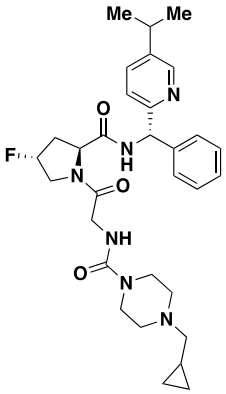
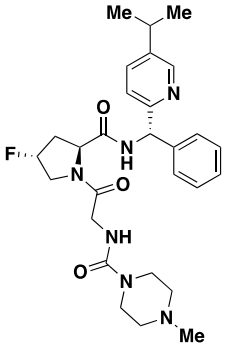
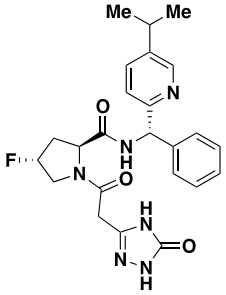
266		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,3
267		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,3
268		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	518,2	519,3

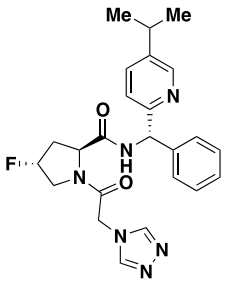
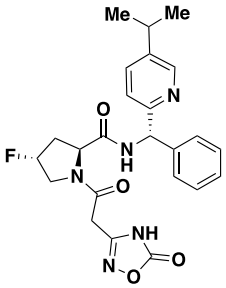
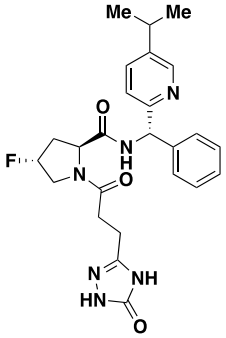
269		(2S,4R)-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	490,2	491,2
270		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	450,2	451,3
271		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,2
272		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,2

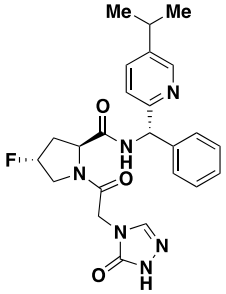
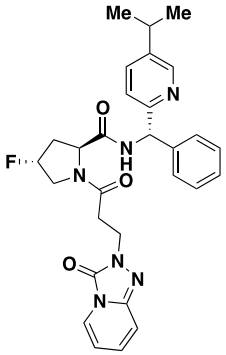
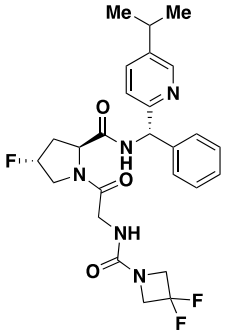
273		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	483,3	484,3
274		(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	483,3	484,3
275		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,3

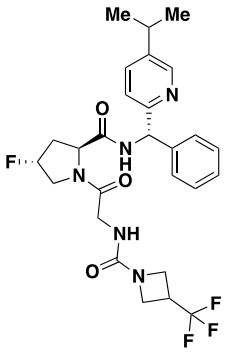
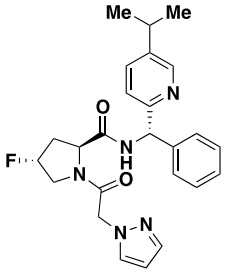
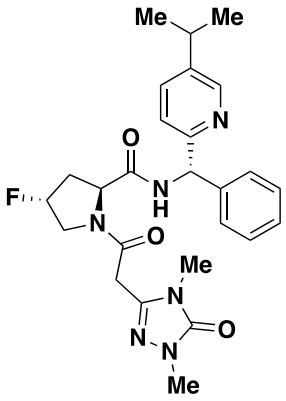
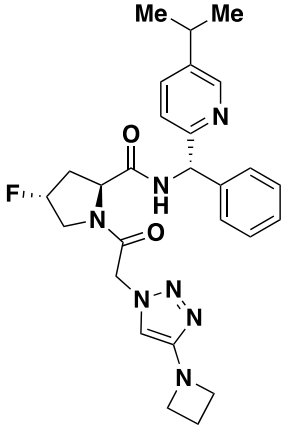
276		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	505,3	506,3
277		(2S,4R)-1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	541,2	542,3
278		(2S,4R)-1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,5

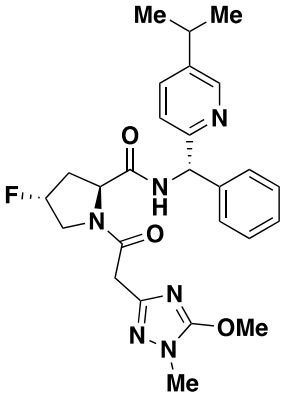
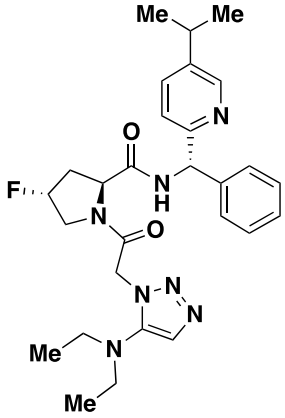
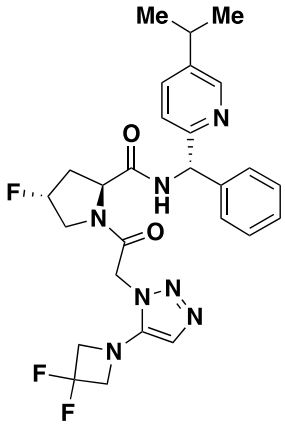
279		(1S,2S,5R)-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida	444,2	445,4
280		(2S,5S)-5-metil-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	446,2	447,3
281		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida	592,3	593,2

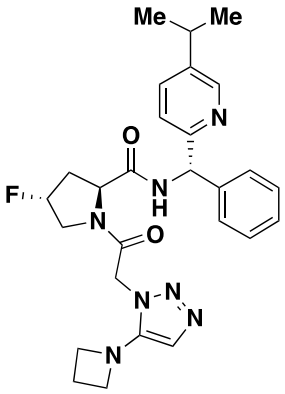
282		4-(ciclopropilmetil)-N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-carboxamida	564,3	565,5
283		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metilpiperazin-1-carboxamida	524,3	525,3
284		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,0

285		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	450,2	451,3
286		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	467,2	468,2
287		(2S,4R)-4-fluoro-1-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,0

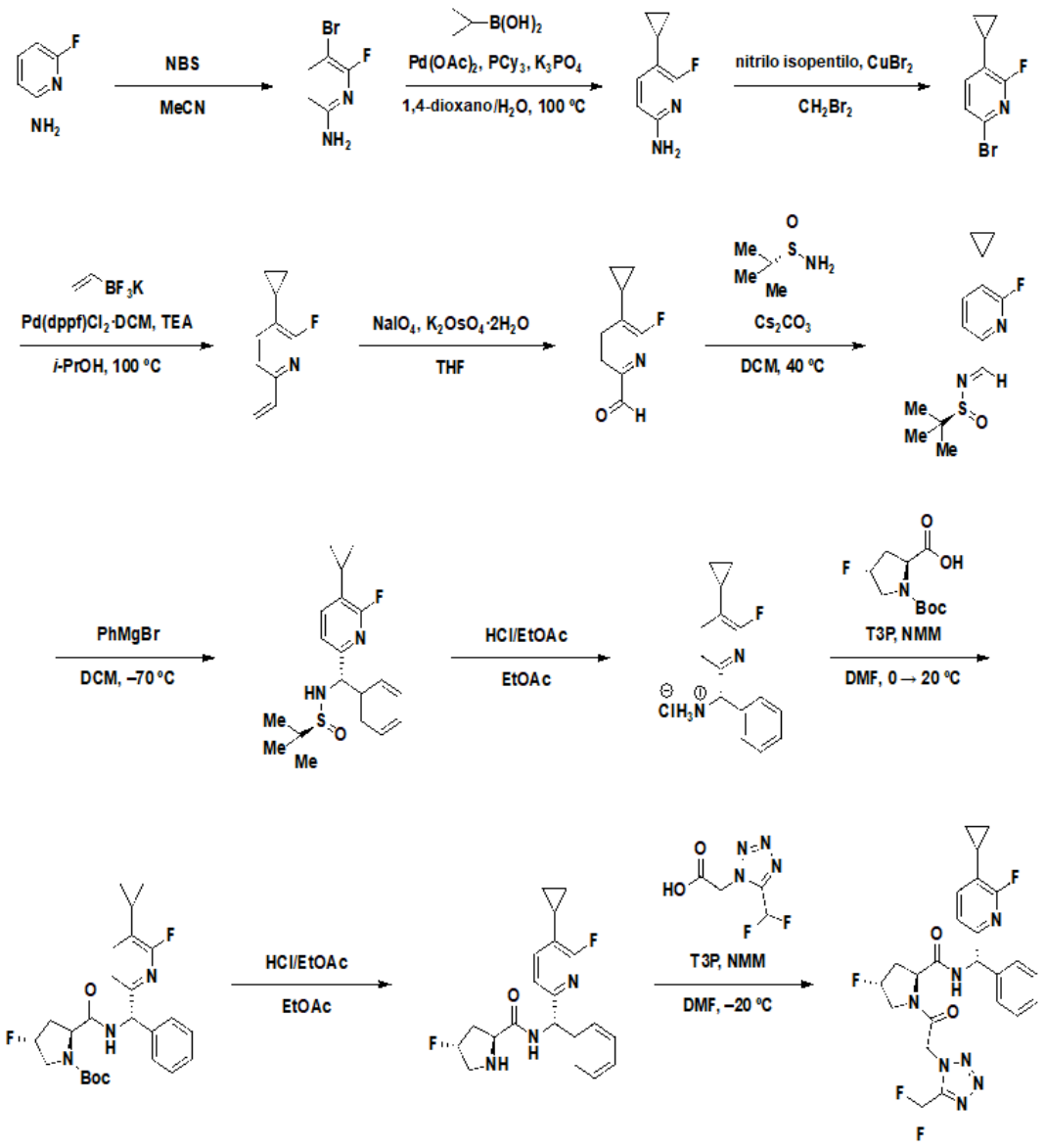
288		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,2
289		(2S,4R)-4-fluoro-1-(3-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il}propanoil)-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	530,2	531,2
290		(2S,4R)-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	517,2	517,2

291		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-(2-{[3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]amino}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	549,2	549,2
292		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	449,2	449,2
710		(2S,4R)-1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	494,2	495,3
711		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	505,3	506,3

712		(2S,4R)-4-fluoro-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	494,2	495,3
713		(2S,4R)-1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	521,3	522,3
714		(2S,4R)-1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	541,2	542,3

715		(2S,4R)-1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-fenil[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida	505,2	506,3

Ejemplo S-3: Síntesis de (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-1-(2-(5-(difluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
(Compuesto 293)



[0608] Etapa a: En cuatro reacciones paralelas, 6-fluoropiridin-2-amina (125 g, 1,11 mol, 1 eq.) en MeCN (1,2 L) a 0 °C en N_2 se trató con NBS (209 g, 1,17 mmol, 1,05 eq.) en MeCN (1,2 L). Las mezclas de reacción se agitaron a 20 °C durante 2 h. Las cuatro reacciones paralelas se combinaron, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-bromo-6-fluoropiridin-2-amina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_5H_4BrFN_2$: 190,9; encontrada 191,0.

[0609] Etapa b: A una mezcla de 5-bromo-6-fluoropiridin-2-amina (200 g, 1,04 mol, 1 eq.) y ácido ciclopropilborónico (226 g, 2,63 mol, 2,5 eq.) en 1,4-dioxano (2 L) y H_2O (200 mL) en N_2, se le agregaron K_3PO_4 (666 g, 3,14 mol, 3 eq.), PCy_3 (58,6 g, 209 mmol, 0,2 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (11,7g, 52,3 mmol, 0,05 eq.). El sistema luego se

desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado resultante se diluyó con H_2O (2 L) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-amina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_8H_9FN_2$: 153,1; encontrada 153,0.

[0610] Etapa c: A una mezcla de 5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-amina (120 g, 788 mmol, 1 eq.) en dibromometano (564 mL) en N_2, se le agregó nitrito de isopentilo (110 g, 946 mmol, 127 mL, 1,2 eq.). A la mezcla resultante se le agregó $CuBr_2$ (211 g, 946 mmol, 44,3 mL, 1,2 eq.) a lo largo de 0,5 h. La mezcla final luego se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces antes de agitarla a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el filtrado se diluyó con H_2O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-bromo-3-ciclopropil-2-fluoropiridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_8H_7BrFN: 216,0; encontrada 216,1.

[0611] Etapa d: A una mezcla de 6-bromo-3-ciclopropil-2-fluoropiridina (90 g, 416 mmol, 1 eq.) y trifluoro(vinil)-λ4-borano, sal de potasio (83,7 g, 624 mmol, 1,5 eq.) en *i*-PrOH (900 mL) a 20 °C en N_2 , se le agregaron TEA (126 g, 1,25 mol, 3 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (17 g, 20,8 mmol, 0,05 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-ciclopropil-2-fluoro-6-vinilpiridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{10}FN$: 164,1; encontrada 164,1.

[0612] Etapa e: A una mezcla de 3-ciclopropil-2-fluoro-6-vinilpiridina (47 g, 288 mmol, 1 eq.) en THF (800 mL) y H_2O (160 mL) a 20 °C en N_2, se le agregaron $NaIO_4$ (246 g, 1,15 mol, 4 eq.) y K_2OsO_4•$2H_2O$ (2,12 g, 5,76 mmol, 0,02 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces antes de agitarla durante

2 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el filtrado se diluyó con H_2O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-ciclopropil-6-fluoropicolinaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_9H_8FNO: 166,1; encontrada 166,2.

[0613] Etapa f: A una mezcla de 5-ciclopropil-6-fluoropicolinaldehído (38 g, 230 mmol, 1 eq.) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (30,6 g, 253 mmol, 1,1 eq.) en DCM (200 mL) a 20 °C en N_2, se le agregó Cs_2CO_3 (82,4 g, 253 mmol, 1,1 eq.). El sistema luego se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante luego se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 12 h. La solución de reacción luego se diluyó con H_2O (300 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*,*E*)-*N*-((5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{13}H_{17}FN_2OS$: 269,1; encontrada 269,2.

[0614] Etapa g: A una solución de (*S*,*E*)-*N*-((5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (58 g, 216 mmol, 1 eq.) en DCM seco (600 mL) a -70 °C en nitrógeno, se le agregó por goteo PhMgBr (3 M en Et_2O, 93,6 mL, 281 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a -70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con una solución de NH_4Cl acuoso saturado (500 mL), se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{19}H_{23}FN_2OS$: 347,2; encontrada 347,3.

[0615] Etapa h: A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (74 g, 213 mmol, 1 eq.) en EtOAc (100 mL) a 0 °C en N_2, se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 740 mL, 2940 mmol, 13,8 eq.). La mezcla resultante luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida, y el residuo crudo obtenido se trituró con MTBE (500 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener cloruro de (*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-

il)(fenil)metanaminio. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{15}H_{15}FN_2$: 243,1; encontrada 243,2.

[0616] Etapa i: A una mezcla de cloruro de (*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metanaminio (56 g, 200 mmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (60,9 g, 261 mmol, 1,3 eq.) en DMF (500 mL) a 0 °C en N_2, se le agregaron *N*-metilmorfolina (NMM, 101 g, 1,00 mol, 110 mL, 5 eq.) y T3P (50% en acetato de etilo, 166 g, 261 mmol, 155 mL, 1,3 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces, se calentó hasta 20 °C y se agitó 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{25}H_{29}F_2N_3O_3$: 458,2; encontrada 458,2.

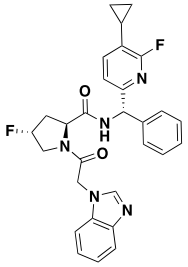
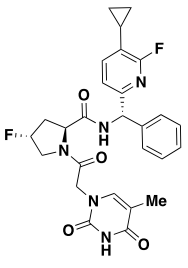
[0617] Etapa j: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (90 g, 196 mmol, 1 eq.) en EtOAc (100 mL) a 0ºC en N_2 , se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 900 mL, 18,3 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida, y se agregó el residuo crudo resultante a H_2O (100 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C, se ajustó a pH = 7–8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante luego se trituró con *i*-PrOH (500 mL), y el sólido resultante se aisló mediante filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{21}F_2N_3O$: 358,2; encontrada 358,3.

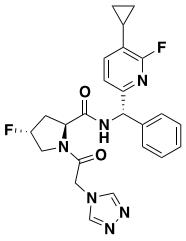
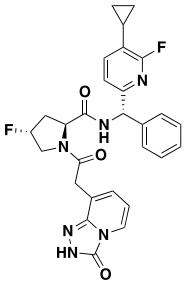
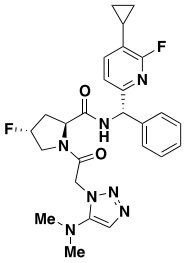
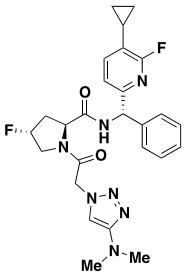
[0618] Etapa k: A una mezcla de ácido 2-(5-(difluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acético (Intermediario A-2, 4,53 g, 25,5 mmol, 1,30 eq.) y (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (7 g, 19,6 mmol, 1,00 eq.) en DMF (70 mL) a-20 °C , se le agregaron *N*-metilmorfolina (11,2 g, 117 mmol, 6 eq.) y T3P (50% en acetato de etilo, 25,0 g, 39,1 mmol, 2,00 eq.). La mezcla de reacción luego se calentó hasta -10 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Los extractos

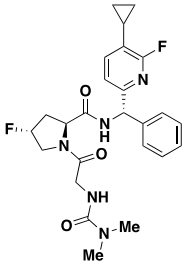
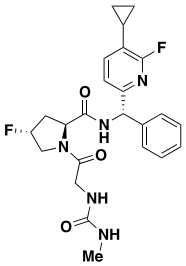
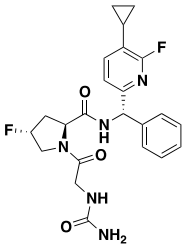
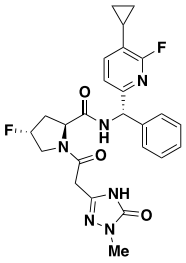
orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-1-(2-(5-(difluorometil)-1*H*-tetrazol-1-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 4,2:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29* (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,17 (m, 8H), 6,11* (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,03 – 5,66 (m, 3H), 5,60 – 5,23 (m, 1H), 5,10 – 4,92* (m, 2H), 4,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,17 – 3,76 (m, 2H), 3,61 – 3,40* (m, 1H), 2,92 – 2,75* (m, 1H), 2,15 – 1,89 (m, 2H), 1,03 – 0,91 (m, 2H), 0,82 – 0,69 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{24}H_{23}F_4N_7O_2$: 518,2; encontrada 518,1.

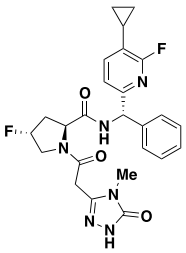
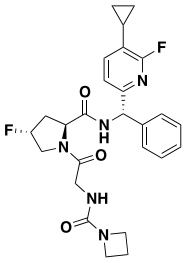
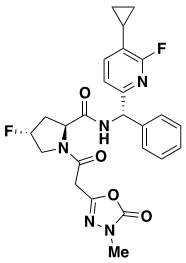
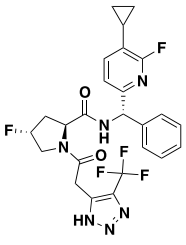
[0619] Los siguientes compuestos en la Tabla T-3 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 293, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

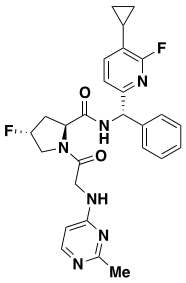
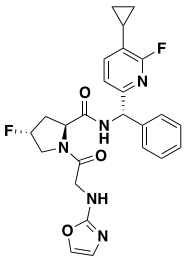
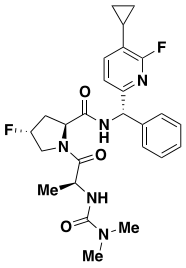
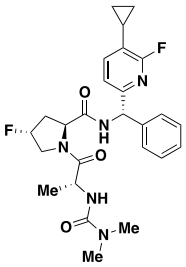
Tabla T-3

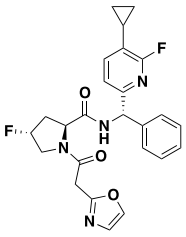
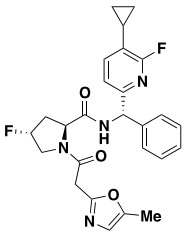
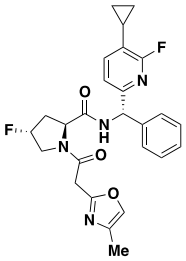
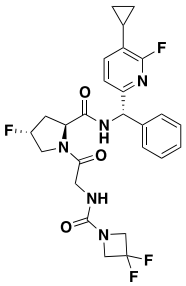
N.° de compuesto	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
294		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,2
295		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	523,2	524,3

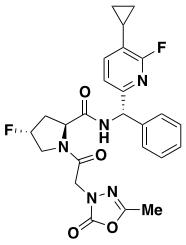
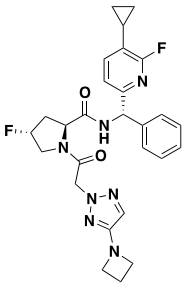
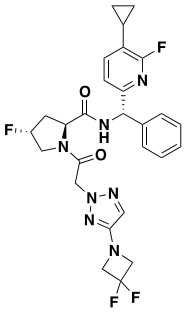
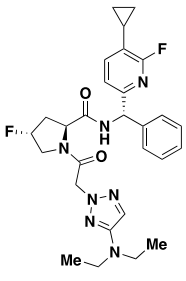
296		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,2
297		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	532,2	533,3
298		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	509,2	510,2
299		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	509,2	510,2

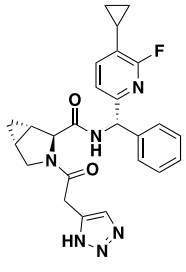
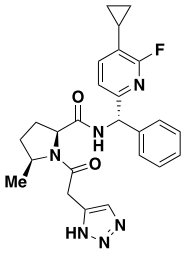
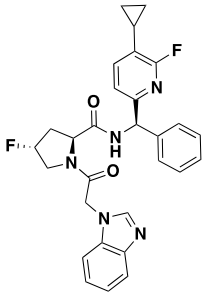
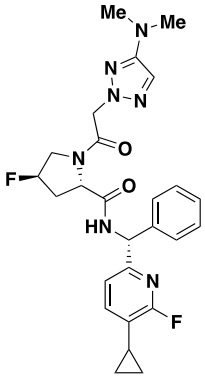
300		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	485,2	486,2
301		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	471,2	472,2
302		(2S,4R)-1-[2-(carbamoilamino)acetil]-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	457,2	458,3
303		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	497,3

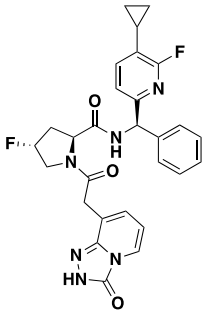
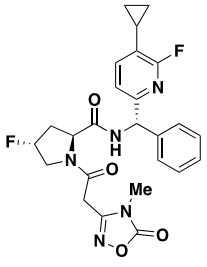
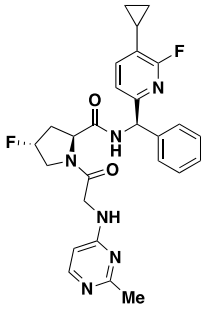
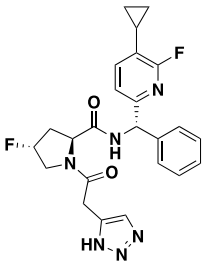
304		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	497,1
305		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	497,2	498,2
306		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	497,2	498,2
307		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,1

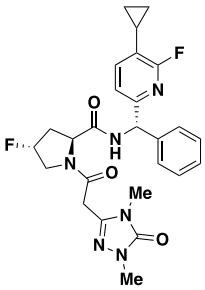
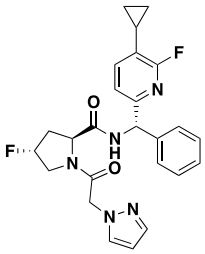
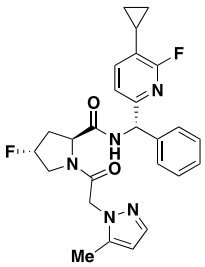
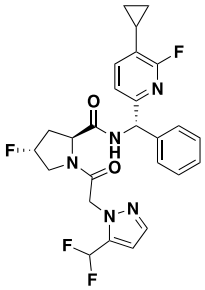
308		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	506,2	507,3
309		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(1,3-oxazol-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,4
310		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[(2S)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,3
311		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[(2R)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,3

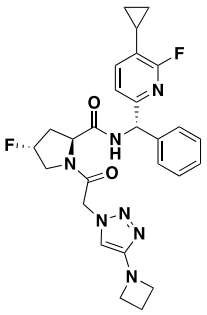
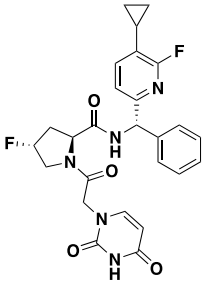
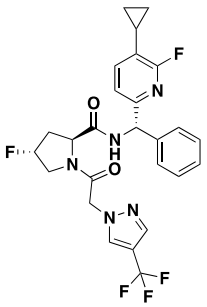
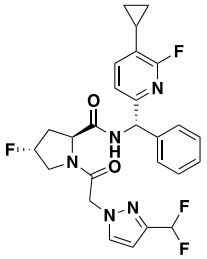
312		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,2
313		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,3
314		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,2
315		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	533,2	534,3

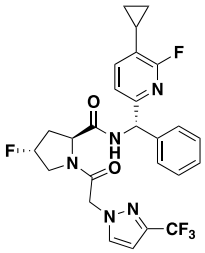
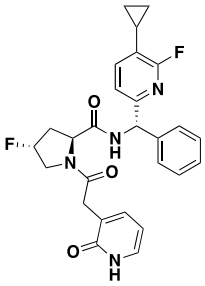
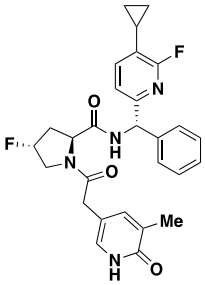
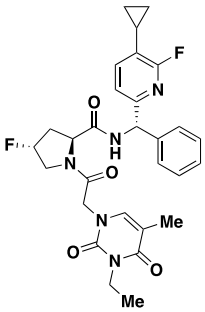
316		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	497,2	498,2
317		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	521,2	522,3
318		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	557,2	558,2
319		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	537,3	538,4

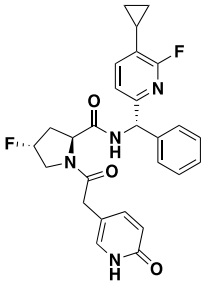
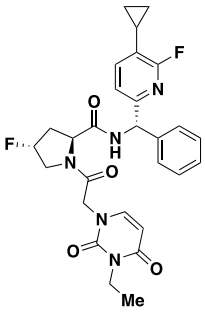
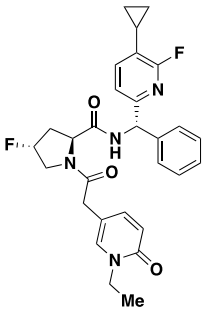
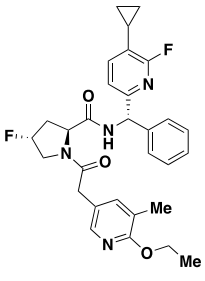
320		(1S,2S,5R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida	460,2	461,3
321		(2S,5S)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	462,2	463,1
716		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,3
717		(2S,4R)-N-[(R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	509,2	510,2

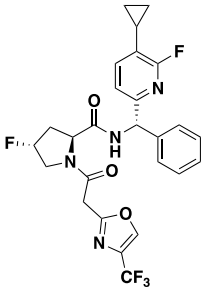
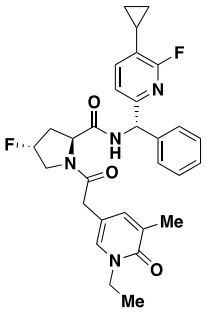
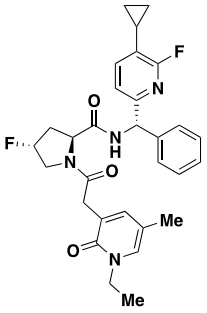
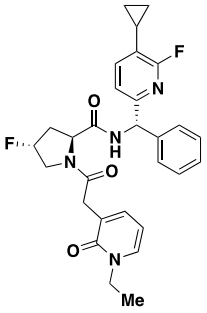
718		(2S,4R)-N-[(R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	532,2	533,2
719		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	497,2	498,2
720		(2S,4R)-N-[(R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	506,2	507,3
721		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,1

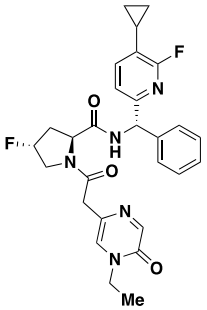
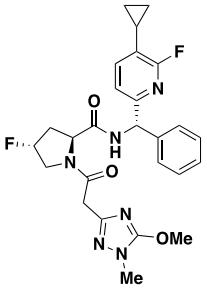
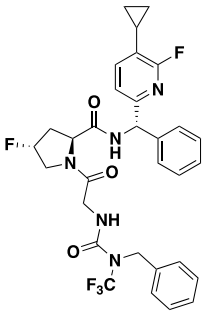
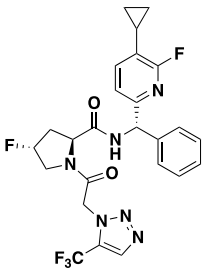
722		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	510,2	511,3
723		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,1
724		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,1
725		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,3

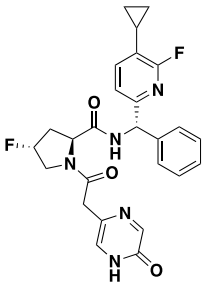
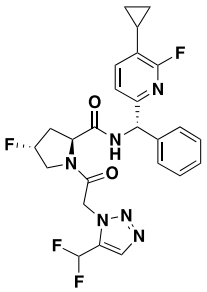
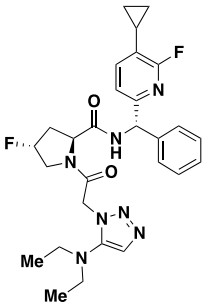
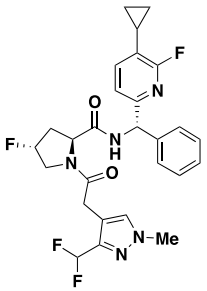
726		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	521,2	522,3
727		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	509,2	510,1
728		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	533,2	534,1
729		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,1

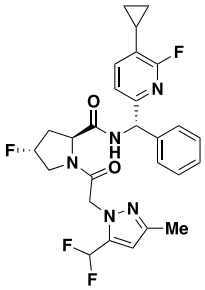
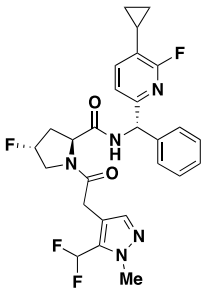
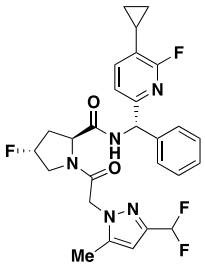
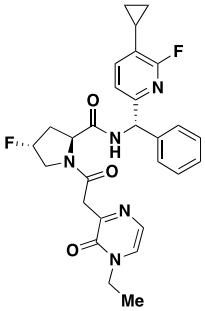
730		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	533,2	534,3
731		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	492,2	515,3
732		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	506,2	507,1
733		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	551,2	552,1

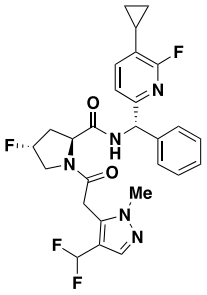
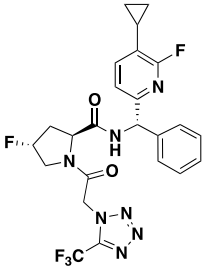
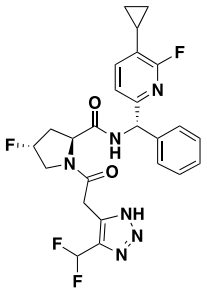
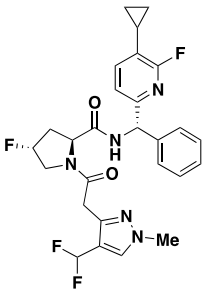
734		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	492,2	493,2
735		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	537,2	538,1
736		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	520,2	521,4
737		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,2

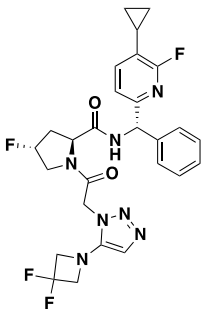
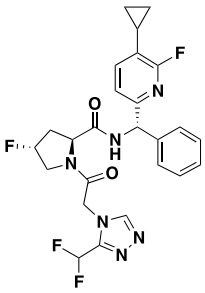
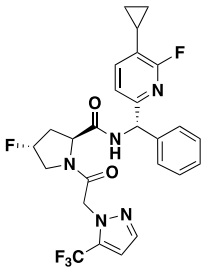
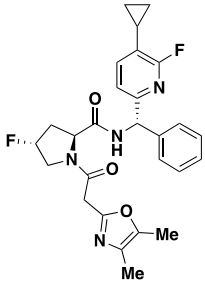
738		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,1
739		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,2
740		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,2
741		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	520,2	521,2

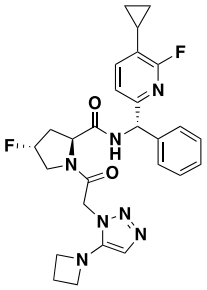
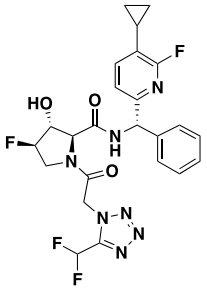
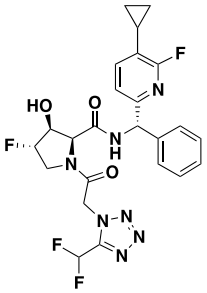
742		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	521,2	522,2
743		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	510,2	511,3
744		(2S,4R)-1-(2-{[bencil(trifluorometil)carbamoil]amino}acetil)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	615,2	616,3
745		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,1

746		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	493,2	494,3
747		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,3
748		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	537,3	538,3
749		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,3

750		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2
751		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,3
752		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,3
753		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	521,2	522,2

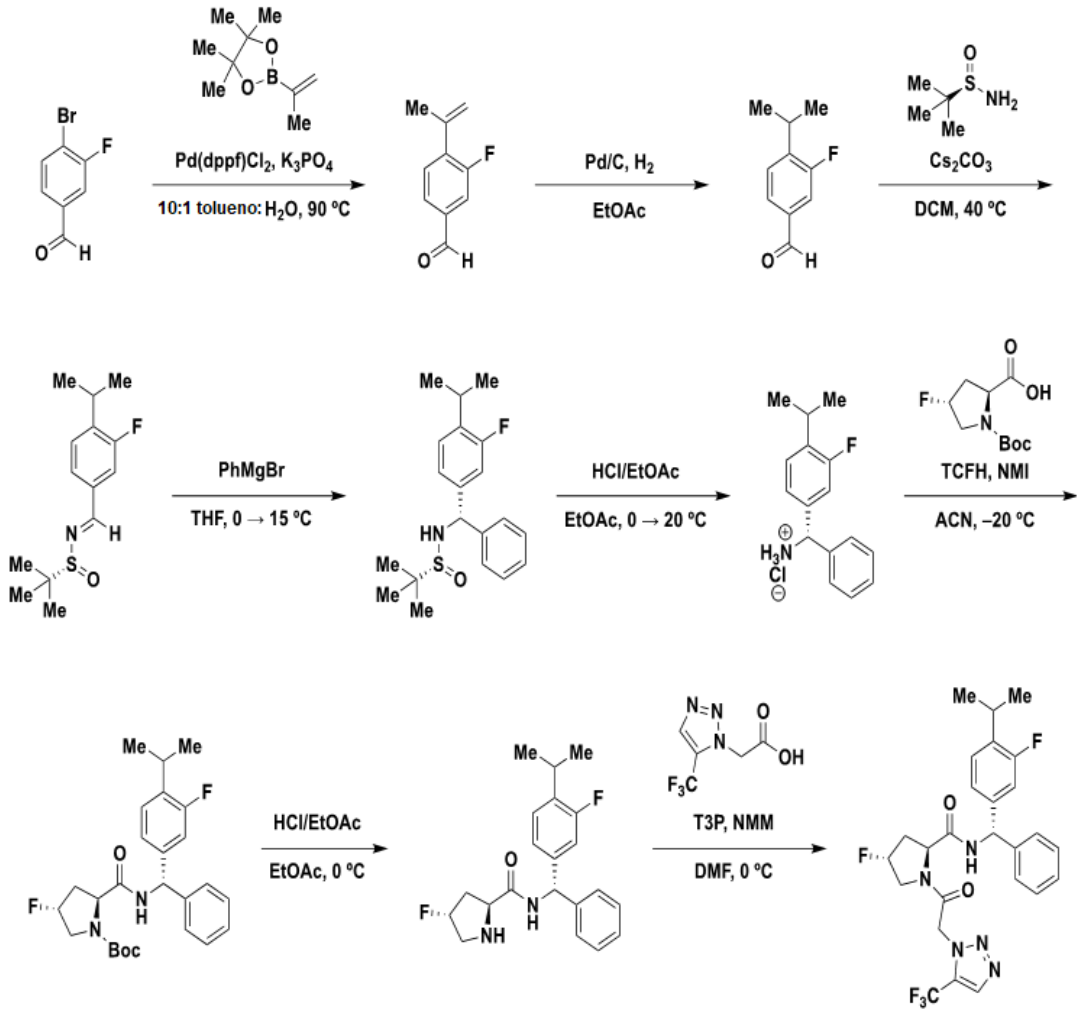
754		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2
755		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	535,2	536,1
756		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,2
757		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2

758		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	557,2	558,3
759		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[3-(difluorometil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,2
760		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	533,2	534,2
761		(2S,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-[2-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	494,2	495,1

762		(2S,4R)-1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	521,2	522,3
763		(2S,3R,4R)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida	533,2	534,2
764		(2S,3S,4S)-N-[(S)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida	533,2	534,1

Ejemplo S-4: Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida

(Compuesto 322)



[0620] Etapa a: A una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-benzaldehído (200 g, 985 mmol, 1,00 eq.) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (215 g, 1,28 mol, 1,30 eq.) en tolueno (3,70 L) y H_2O (410 mL) a 25 °C en N_2, se le agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (36,0 g, 49,3 mmol, 0,05 eq.) y K_3PO_4 (418 g, 1,97 mol, 2,00 eq.). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-fluoro-4-isopropenil-benzaldehído. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0621] Etapa b: A una solución de 3-fluoro-4-isopropenil-benzaldehído (124 g, 755 mmol, 1,00 eq.) en EtOAc (1,20 L) en N_2, se le agregó Pd/C (85,0 g, 10% en peso). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó a 25 °C en H_2 (15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-fluoro-4-isopropil-benzaldehído. El

compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0622] Etapa c: A una mezcla de 3-fluoro-4-isopropil-benzaldehído (80,0 g, 481 mmol, 1,00 eq.) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (64,2 g, 523 mmol, 1,10 eq.) en DCM (450 mL) a 25 °C, se le agregó Cs_2CO_3 (173 g, 530 mmol, 1,10 eq.). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*,*E*)-*N*-(3-fluoro-4-isopropilbenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{14}H_{20}FNOS$: 270,1; encontrada 270,0.

[0623] Etapa d: A una solución de (*R*,*E*)-*N*-(3-fluoro-4-isopropilbenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (30,0 g, 111 mmol, 1,00 eq.) en DCM (400 mL) a -65 °C en N_2, se le agregó por goteo una solución de bromuro de fenilmagnesio (3 M en Et_2O, 55,7 mL, 1,50 eq.) a lo largo de un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 6 h, luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 6 h más. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*)-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0624] Etapa e: A una mezcla de (*R*)-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (35,0 g, 101 mmol, 1,00 eq.) en DCM (300 mL) a 25 °C, se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 50,4 mL, 2,00 eq.), y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se separó el sólido obtenido de esta manera. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se combinó con el sólido obtenido previamente. La mezcla se disolvió en MTBE (200 mL) y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metanaminio. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0625] Etapa f: A una solución de cloruro de (*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metanaminio (600 mg, 2,14 mmol, 1 eq.) y 1-metilimidazol (880 mg, 10,7 mmol, 5 eq.) en CH_3CN (10 mL) a -20 °C, se le agregó ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (600 mg, 2,57 mmol, 1,2 eq.). Después de 10 min, se agregó hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 722 mg, 2,57 mmol, 1,2 eq.) a -20 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 2

h. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C, se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{32}F_2N_2O_3$: 459,2; encontrada 459,1.

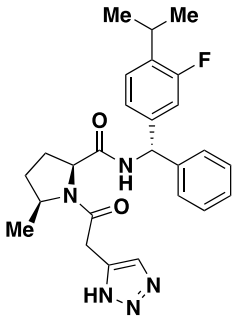
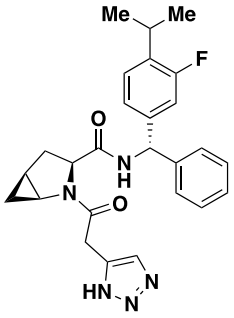
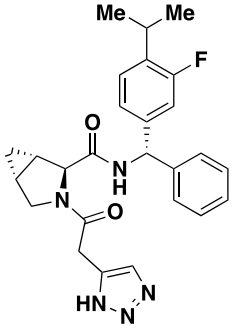
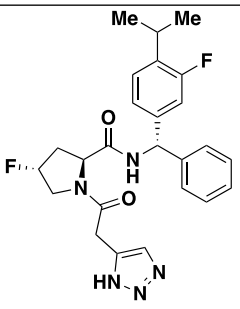
[0626] Etapa g: A una mezcla de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (0,8 g, 1,74 mmol, 1 eq.) en EtOAc (3 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/EtOAc 4M (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción luego se concentró directamente a baja temperatura y a presión reducida. El sólido obtenido de esta manera se lavó con MTBE (3 x 10 mL), se filtró y se secó a presión reducida para obtener (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{24}F_2N_2O$: 359,2; encontrada 359,1

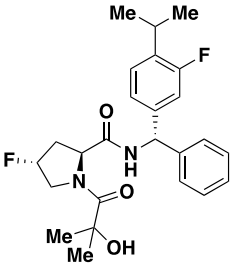
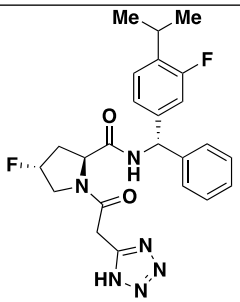
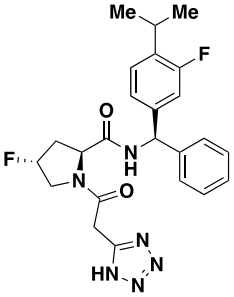
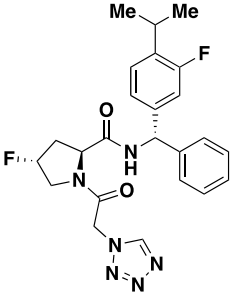
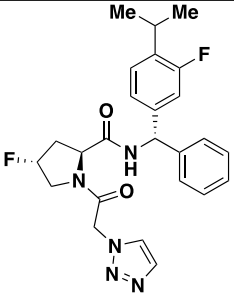
[0627] Etapa h: A una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (50 mg, 139 µmol, 1 eq.), 4-metilmorfolina (28,22 mg, 279 µmol, 2 eq.) y ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético (Intermediario A-3, 32,8 mg, 167 µmol, 1,2 eq.) en DMF (3 mL), se le agregó T3P (267 mg, 418 µmol, 50% en EtOAc, 3 eq.) a -20 °C. La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (20 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relaciones de rotámeros de 3,9:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,51 – 8,44 (m, 1H), 7,38 – 7,18 (m, 6H), 7,15 – 6,93 (m, 2H), 6,14* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,88 – 5,79 (m, 1H), 5,79 – 5,70* (m, 1H), 5,64 – 5,55 (m, 1H), 5,56 – 5,24 (m, 1H), 4,97 – 4,81* (m, 1H), 4,57 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,22 – 4,09 (m, 1H), 4,00 – 3,76 (m, 1H), 3,58 – 3,40* (m, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 2,92 – 2,77* (m, 1H), 2,30 – 1,91 (m, 1H), 1,22 – 1,15 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{26}F_5N_5O_2$: 536,2; encontrada 536,2.

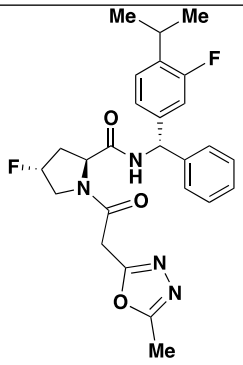
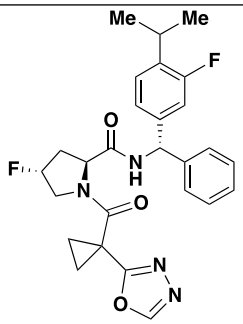
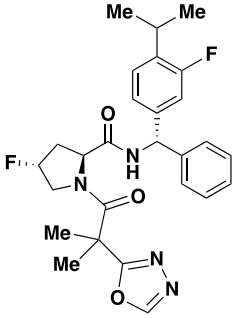
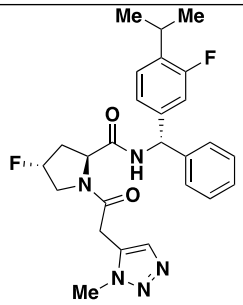
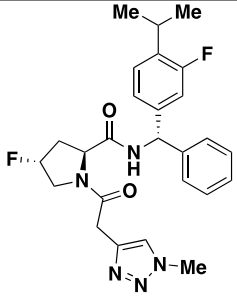
[0628] Los siguientes compuestos en la Tabla T-4 se sintetizaron con

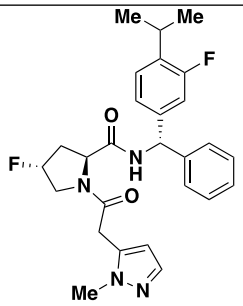
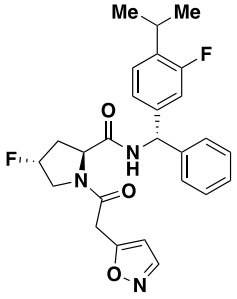
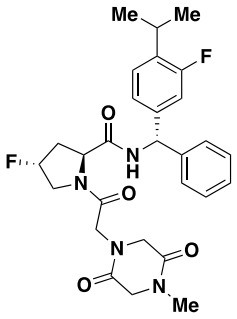
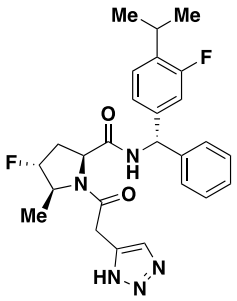
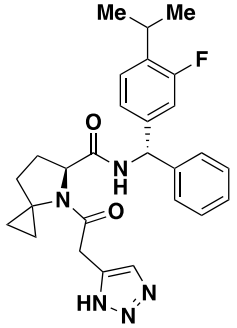
procedimientos similares a los del Compuesto 322, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

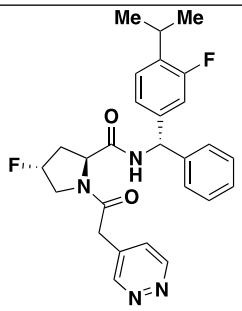
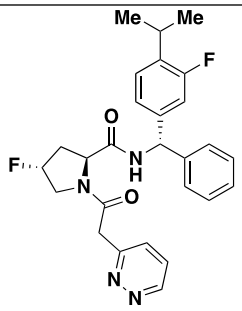
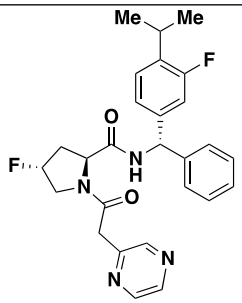
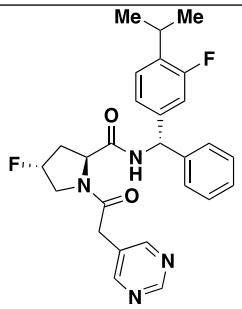
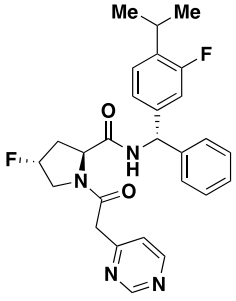
Tabla T-4

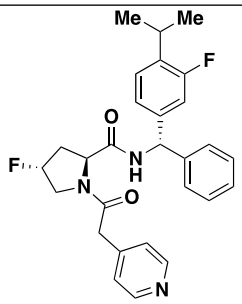
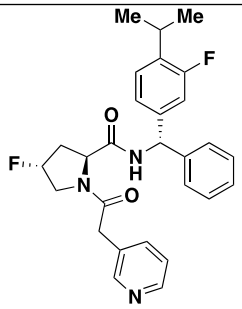
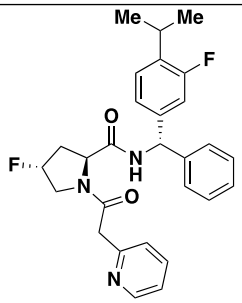
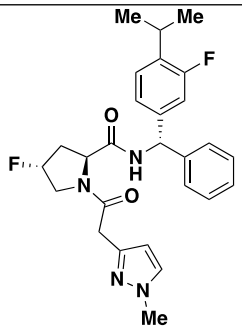
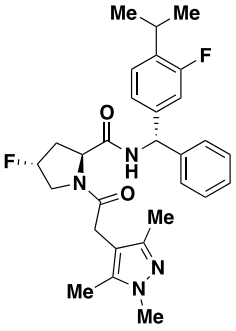
N.° de compuesto	Estructura	IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrada $[M + H]^+$
323		(2S,5S)-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	464,2
324		(1S,3S,5S)-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida	461,2	462,1
325		(1S,2S,5R)-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida	461,2	462,1
326		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	467,2	468,1

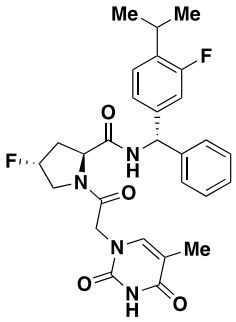
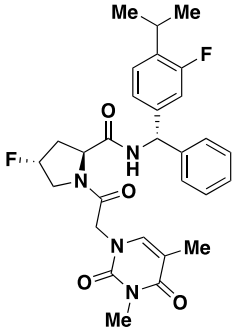
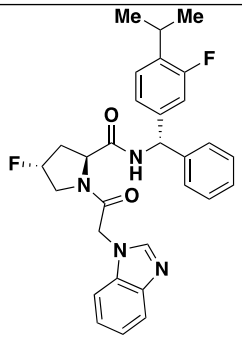
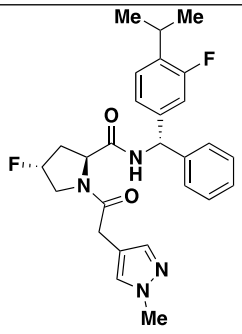
327		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)pirrolidin-2-carboxamida	444,2	445,1
328		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	468,2	469,1
329		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	468,2	469,1
330		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	468,2	469,1
331		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	467,2	468,1

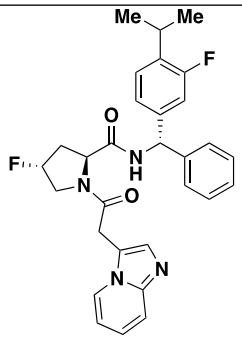
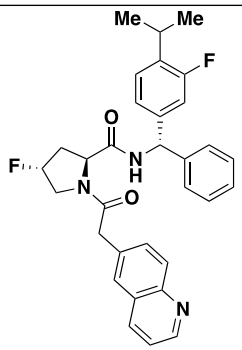
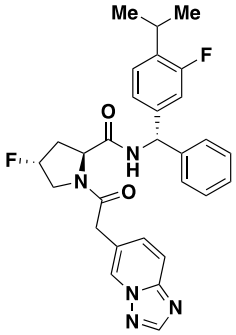
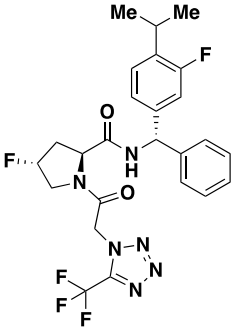
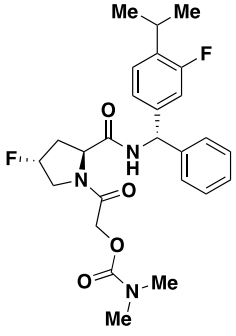
332		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	482,2	493,1
333		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropancarbonil]pirrolidin-2-carboxamida	494,2	495,1
334		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	497,1
335		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	480,1
336		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,1

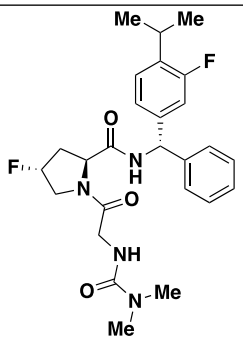
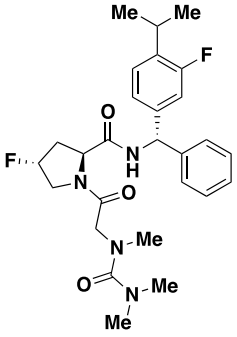
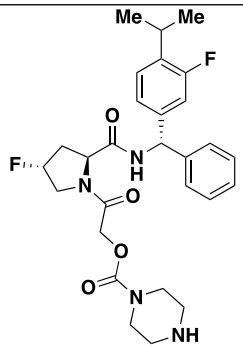
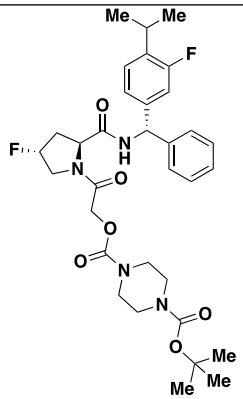
337		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,3
338		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1,2-oxazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	467,2	468,1
339		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	526,2	527,1
340		(2S,4R,5S)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,2
341		(5S)-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-4-azaespiro[2,4]heptan-5-carboxamida	475,2	476,1

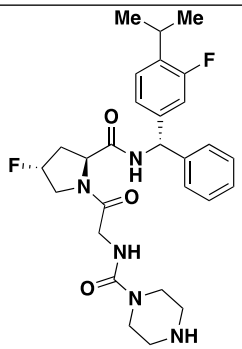
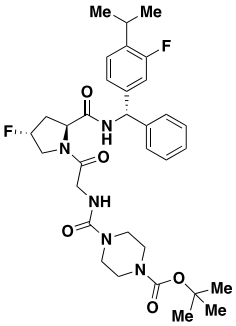
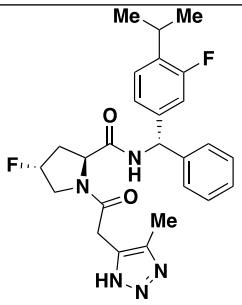
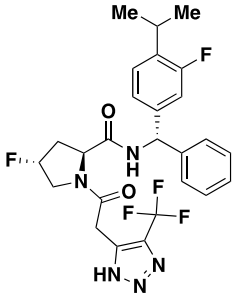
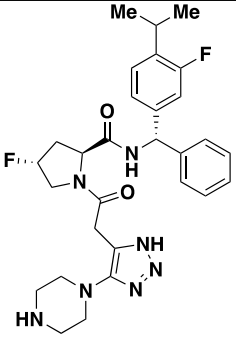
342		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridazin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,3
343		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridazin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,1
344		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(pirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,2
345		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(pirimidin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,1
346		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(pirimidin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,2

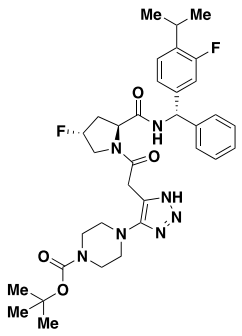
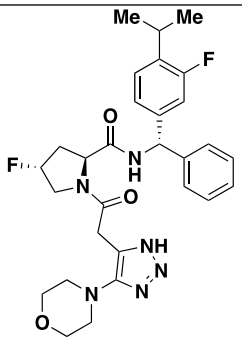
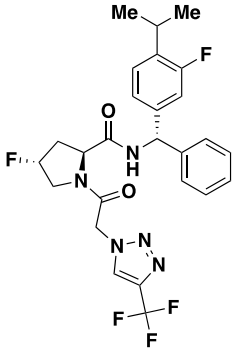
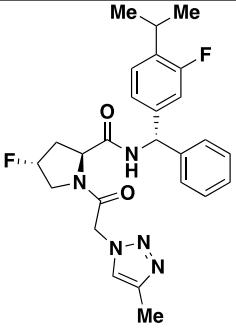
347		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	477,2	478,2
348		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	477,2	478,2
349		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(piridin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	477,2	478,1
350		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,3
351		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	508,3	509,3

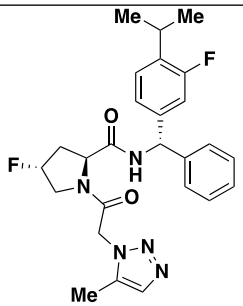
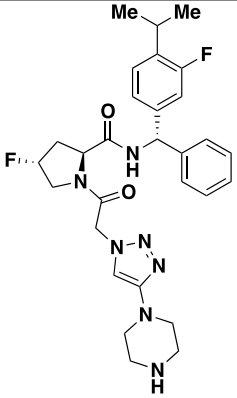
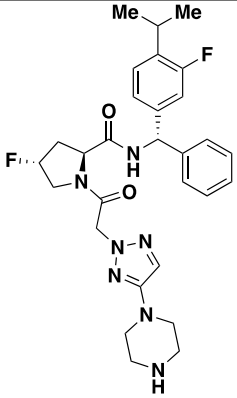
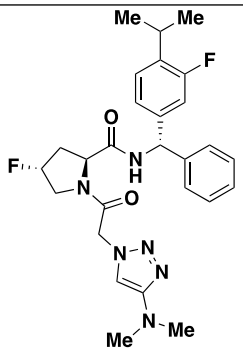
352		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	524,2	525,0
353		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	538,2	539,1
354		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,2
355		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,1

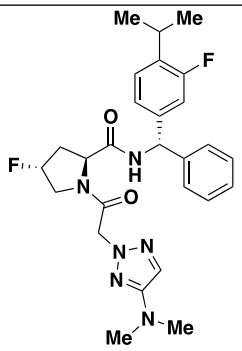
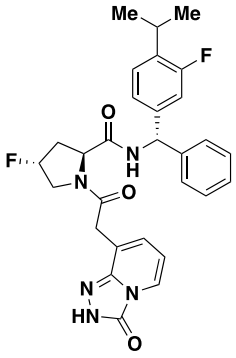
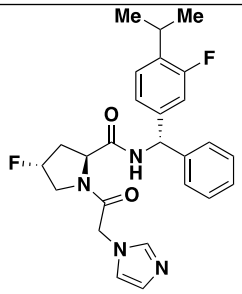
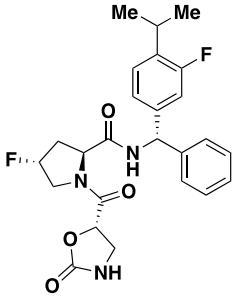
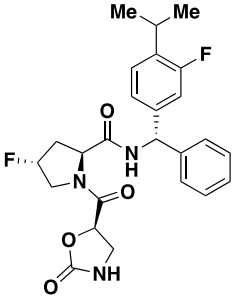
356		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,1
357		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(quinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	527,2	528,1
358		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	517,2	518,1
359		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	536,2	559,2 [M + Na]$^+$
360		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil N,N-dimetilcarbamato	487,2	488,1

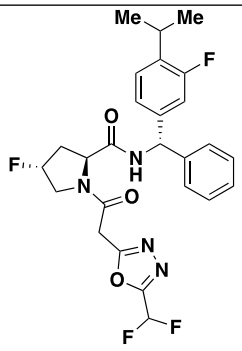
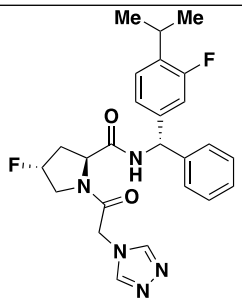
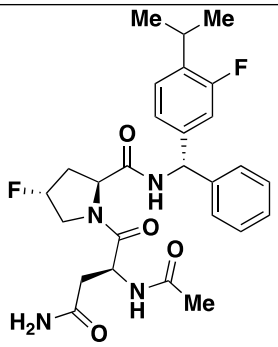
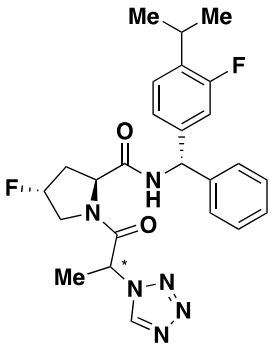
361		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	486,2	487,1
362		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)(metil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	500,3	501,2
363		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil piperazin-1-carboxilato	528,3	529,3
364		1-*ter*-butil 4-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil} piperazin-1,4-dicarboxilato	628,3	529,3 [M - Boc+1]$^+$

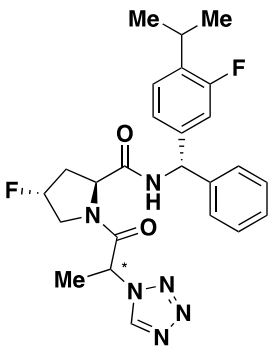
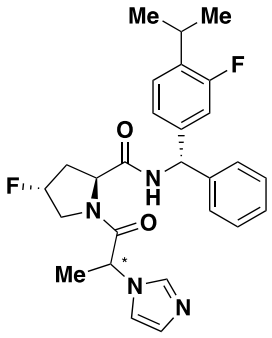
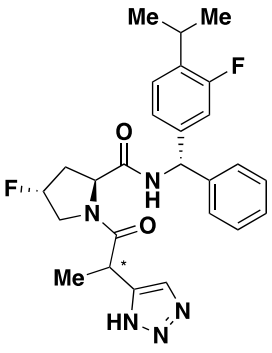
365		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-carboxamida	527,3	528,1
366		*ter*-butil 4-({2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}carbamoil)piperazin-1-carboxilato	627,3	628,3
367		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,2
368		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	535,2	536,3
369		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	551,3	552,3

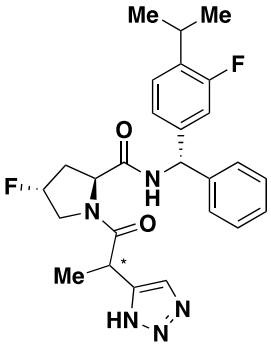
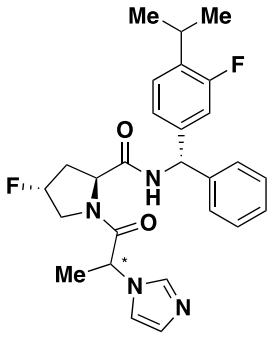
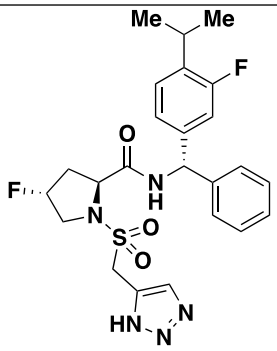
370		*ter*-butil 4-(5-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazin-1-carboxilato	651,3	652,4
371		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(morfolin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	552,3	553,3
372		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	535,2	558,0 [M + Na]$^+$
373		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,2

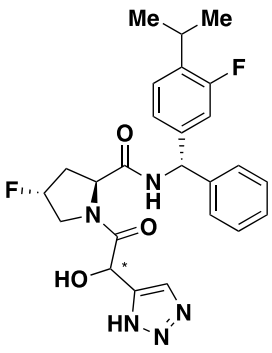
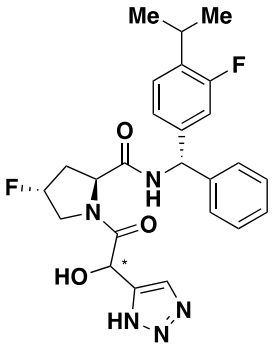
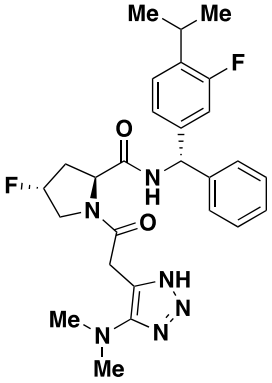
374		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,2
375		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	551,3	552,3
376		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-{2-[4-(piperazin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	551,3	552,3
377		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	510,3	511,2

378		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	510,3	511,2
379		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	533,2	534,2
380		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-imidazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,2
381		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(5S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida	471,2	489,2 [M + NH_4]$^+$
382		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(5R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida	471,2	472,2

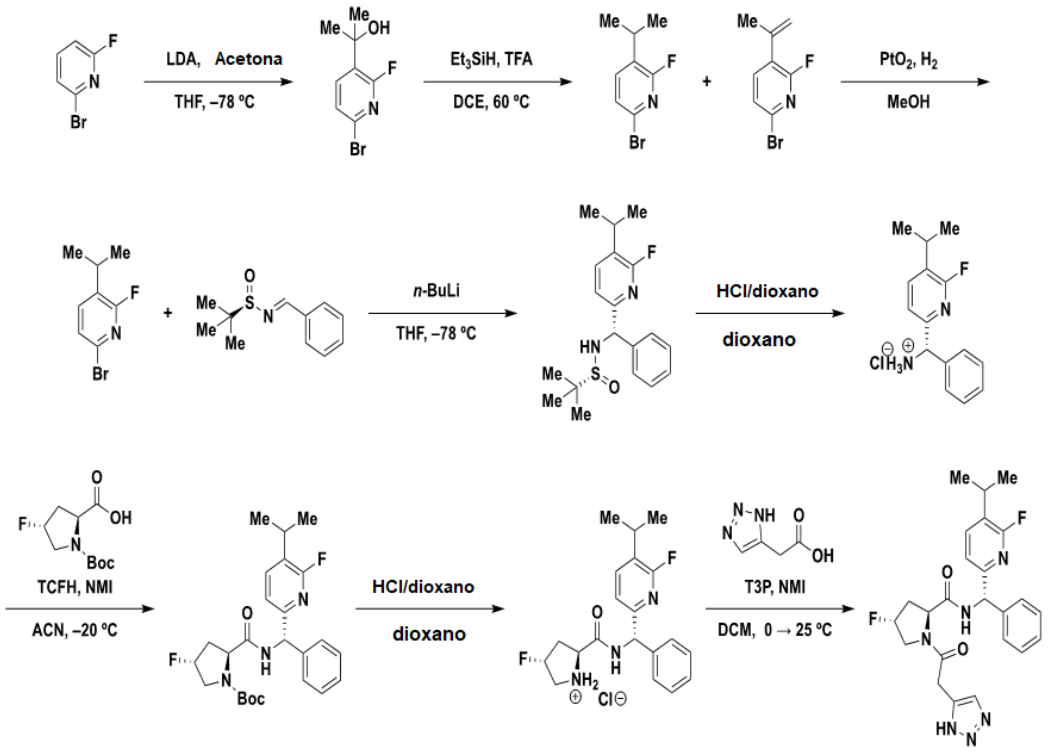
383		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	518,2	519,1
384		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	467,2	467,9
765		(2S,4R)-1-[(2S)-3-carbamoil-2-acetamidopropanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	514,2	515,2
766		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	482,2	483,2

767		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2S) o (2R)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	482,2	483,2
768		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-imidazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK IG-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	480,2	481,2
769		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: Phenomenex Luna C18, isómero que se eluyó en primer lugar)	481,2	482,1

770		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2S) o (2R)-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: Phenomenex Luna C18, isómero que se eluyó en segundo lugar)	481,2	482,1
771		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2S) o (2R)-2-(1H-imidazol-1-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK IG-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	480,2	481,2
772		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(1H-1,2,3-triazol-5-il)metansulfonil]pirrolidin-2-carboxamida	503,2	504,1

773		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2R) o (2S)-2-hidroxi-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	483,2	484,2
774		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[(2S) o (2R)-2-hidroxi-2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	483,2	484,2
775		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	510,3	511,3

Ejemplo S-5: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 385)



[0629] Etapa a: A una solución de 2-bromo-6-fluoropiridina (50 g, 284 mmol, 1 eq.) en THF (500 mL) a -78 °C, se le agregó por goteo LDA (2 M en THF, 142 mL, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. A esta mezcla se le agregó por goteo acetona (24,7 g, 426 mmol, 1,5 eq.), y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición por goteo de agua (500 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(6-bromo-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_8H_9BrFNO: 234,0; encontrada 234,0.

[0630] Etapa b: A una solución de 2-(6-bromo-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol (60 g, 256 mmol, 1 eq.) en DCE (500 mL) a 25 °C, se le agregaron Et_3SiH (149 g, 1,28 mol, 5 eq.) y TFA (292 g, 2,56 mol, 10 eq.). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 15 h. Una vez enfriada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se vertió en agua helada (300 mL) y se ajustó a pH = 7 mediante la adición de una solución de Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se

filtraron. El filtrado luego se concentró a presión reducida, y el residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener una mezcla de 6-bromo-2-fluoro-3-isopropilpiridina y 6-bromo-2-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)piridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_8H_9BrFN: 218,0; encontrada 218,1. $[M + H]^+$ calculada para C_8H_7BrFN: 216,0; encontrada 215,9.

[0631] Etapa c: A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-isopropilpiridina y 6-bromo-2-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)piridina (58 g, crudos) en MeOH (500 mL) a 25 °C se agregó PtO_2 (4,17 g, 18,3 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con H_2. La mezcla de reacción luego se agitó a 25 °C en una atmósfera de H_2 (50 psi) durante 12 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtro se lavó con MeOH (2 x 200 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida, y el residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-bromo-2-fluoro-3-isopropilpiridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_8H_9BrFN: 218,0; encontrada 218,1.

[0632] Etapa d: A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-isopropilpiridina (32,0 g, 146 mmol, 1 eq.) en THF (250 mL) a -78 °C, se le agregó por goteo *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 88,0 mL, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. A esta mezcla se le agregó por goteo (*R*,*E*)-*N*-benciliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (30,7 g, 146 mmol, 1 eq.) como una solución en THF (250 mL). La mezcla resultante luego se agitó a -78 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, seguida de HPLC preparativa, para obtener (*R*)-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{19}H_{25}FN_2OS$: 349,2; encontrada 349,2.

[0633] Etapa e: A una solución de (*R*)-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (12,0 g, 34,4 mmol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 500 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metanaminio, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{15}H_{17}FN_2$: 245,1; encontrada 245,2.

[0634] Etapa f: A una mezcla de cloruro de (*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metanaminio (11 g, crudos, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-

fluoropirrolidin-2-carboxílico (10,0 g, 43,1 mmol, 1,1 eq.) en CH_3CN (200 mL) a -20 °C, se le agregaron 1-metilimidazol (NMI, 48,2 g, 587 mmol, 46,8 mL, 15 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 12,1 g, 43,1 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción luego se agitó a -20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se vertió en H_2O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{25}H_{31}F_2N_3O_3$: 460,2; encontrada 460,2.

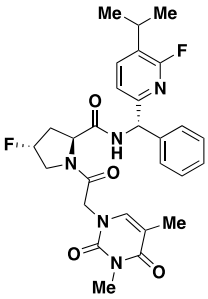
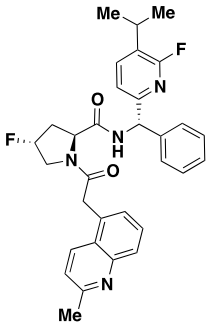
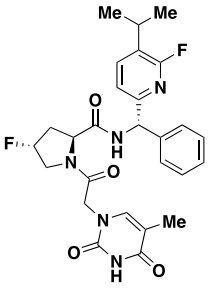
[0635] Etapa g: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (14,0 g, 30,4 mmol, 1 eq.) en dioxano (50 mL) a 25 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 300 mL, 45,9 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{23}F_2N_3O$: 360,2; encontrada 360,1.

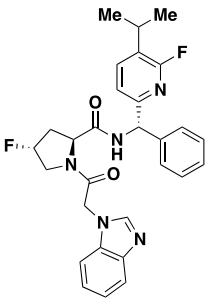
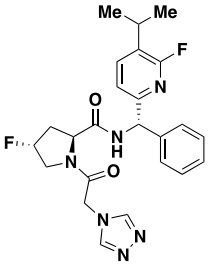
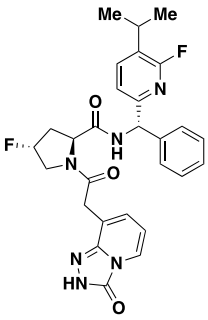
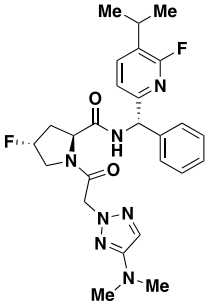
[0636] Etapa h: A una mezcla de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (8 g, 22,2 mmol, 1 eq.) y ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético (Intermediario A-1, 3,39 g, 26,7 mmol, 1,2 eq.) en DCM (200 mL) a 0 °C, se le agregaron 1-metilimidazol (NMI, 27,4 g, 333 mmol, 15 eq.) y T3P (17,0 g, 26,7 mmol, 15,8 mL, 50% en EtOAc, 1,2 eq.). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se vertió en H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, seguida de HPLC preparativa, para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 3:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,71 (br s, 1H), 9,30* (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54* (s, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 6H), 6,09* (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,48 – 5,20 (m, 1H), 4,90* (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,12 – 3,63 (m, 3H), 3,12 – 2,95 (m, 1H), 2,79 – 2,61*

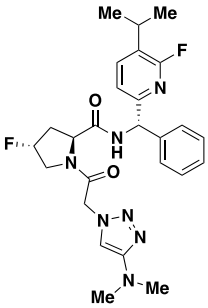
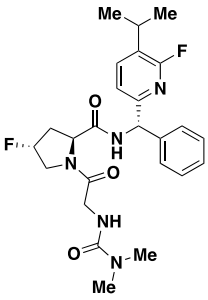
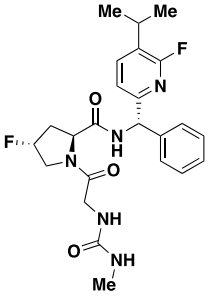
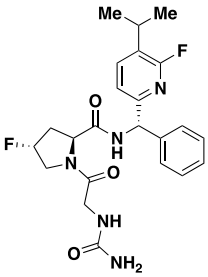
(m, 1H), 2,28 – 1,91 (m, 1H), 1,24 – 1,16 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{24}H_{26}F_2N_6O_2$: 469,2; encontrada 469,3.

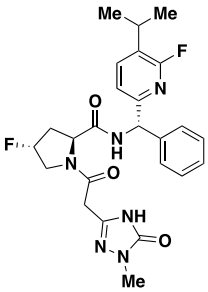
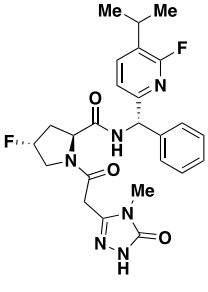
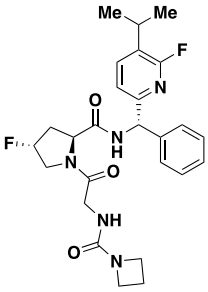
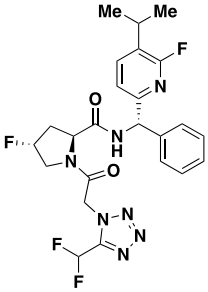
[0637] Los siguientes compuestos en la Tabla T-5 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 385, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

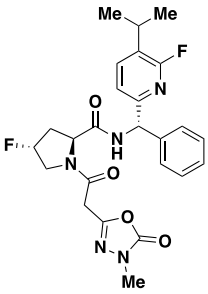
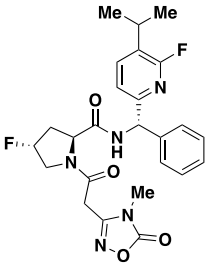
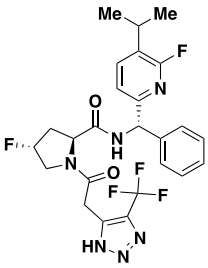
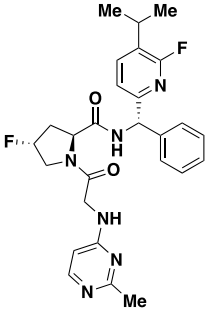
Tabla T-5

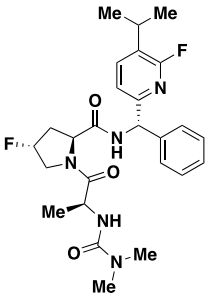
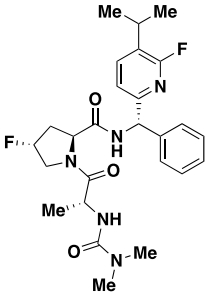
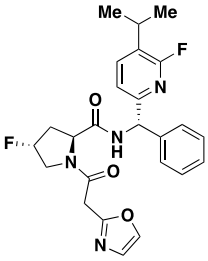
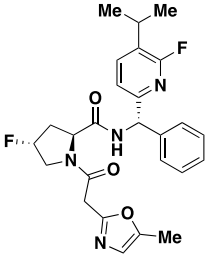
N.° de compuesto	Estructura	IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrada $[M + H]^+$
386		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	539,2	540,1
387		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	542,2	543,2
388		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	525,2	526,3

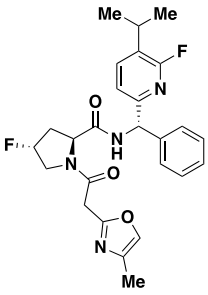
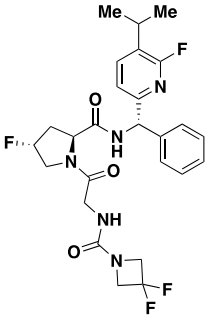
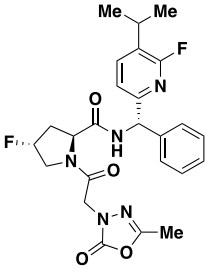
389		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	517,2	518,3
390		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	468,2	469,2
391		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,2
392		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	511,3	512,3

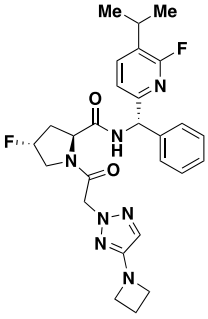
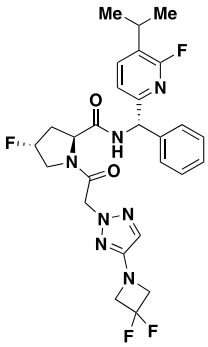
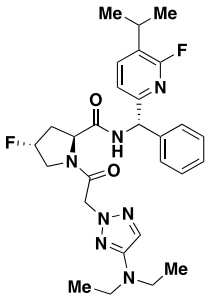
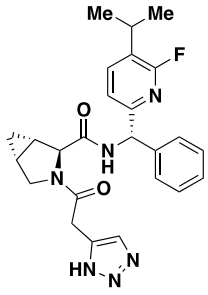
393		(2S,4R)-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	511,3	512,2
394		(2S,4R)-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	487,2	488,3
395		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	473,2	474,2
396		(2S,4R)-1-[2-(carbamoilamino)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	459,2	460,1

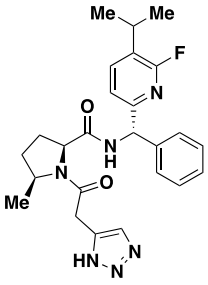
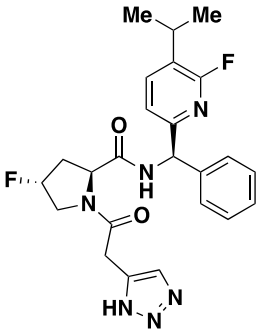
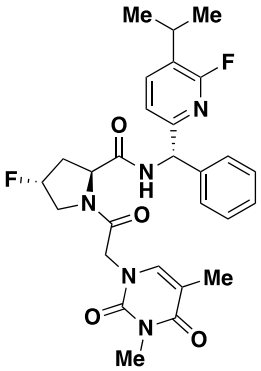
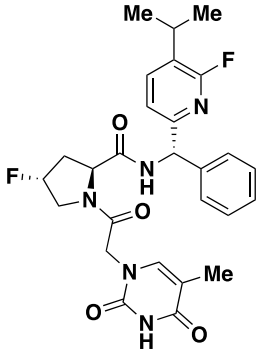
397		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	498,2	499,4
398		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	498,2	499,2
399		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,3
400		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	519,2	520,1

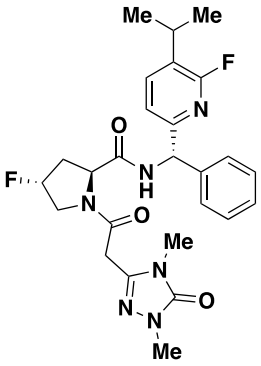
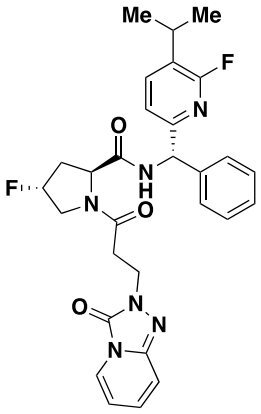
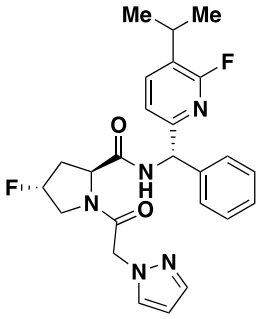
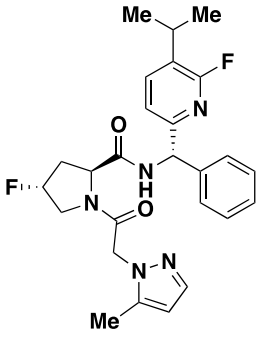
401		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,3
402		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,2
403		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	536,2	537,1
404		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	508,2	509,3

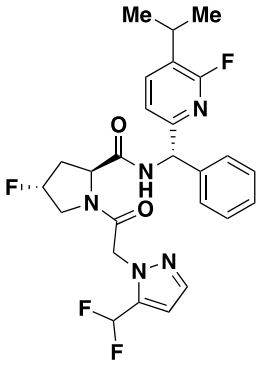
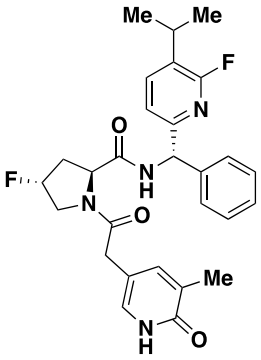
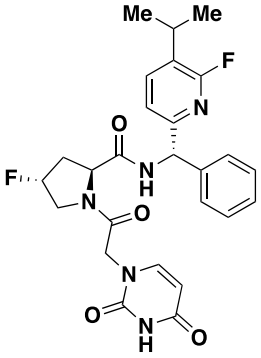
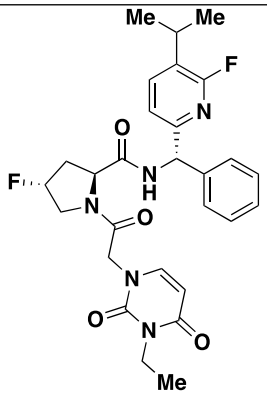
405		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	501,3	502,4
406		(2S,4R)-1-[(2R)-2-[(dimetilcarbamoil)amino]propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	501,3	502,4
407		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	468,2	469,2
408		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	482,2	483,1

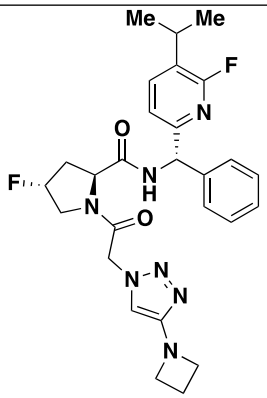
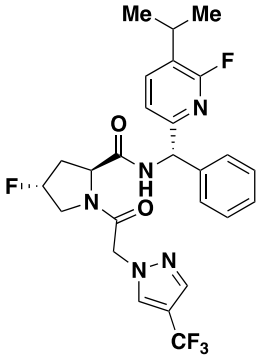
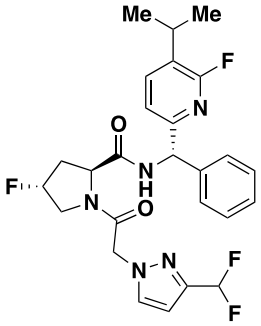
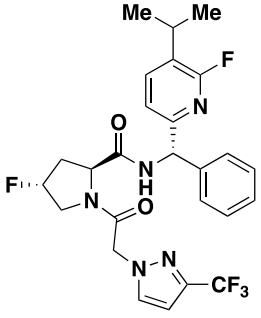
409		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	482,2	483,3
410		(2S,4R)-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	535,2	536,2
411		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	499,2	500,2

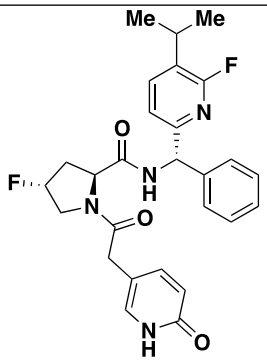
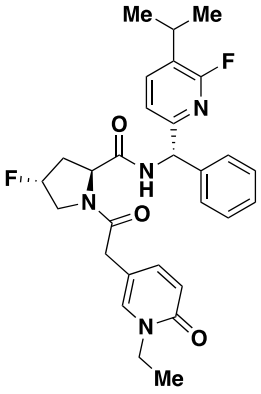
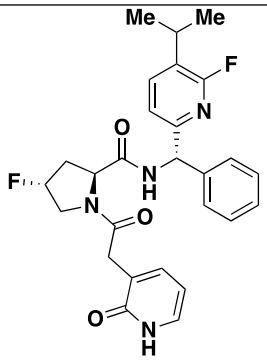
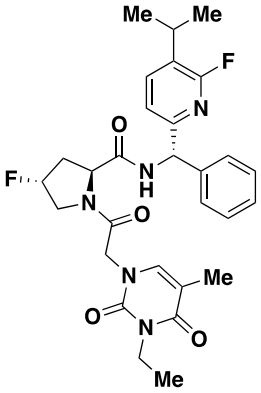
412		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	523,3	524,3
413		(2S,4R)-1-{2-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	559,2	560,3
414		(2S,4R)-1-{2-[4-(dietilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	539,3	540,4
415		(1S,2S,5R)-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida	462,2	463,4

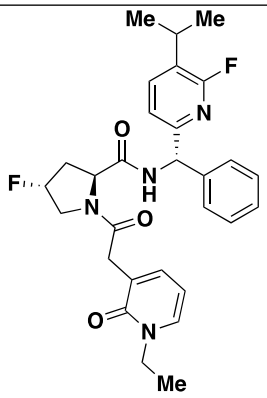
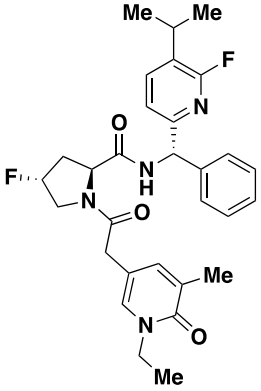
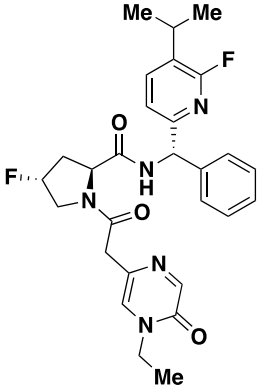
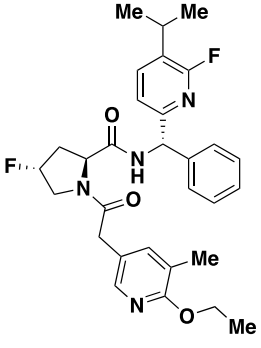
416		(2S,5S)-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-5-metil-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,4
776		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R*)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	468,2	469,2
777		(2S,4R)-1-[2-(3,5-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(R*)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	539,2	540,1
778		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R*)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	525,2	526,3

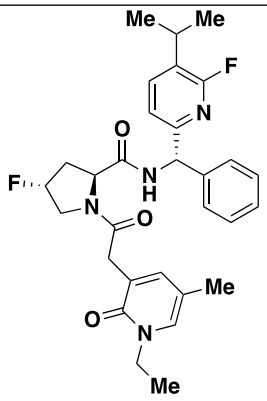
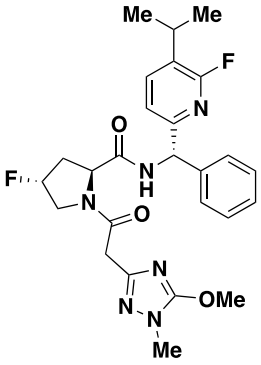
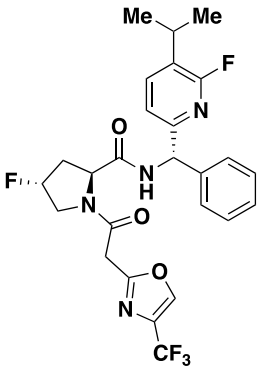
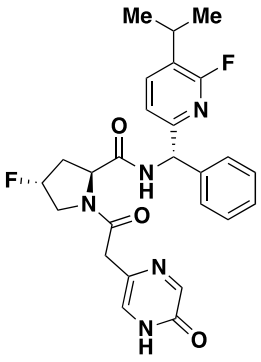
779		(2S,4R)-1-[2-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	512,2	513,3
780		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-(3-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il}propanoil)pirrolidin-2-carboxamida	548,2	549,2
781		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	467,2	468,1
782		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,2

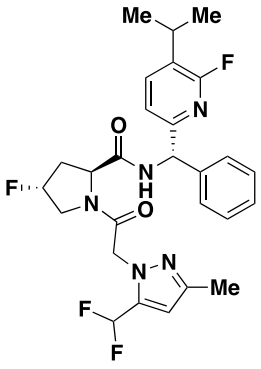
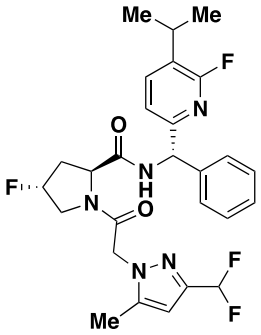
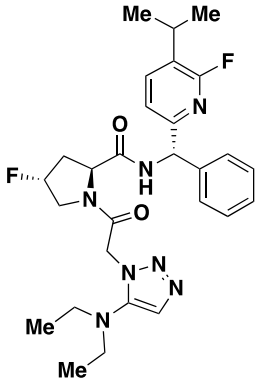
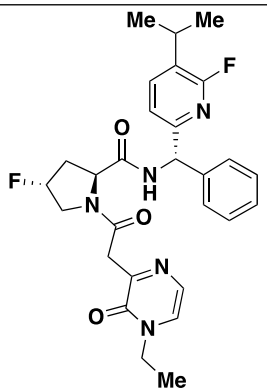
783		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	517,2	518,2
784		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	508,2	509,1
785		(2S,4R)-1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	511,2	512,1
786		(2S,4R)-1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	539,2	540,2

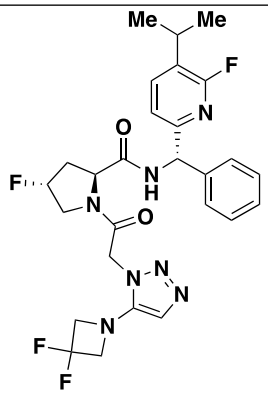
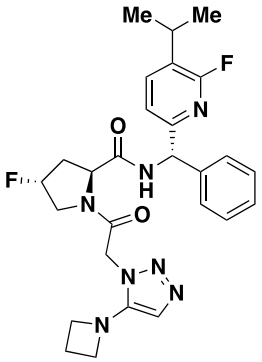
787		(2S,4R)-1-{2-[4-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	523,3	524,3
788		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	535,2	536,2
789		(2S,4R)-1-{2-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	517,2	518,2
790		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	535,2	559,1 [M + Na]

791		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	494,2	495,2
792		(2S,4R)-1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	522,2	523,4
793		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	494,2	495,3
794		(2S,4R)-1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	553,3	554,2

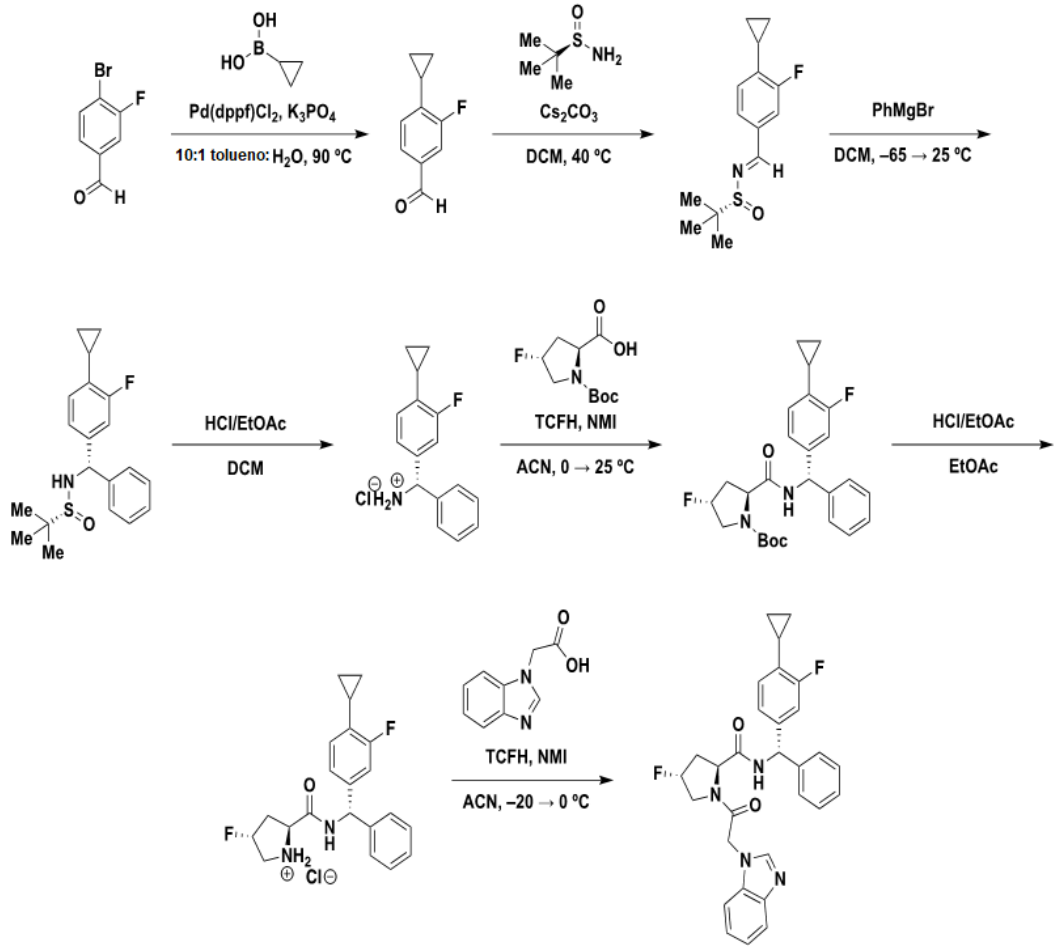
795		(2S,4R)-1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	522,2	523,3
796		(2S,4R)-1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	536,3	537,2
797		(2S,4R)-1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	523,2	524,3
798		(2S,4R)-1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	536,3	537,2

799		(2S,4R)-1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	536,3	537,2
800		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	512,2	513,4
801		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	536,2	537,3
802		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	495,2	496,3

803		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	531,2	532,3
804		(2S,4R)-1-{2-[3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	531,2	532,3
805		(2S,4R)-1-{2-[5-(dietilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	539,3	540,2
806		(2S,4R)-1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	523,2	524,3

807		(2S,4R)-1-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	559,2	560,3
808		(2S,4R)-1-{2-[5-(azetidin-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	523,2	524,1

Ejemplo S-6: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acetil)-*N*-((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 417)



[0638] Etapa a: A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (150 g, 738 mmol, 1,00 eq.) en tolueno (2,00 L) y H_2O (240 mL) en una atmósfera de nitrógeno, se le agregaron ácido ciclopropilborónico (82,5 g, 960 mmol, 1,30 eq.), K_3PO_4 (360 g, 1,70 mol, 2,30 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (27,0 g, 36,9 mmol, 0,05 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2, se calentó hasta 90 °C, y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite, y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-ciclopropil-3-fluorobenzaldehído, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0639] Etapa b: A una solución de 4-ciclopropil-3-fluorobenzaldehído (146 g, 889 mmol, 1,00 eq.) en DCM (1320 mL) en una atmósfera de nitrógeno, se le agregaron (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (118 g, 978 mmol, 1,10 eq.) y Cs_2CO_3 (318 g, 978 mmol, 1,10 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El

material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*,*E*)-*N*-(4-ciclopropil-3-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0640] Etapa c: A una solución de (*R*,*E*)-*N*-(4-ciclopropil-3-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (47,7 g, 178 mmol, 1,00 eq.) en DCM (477 mL) a -65 °C en N_2, se le agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (3 M en Et_2O, 77,3 mL, 1,30 eq.). La mezcla resultante se agitó mientras se la calentaba hasta 25 °C a lo largo de 4 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (500 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*)-*N*-((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0641] Etapa d: A una solución de (*R*)-*N*-((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (81,6 g, 236 mmol, 1,00 eq.) en DCM (1632 mL) a 25 °C, se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 147 mL, 2,50 eq.) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla luego se filtró, y se separó el sólido obtenido. El filtrado luego se concentró a presión reducida, y el material resultante se suspendió en MTBE (800 mL) y se filtró. Los sólidos obtenidos de ambas filtraciones se combinaron y se disolvieron en Na_2CO_3 acuoso (0,5 N, 1,00 L) y DCM (1,00 L). La capa orgánica aislada se lavó con agua (500 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metanaminio, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0642] Etapa e: A una mezcla de cloruro de (*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metanaminio (12,5 g, 51,8 mmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (13,2 g, 56,9 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (125 mL) a 0 °C, se le agregaron 1-metilimidazol (NMI, 12,7 g, 155 mmol, 12,3 mL, 3 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 17,4 g, 62,1 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)carbamoil)-

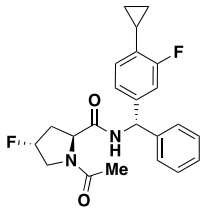
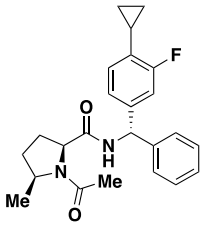
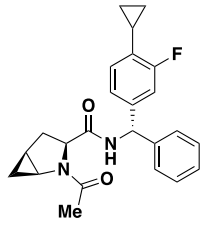
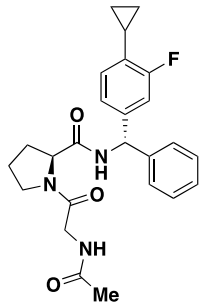
4-fluoropirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{30}F_2N_2O_3$: 457,2; encontrada 457,1.

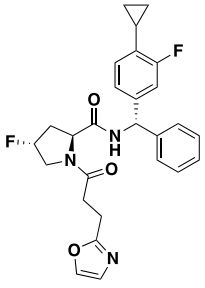
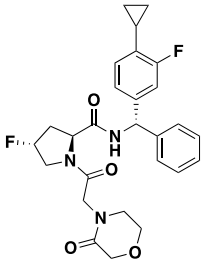
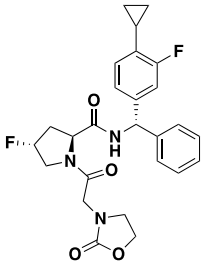
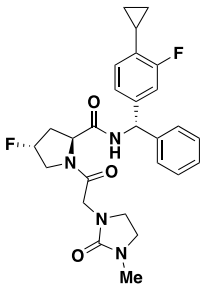
[0643] Etapa f: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (15,0 g, 32,8 mmol, 1 eq.) en EtOAc (50 mL), se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 50 mL, 6,09 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. Luego se le agregó MTBE (50 mL) a la mezcla de reacción, que luego se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción luego se filtró y la torta de filtro se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{22}F_2N_2O$: 357,2; encontrada 357,2.

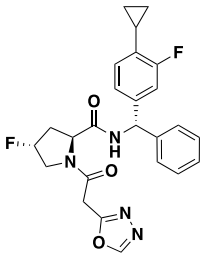
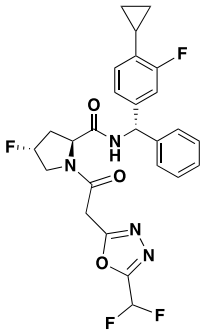
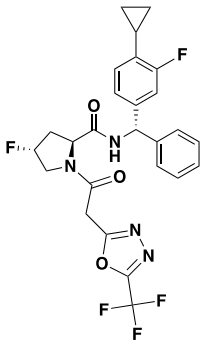
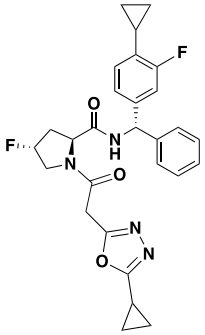
[0644] Etapa g: A una mezcla de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (3,50 g, 8,91 mmol, 1 eq.) y ácido 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acético (Intermediario A-4, 2,46 g, 11,6 mmol, 1,3 eq.) en MeCN (35 mL) a -20 °C, se le agregó 1-metilimidazol (NMI, 5,85 g, 71,3 mmol, 8 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 3,25 g, 11,6 mmol, 1,3 eq.). La mezcla resultante luego se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, seguida de HPLC preparativa, para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)acetil)-*N*-((*S*)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (5,16 g). ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 6,4:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, metanol-d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,91* (s, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,37 – 7,05 (m, 7H), 7,03 – 6,83 (m, 3H), 6,27* (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,52 – 5,03 (m, 3H), 4,74 – 4,65 (m, 1H), 4,62 – 4,48* (m, 1H), 4,23 – 3,82 (m, 2H), 3,61* (ddd, *J* = 37,1, 13,8, 3,2 Hz, 0H), 2,97 – 2,81* (m, 1H), 2,67 – 2,49 (m, 1H), 2,46 – 2,26* (m, 1H), 2,25 – 1,96 (m, 2H), 0,99 – 0,92 (m, 2H), 0,72 – 0,65 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{30}H_{28}F_2N_4O_2$: 515,2; encontrada 515,4.

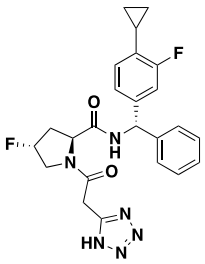
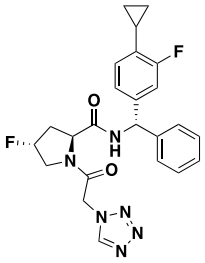
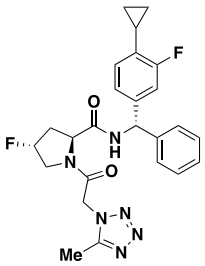
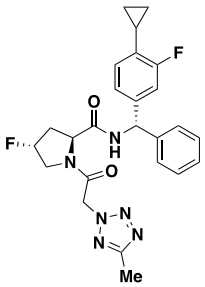
[0645] Los siguientes compuestos en la Tabla T-6 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 417, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

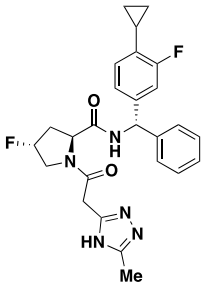
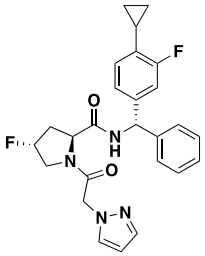
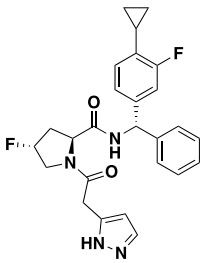
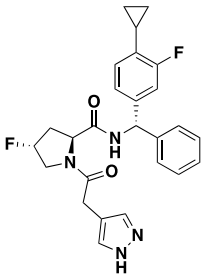
Tabla T-6

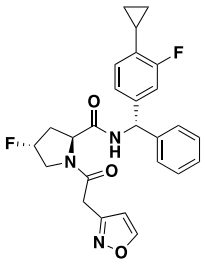
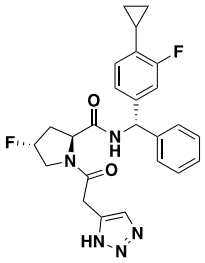
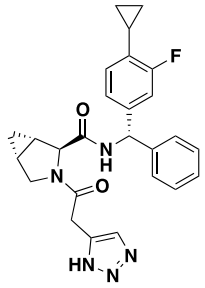
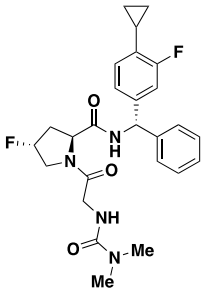
N.° de compuesto	Estructura	IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrada [M + H]$^+$
418		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	398,2	399,2
419		(2S,5S)-1-acetil-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-5-metilpirrolidin-2-carboxamida	394,2	395,2
420		(1S,3S,5S)-2-acetil-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamida	392,2	393,1
421		(2S)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida	437,2	438,1

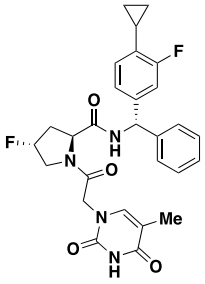
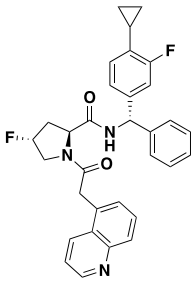
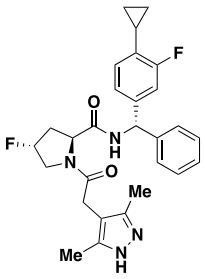
422		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[3-(1,3-oxazol-2-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,1
423		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-oxomorfolin-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	497,2	498,1
424		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	483,2	484,1
425		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	497,1

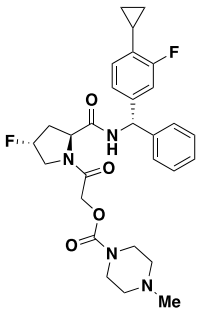
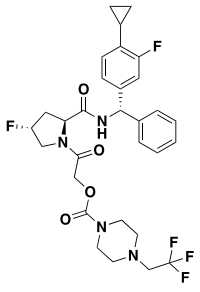
426		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,1
427		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,1
428		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,2
429		(2S,4R)-1-[2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil]-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	506,2	507,1

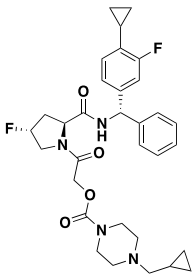
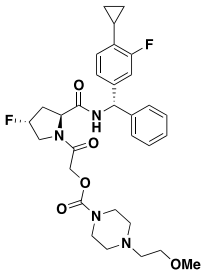
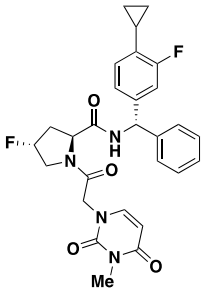
430		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,1
431		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	466,2	467,2
432		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,2
433		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,1

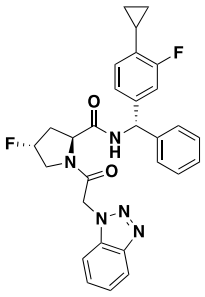
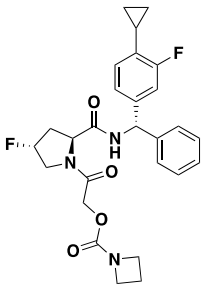
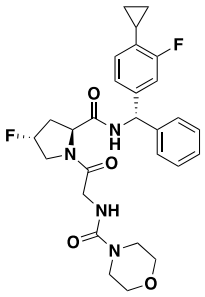
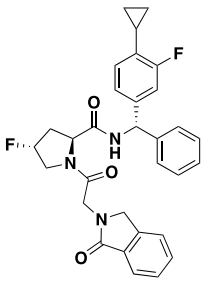
434		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,1
435		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,1
436		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,3
437		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	464,2	465,1

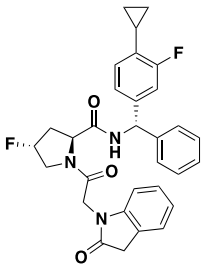
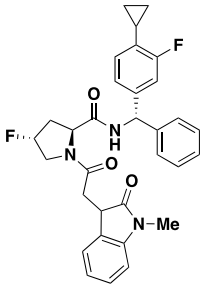
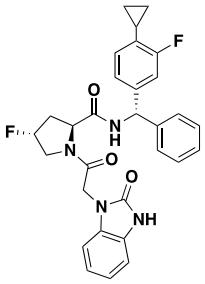
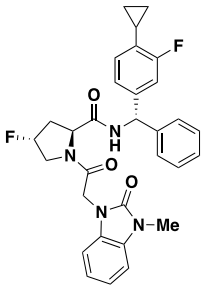
438		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,2-oxazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,1
439		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,1
440		(1S,2S,5R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-carboxamida	459,2	460,1
441		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	484,2	485,1

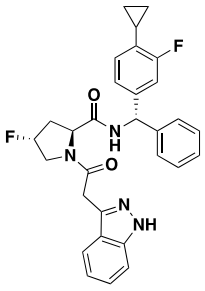
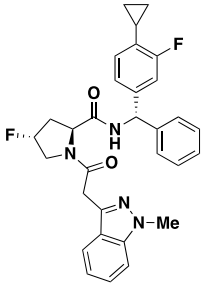
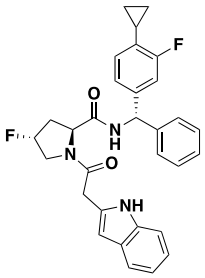
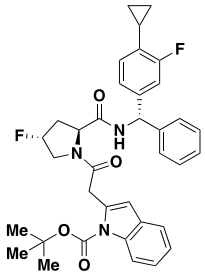
442		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	522,2	523,2
443		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(quinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	525,2	526,2
444		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	492,2	493,2

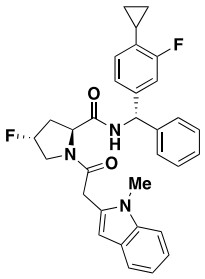
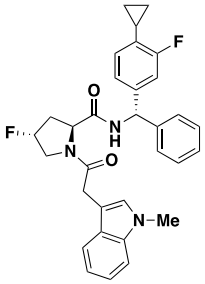
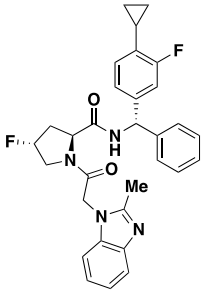
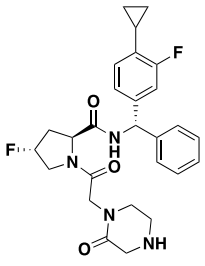
445		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-metilpiperazin-1-carboxilato	540,3	541,3
446		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato	608,2	609,2

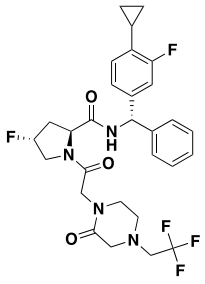
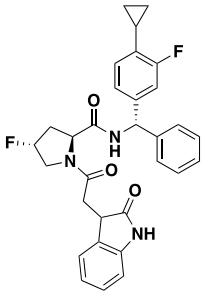
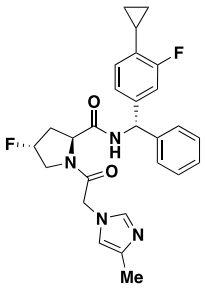
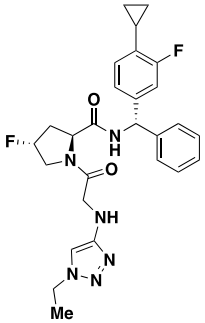
447		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxilato	580,3	581,3
448		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxilato	584,3	585,3
449		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	522,2	523,2

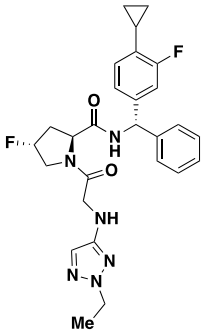
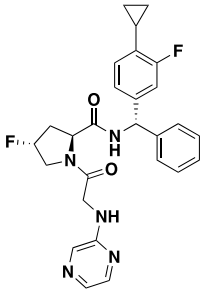
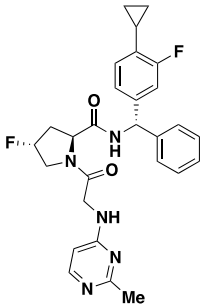
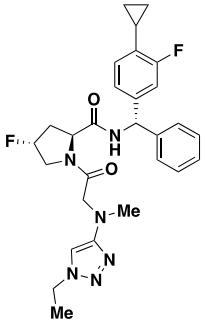
450		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,3
451		2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil azetidin-1-carboxilato	497,2	498,3
452		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}morfolin-4-carboxamida	526,2	527,3
453		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2

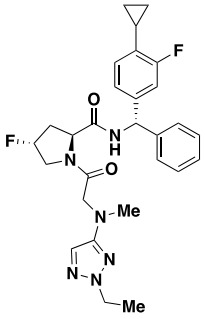
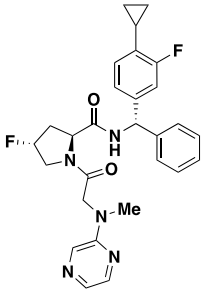
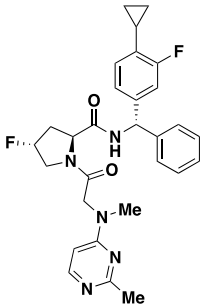
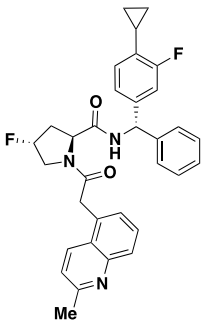
454		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,1
455		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	543,2	544,3
456		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	530,2	531,2
457		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	544,2	545,2

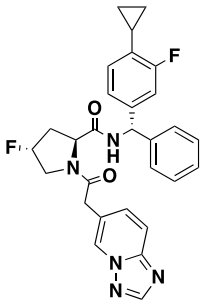
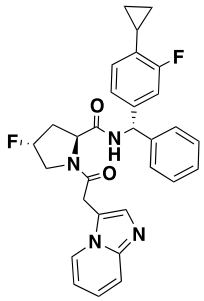
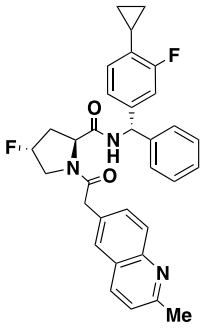
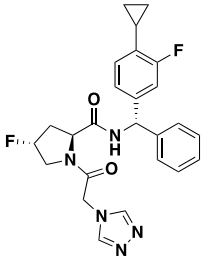
458		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	514,2	515,1
459		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	528,2	529,2
460		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	513,2	514,3
461		*ter*-butil 2-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-1-carboxilato	613,3	514,3 [M – Boc + H]$^+$

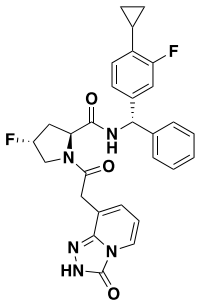
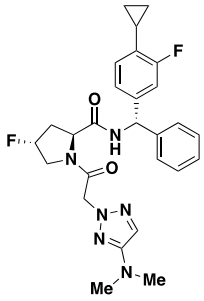
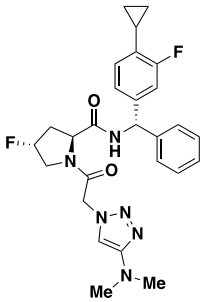
462		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	527,2	528,3
463		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	527,2	528,2
464		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	528,2	529,3
465		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxopiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	497,2

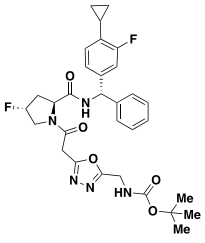
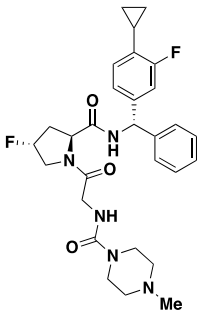
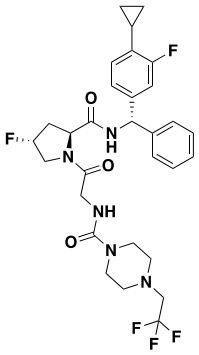
466		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	578,2	579,2
467		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2
468		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	478,2	479,2
469		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	508,2	509,3

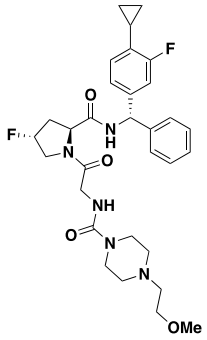
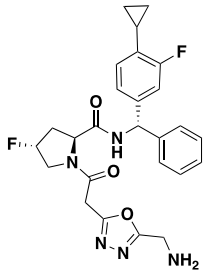
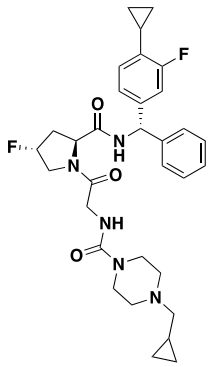
470		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	508,2	509,3
471		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(pirazin-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	491,2	492,2
472		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	505,2	506,3
473		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)(metil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	522,3	523,2

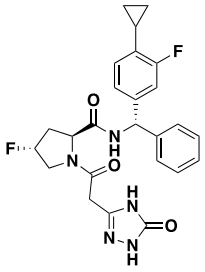
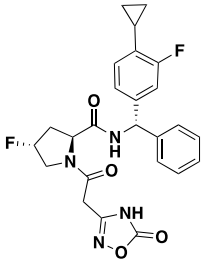
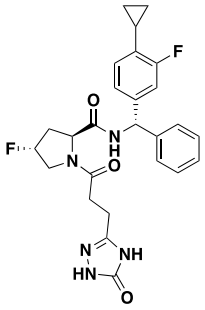
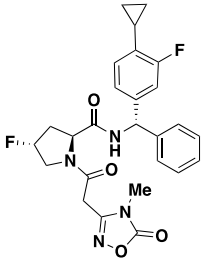
474		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)(metil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	522,3	523,2
475		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[metil(pirazin-2-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	505,2	506,1
476		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[metil(2-metilpirimidin-4-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	519,2	520,3
477		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	539,2	540,2

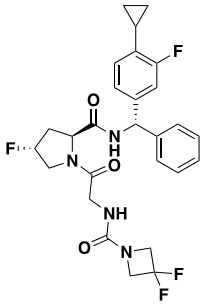
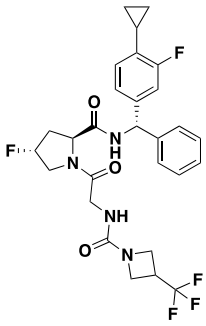
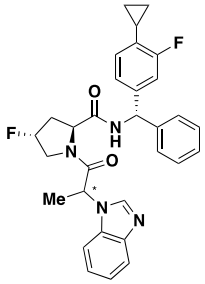
478		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,3
479		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	514,2	515,3
480		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-metilquinolin-6-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	539,2	540,2
481		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	465,2	466,3

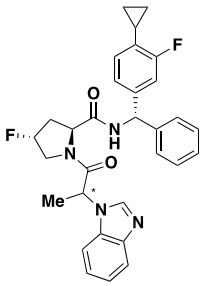
482		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{3-oxo-2H,3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	531,2	532,2
483		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-2H-1,2,3-triazol-2-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	508,2	509,2
484		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	508,2	509,2

485		*ter*-butil N-[(5-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]carbamato	595,3	596,3
486		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metilpiperazin-1-carboxamida	539,3	540,2
487		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida	607,3	608,2

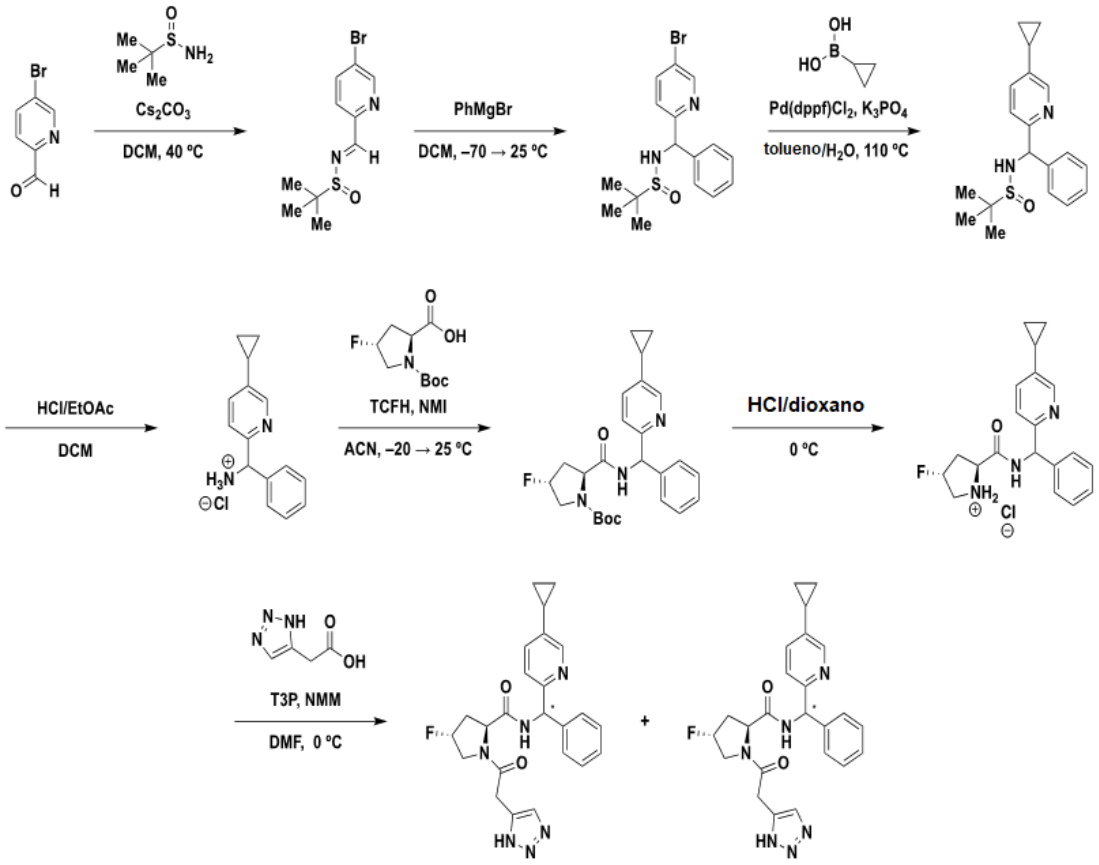
488		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxamida	583,3	584,2
489		(2S,4R)-1-{2-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	495,2	496,1
490		N-{2-[(2S,4R)-2-{[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]carbamoil}-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxamida	579,3	580,2

491		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,3
492		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	482,2	483,1
493		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoil]pirrolidin-2-carboxamida	495,2	496,2
494		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	496,2	497,1

495		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	532,2	533,1
496		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-(2-{[3-(trifluorometil)azetidin-1-carbonil]amino}acetil)pirrolidin-2-carboxamida	564,2	565,2
809		(2S,4R)-1-[(2S) o (2R)-2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD, isómero que se eluyó en segundo lugar)	528,2	529,2

810		(2S,4R)-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD, isómero que se eluyó en primer lugar)	528,2	529,3

Ejemplo S-7: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*S*) o (*R*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida y (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*R*) o (*S*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
(Compuesto 497 y Compuesto 498)



[0646] Etapa a: A una solución de 5-bromopicolinaldehído (5,00 g 26,9 mmol, 1 eq.) en DCM (50 mL) a 25 °C, se le agregaron 2-metilpropan-2-sulfinamida (3,58 g 29,6 mmol, 1,1 eq.) y Cs_2CO_3 (9,63 g 29,6 mmol, 1,1 eq.). El sistema se desgasificó y se cargó con nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 2 h en una atmósfera de N_2. Una vez enfriada, la solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*E*)-*N*-((5-bromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{13}BrN_2OS$: 289,0; encontrada 289,1.

[0647] Etapa b: Una solución de (*E*)-*N*-((5-bromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7,5 g, 25,9 mmol, 1 eq.) en DCM (80 mL) se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces y se enfrió hasta -70 °C. A la solución enfriada se agregó por goteo PhMgBr (3 M en Et_2O, 10,4 mL, 1,2 eq.) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se agitó a -70 °C durante 2 h, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *N*-((5-bromopiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{16}H_{19}BrN_2OS$: 367,0; encontrada 367,1.

[0648] Etapa c: A una solución de *N*-((5-bromopiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (9,00 g, 24,5 mmol, 1 eq.) en tolueno (200 mL) y H_2O (20 mL) a 25 °C, se le agregaron ácido ciclopropilborónico (16,8 g, 196 mmol, 8 eq.), K_3PO_4 (15,6 g, 73,5 mmol, 3 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2,00 g, 2,45 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 16 h en una atmósfera de N_2. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se agregó agua (150 mL), y la mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *N*-((5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{19}H_{24}N_2OS$: 329,2; encontrada 329,2.

[0649] Etapa d: A una solución de *N*-((5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5 g, 15,2 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (10 mL) a 0 °C en una atmósfera de N_2, se le agregó HCl en acetato de etilo (4 M, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de (5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metanamina, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{15}H_{16}N_2$: 225,1; encontrada 225,2.

[0650] Etapa e: A una solución de clorhidrato de (5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metanamina (3,50 g, 13,4 mmol, 1 eq.) en CH_3CN (30 mL) a -20 °C en una atmósfera de N_2, se le agregaron 1-metil-1H-imidazol (NMI, 4,69 g, 57,1 mmol, 3 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (3,76 g, 16,1 mmol, 1,2 eq.). Después de agitar durante 10 min, se agregó hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametilcloroformamidinio (4,52 g, 16,1 mmol, 1,2 eq.) en porciones. La mezcla de reacción luego se agitó a -20 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo

resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{25}H_{30}FN_3O_3$: 440,2; encontrada 440,3.

[0651] Etapa f: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (7 g, crudos) en 1,4-dioxano (5 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 50 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. La reacción luego se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con MTBE (3 x 10 mL) y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-((5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (6,5 g). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{22}FN_3O$: 340,2; encontrada 340,2.

[0652] Etapa g: A una solución de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-((5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (6,50 g, 17,3 mmol, 1 eq.) en DMF (50 mL) a 0 °C, se le agregaron 4-metilmorfolina (NMM, 7,00 g, 69,2 mmol, 4 eq.), ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acético (2,63 g, 20,8 mmol, 1,2 eq.) y T3P (27,5 g, 43,2 mmol, 50% en acetato de etilo, 2,5 eq.). La mezcla de reacción luego se agitó a 0 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (60 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna y SFC quiral (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250mm x 50mm, 10 µm); fase móvil: [Fase A: CO_2, Fase B: 0,1% de $NH_{3(ac.)}$ en EtOH]; isocrática a 40% B, 3,4 min) para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*S*) o (*R*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 497; isómero que se eluyó en primer lugar) y (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*R*) o (*S*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 498; isómero que se eluyó en segundo lugar).

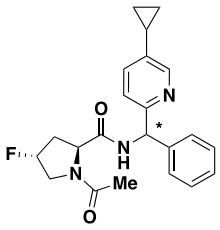
[0653] Isómero que se eluyó en primer lugar (Compuesto 497): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 4,4:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, metanol-d_4) δ 8,30 – 8,21 (m, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,14 (m, 5H), 6,18* (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,44 – 5,18 (m, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,97 – 3,75 (m, 3H), 3,70 – 3,50* (m, 2H), 2,85 – 2,70* (m, 1H), 2,65 – 2,50 (m, 1H), 2,37 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,08 – 0,95 (m, 2H), 0,75 – 0,62 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{25}FN_6O_2$: 449,2;

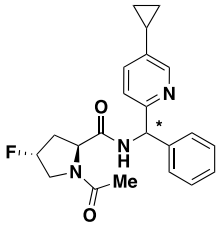
encontrada 449,2.

[0654] Isómero que se eluyó en segundo lugar (Compuesto 498): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 4,4:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, metanol-d_4) δ 8,30 – 8,21 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,17 (m, 6H), 6,18* (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,44 – 5,18 (m, 1H), 4,70 (t, *J* = 9,3, 7,7 Hz, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,98 – 3,75 (m, 3H), 3,68 – 3,51* (m, 2H), 2,85 – 2,69* (m, 1H), 2,65 – 2,50 (m, 1H), 2,38 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,08 – 0,95 (m, 2H), 0,79 – 0,60 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{25}FN_6O_2$: 449,2; encontrada 449,1.

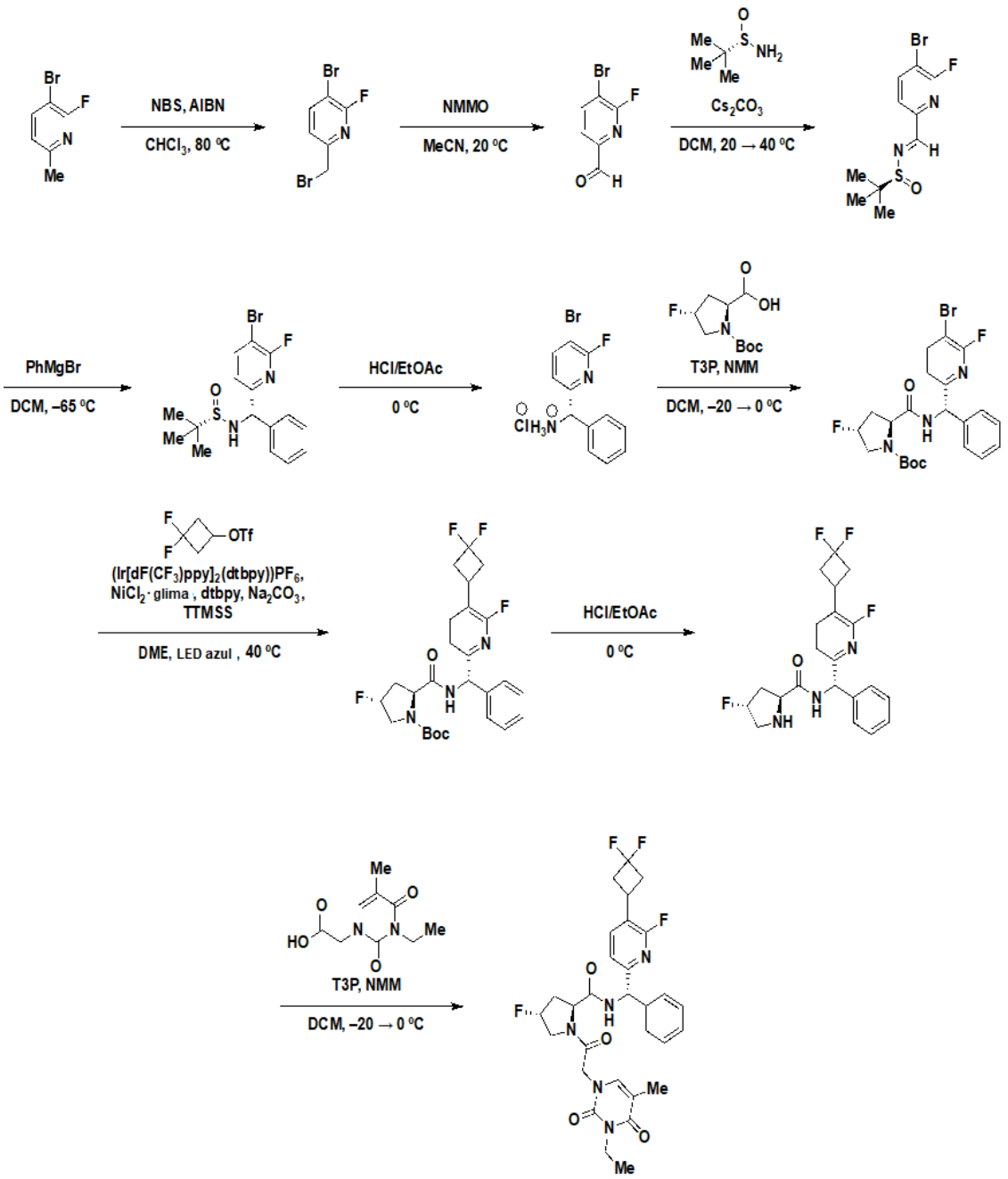
[0655] Los siguientes compuestos en la Tabla T-7 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 497 y el Compuesto 498, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla T-7

N.° de compuesto	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
499		(2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-[(*S*) o (*R*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	381,2	382,2

500		(2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-[(*R*) o (*S*)-(5-ciclopropilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	381,2	382,4

Ejemplo S-8: Síntesis de (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-1-(2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida
(Compuesto 501)



[0656] Etapa a: A una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-metilpiridina (9,00 g, 47,3 mmol, 1,00 eq.) en $CHCl_3$ (90 mL) a 25 °C en N_2, se le agregó *N*-bromosuccinimida (NBS, 10,1 g, 56,8 mmol, 1,20 eq.) y azodiisobutironitrilo (AIBN, 777 mg, 4,74 mmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 5 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (200 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El

residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-bromo-6-(bromometil)-2-fluoropiridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_4Br_2FN$: 267,9; encontrada 267,9

[0657] Etapa b: A una solución de 3-bromo-6-(bromometil)-2-fluoropiridina (13,0 g, 38,6 mmol, 80% de pureza, 1,00 eq.) en MeCN (130 mL) a 20 °C en N_2, se le agregó *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMMO, 9,06 g, 77,3 mmol, 8,16 mL, 2,00 eq.). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-bromo-6-fluoropicolinaldehído.

[0658] Etapa c: A una mezcla de 5-bromo-6-fluoropicolinaldehído (5,00 g, 24,5 mmol, 1,00 eq.) y (*S*)- 2-metilpropan-2-sulfinamida (3,27 g, 26,9 mmol, 1,10 eq.) en DCM (50 mL) a 20 °C en N_2, se le agregó Cs_2CO_3 (8,78 g, 26,9 mmol, 1,10 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 10 min antes de calentarla hasta 40 °C y agitarla durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (50 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*,*E*)-*N*-((5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

[0659] Etapa d: A una solución de (*S*,*E*)-*N*-((5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7,04 g, 22,9 mmol, 1,00 eq.) en DCM (70 mL) a -65 °C en N_2, se le agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (5,41 g, 29,8 mmol, 1,30 eq.). La mezcla resultante se agitó a -65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*)-*N*-((*S*)-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida, que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

[0660] Etapa e: A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7,50 g, 19,4 mmol, 1,00 eq.) en EtOAc (30 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/EtOAc (30 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C

durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (*S*)-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metanamina (6,18 g). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{10}BrFN_2$: 281,0; encontrada: 281,0.

[0661] Etapa f: A una mezcla de clorhidrato de (*S*)-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metanamina (0,5 g, 1,78 mmol, 1,00 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (456 mg, 1,96 mmol, 1,10 eq.) en DMF (5 mL) a -20 °C, se le agregaron *N*-metilmorfolina (NMM, 5,34 mmol, 3,00 eq.) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 3,56 mmol, 2,12 mL, 50% de pureza, 2,00 eq.). La mezcla resultante se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (0,7 g). LC-MS (ESI): m/z: $[M - t\text{-Bu} + H + H]^+$ calculada para $C_{22}H_{24}BrF_2N_3O_3$: 440,0; encontrada: 440,1.

[0662] Etapa g: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (700 mg, 1,41 mmol, 1,00 eq.) y 3-bromo-1,1-difluorociclobutano (482 mg, 2,82 mmol, 2,00 eq.) en 1,2-dimetoxietano (DME, 12 mL) a 25 °C en N_2, se le agregaron complejo de cloruro de níquel(II) etilenglicol dimetiléter ($NiCl_2$•glima, 3,1 mg, 14,1 µmol, 0,01 eq.), 4,4-di-*ter*-butil-2,2-bipiridilo (dtbpy, 3,79 mg, 14,1 µmol, 0,01 eq.), Na_2CO_3 (298 mg, 2,82 mmol, 2,00 eq.), tris(trimetilsilil)silano (TTMSS, 350 mg, 1,41 mmol, 1 eq.) e $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$ (CAS: 870987-63-6, 15,8 mg, 14,1 µmol, 0,01 eq.) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en N_2 a 25 °C bajo un LED azul de 34 W. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((S)-(5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M - t\text{-Bu} + H + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{29}F_4N_3O_3$: 452,1; encontrada: 452,1.

[0663] Etapa h: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (173 mg, 341 µmol, 1,00 eq.) en EtOAc (1 mL) a 0 °C se agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción

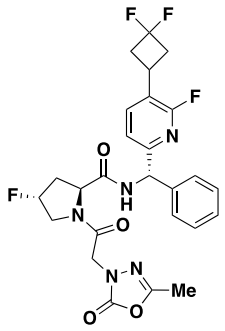
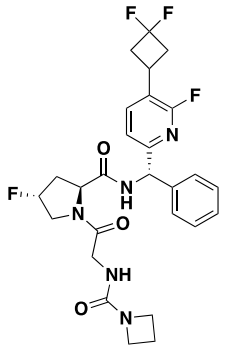
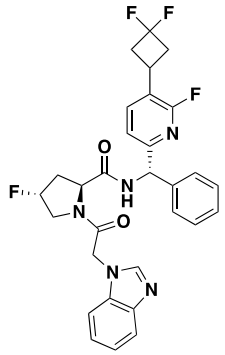
luego se concentró a presión reducida para obtener un residuo crudo. Este residuo se diluyó en DCM (20 mL) y se ajustó a pH = 7 con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla de reacción luego se extrajo con DCM (3 x 45 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (2S,4R)-N-((S)-(5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{21}F_4N_3O$: 408,2; encontrada: 408,2.

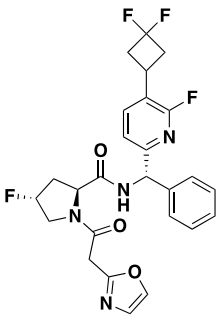
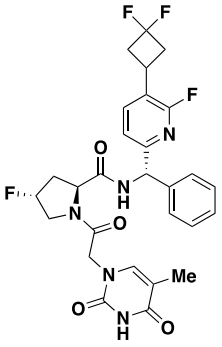
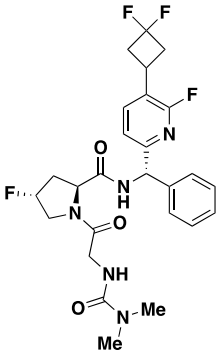
[0664] Etapa i: A una mezcla de (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (80,0 mg, 196 µmol, 1 eq.) y ácido 2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acético (62,5 mg, 295 µmol, 1,5 eq.) en DMF (3 mL) a 0 °C en N_2, se le agregaron 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 250 mg, 393 µmol, 50% de pureza, 2 eq.) y *N*-metilmorfolina (NMM, 79,5 mg, 785 µmol, 4 eq.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción luego se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con H_2O (20 mL) a 20 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il)(fenil)metil)-1-(2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 4,3:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, metanol-d_4) δ 7,88 – 7,78 (m, 1H), 7,44 – 7,37* (m, 2H), 7,37 – 7,18 (m, 7H), 7,06* (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,19* (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,50 – 5,18 (m, 1H), 4,92 – 4,77 (m, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,58* (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,15 – 3,77 (m, 4H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,86 – 2,55 (m, 3H), 2,27 – 2,07 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{30}H_{31}F_4N_5O_4$: 602,2; encontrada: 602,3.

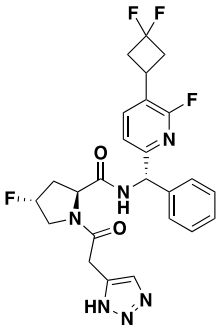
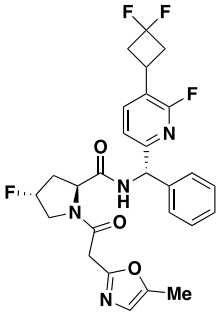
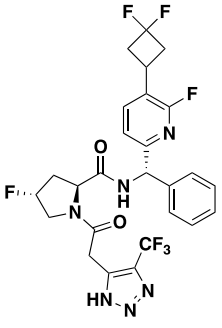
[0665] Los siguientes compuestos en la Tabla T-8 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 501, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

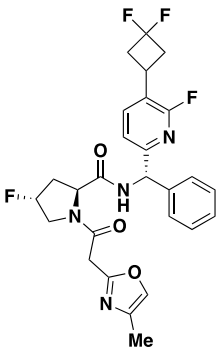
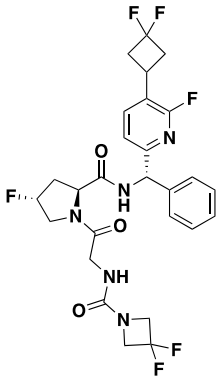
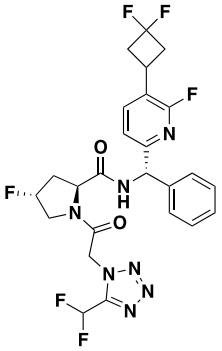
Tabla T-8

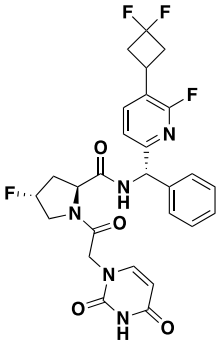
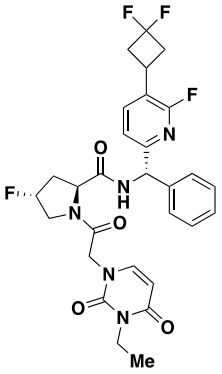
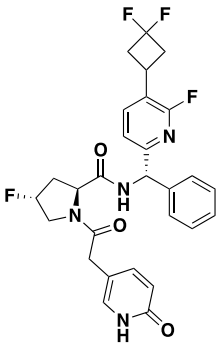
N.° de compuesto	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada [M**

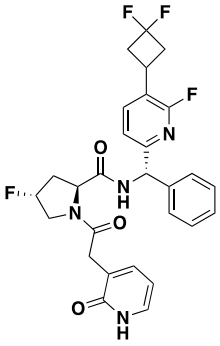
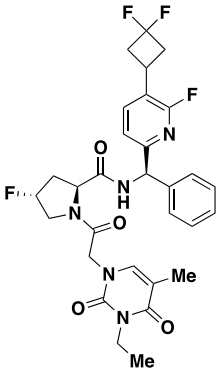
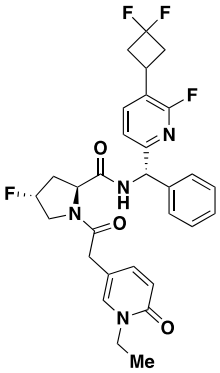
				+ H]$^+$
502		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	547,2	548,30
503		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	547,2	548,30
504		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	565,2	566,20

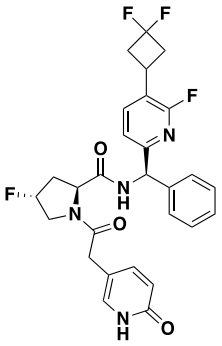
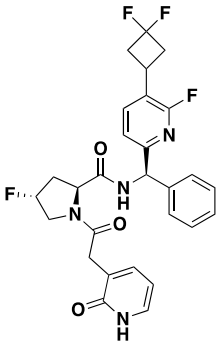
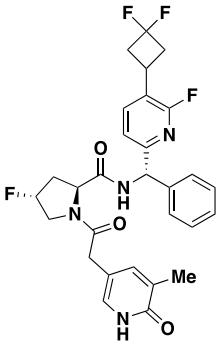
505		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,10
506		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	573,2	574,1
507		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	535,2	536,3

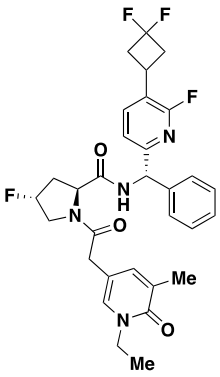
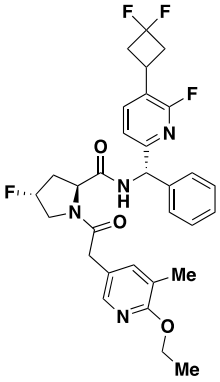
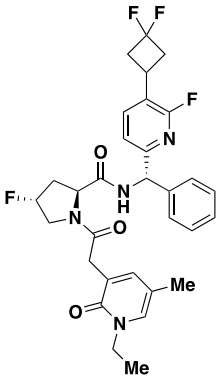
508		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	516,2	517,2
509		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	530,2	531,2
510		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	584,2	585,2

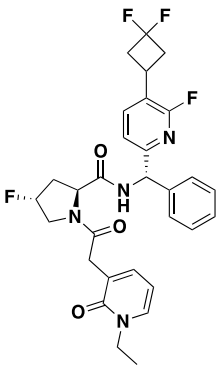
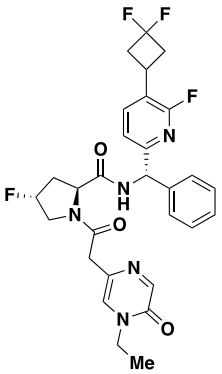
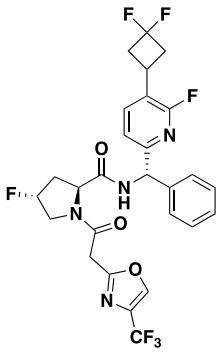
511		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	530,2	531,2
512		(2S,4R)-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	583,2	584,3
513		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	567,2	568,1

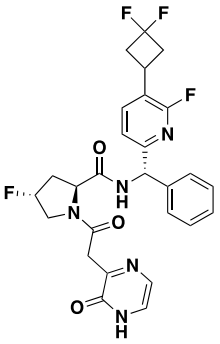
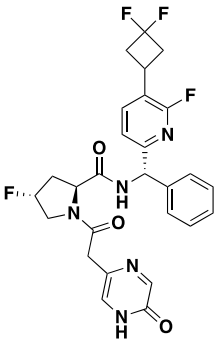
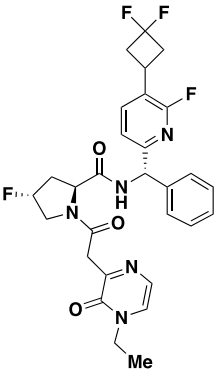
514		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	559,2	560,1
515		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	587,2	588,2
516		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	542,2	543,3

517		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	542,2	543,3
518		(2S,4R)-N-[(R)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	601,2	602,3
519		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	570,2	571,3

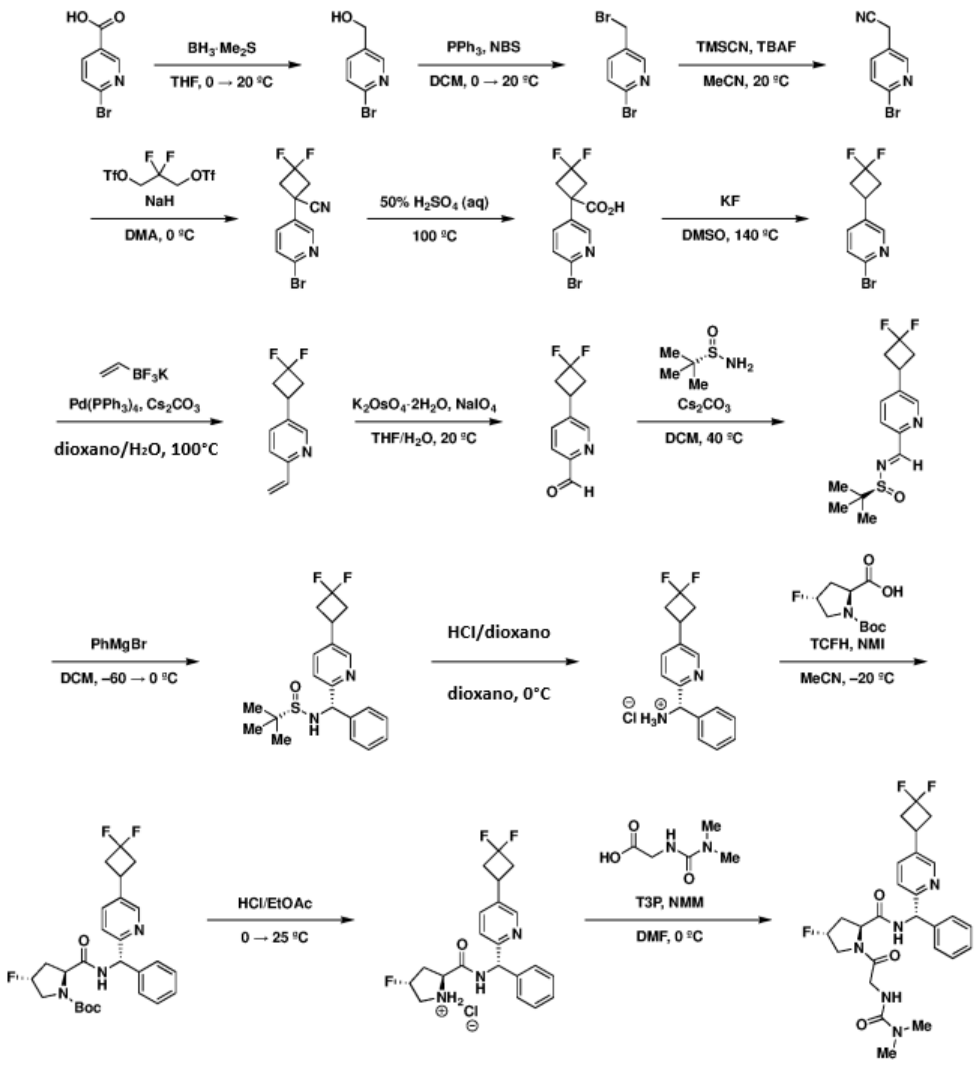
520		(2S,4R)-N-[(R)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	542,2	543,3
521		(2S,4R)-N-[(R)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	542,2	543,3
522		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	556,2	557,2

523		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	584,2	585,2
524		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(6-etoxi-5-metilpiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	584,2	585,2
525		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-etil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	584,2	585,2

526		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	570,2	571,2
527		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	571,2	572,3
528		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	584,2	585,1

529		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	543,2	544,3
530		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	543,2	544,3
531		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoropiridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)acetil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	571,2	572,3

Ejemplo S-9: Síntesis de (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metil)-1-((dimetilcarbamoil)glicil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 532)



[0666] Etapa a: A una solución de ácido 6-bromonicotínico (40 g, 198 mmol, 1 eq.) en THF (400 mL) a 0 °C en N_2, se le agregó BH_3•Me_2S (10 M, 59,40 mL, 3 eq.). La mezcla luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con MeOH (200 mL), H_2O (100 mL) y K_2CO_3 acuoso saturado (100 mL), secuencialmente. La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (6-bromopiridin-3-il)metanol. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_6H_6BrNO: 188,0; encontrada: 188,0.

[0667] Etapa b: A una solución de (6-bromopiridin-3-il)metanol (16,2 g, 86,3 mmol, 1 eq.) y PPh_3 (26,0 g, 99,7 mmol, 1,15 eq.) en DCM (150 mL) a 0 °C, se le agregó *N*-bromosuccinimida (NBS, 17,7 g, 99,7 mmol, 1,15 eq.). La mezcla resultante luego se

dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (200 mL) a 20 °C, y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-bromo-5-(bromometil)piridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_6H_5Br_2N$: 249,9; encontrada: 249,9.

[0668] Etapa c: A una solución de cianuro de trimetilsililo (TMSCN, 12,5 g, 126 mmol, 15,7 mL, 1 eq.) en CH_3CN (30 mL) a 0 °C, se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 1 M, 126 mL, 1,5 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. Luego se agregó 2-bromo-5-(bromometil)piridina (21,1 g, 84,9 mmol, 1 eq.) en CH_3CN (100 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (150 mL). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(6-bromopiridin-3-il)acetonitrilo. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_7H_5BrN_2$: 197,0; encontrada: 197,0.

[0669] Etapa d: A una solución de 2-(6-bromopiridin-3-il)acetonitrilo (13,5 g, 68,5 mmol, 1 eq.) en dimetilacetamida (DMA, 130 mL) a 0 °C en N_2, se le agregó NaH (5,48 g, 137 mmol, 60% de pureza, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se le agregó [2,2-difluoro-3-(trifluorometilsulfoniloxi)propil] trifluorometansulfonato (30,9 g, 82,2 mmol, 1,2 eq.) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante luego se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de agua helada (100 mL) a 0 °C. La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-(6-bromopiridin-3-il)-3,3-difluorociclobutan-1-carbonitrilo. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_7BrF_2N_2$: 273,0; encontrada: 273,0.

[0670] Etapa e: Una mezcla de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3,3-difluorociclobutan-1-carbonitrilo (2,34 g, 8,57 mmol, 1 eq.) en H_2SO_4 acuoso (40 mL, 50%) se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se ajustó a pH = 6 con K_2CO_3 acuoso saturado a 0 °C. La mezcla resultante luego se

extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 1-(6-bromopiridin-3-il)-3,3-difluorociclobutan-1-carboxílico. El residuo crudo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_8BrF_2NO_2$: 292,0; encontrada: 292,0.

[0671] Etapa f: Una mezcla de ácido 1-(6-bromopiridin-3-il)-3,3-difluorociclobutan-1-carboxílico (2,30 g, 7,87 mmol, 1 eq.) y KF (2,29 g, 39,4 mmol, 5 eq.) en DMSO (10 mL) se calentó hasta 140 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada (50 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-bromo-5-(3,3-difluorociclobutil)piridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_9H_8BrF_2N$: 248,0; encontrada: 248,1.

[0672] Etapa g: Una mezcla de 2-bromo-5-(3,3-difluorociclobutil)piridina (6 g, 24,1 mmol, 1 eq.), viniltrifluoroborato de potasio (4,86 g, 36,2 mmol, 1,5 eq.), Cs_2CO_3 (15,7 g, 48,3 mmol, 2 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (2 g, 1,73 mmol, 0,07 eq.) en dioxano (100 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó, se colocó en N_2, se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 5-(3,3-difluorociclobutil)-2-vinilpiridina, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

[0673] Etapa h: A una solución de 5-(3,3-difluorociclobutil)-2-vinilpiridina (4 g, 20,4 mmol, 1 eq.) en THF (100 mL) y H_2O (30 mL) a 0 °C, se le agregaron $NaIO_4$ (17,5 g, 81,9 mmol, 4 eq.) y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (377 mg, 1,02 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró y la mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 5-(3,3-difluorociclobutil)picolinaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_9F_2NO$: 198,0; encontrada:198,0.

[0674] Etapa i: Una mezcla de 5-(3,3-difluorociclobutil)picolinaldehído (2,5 g, 12,6 mmol, 1 eq.), (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,69 g, 13,9 mmol, 1,1 eq.) y Cs_2CO_3 (6,20 g, 19,0 mmol, 1,5 eq.) en DCM (50 mL) se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.

El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*,*E*)-*N*-((5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{14}H_{18}F_2N_2OS$: 301,1; encontrada: 301,1.

[0675] Etapa j: A una solución en agitación de (*S*,*E*)-*N*-((5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,50 g, 11,6 mmol, 1 eq.) en DCM (50 mL) a -60 °C, se le agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (3 M, 5,83 mL, 1,5 eq.). La mezcla luego se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) a 0 °C. La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*S*)-*N*-[(*S*)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-2-piridil]-fenil-metil]-2-metil-propan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{24}F_2N_2OS$: 379,2; encontrada: 379,2.

[0676] Etapa k: A una mezcla de (*S*)-*N*-[(*S*)-[5-(3,3-difluorociclobutil)-2-piridil]-fenil-metil]-2-metil-propan-2-sulfinamida (4,0 g, 10,5 mmol, 1 eq.) en dioxano (20 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 30 mL, 11,3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metanaminio, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{16}H_{16}F_2N_2$: 275,1; encontrada: 275,2.

[0677] Etapa l: A una mezcla de cloruro de (*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metanaminio (3,09 g, 10,3 mmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-ter-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (2,88 g, 12,3 mmol, 1,2 eq.) en MeCN (50 mL) a -20 °C en N_2, se le agregaron 1-metilimidazol (NMI, 2,54 g, 30,8 mmol, 3 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 3,47 g, 12,3 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 h. La reacción luego se inactivó con H_2O (100 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$: 490,2; encontrada: 490,3

[0678] Etapa m: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-(3,3-

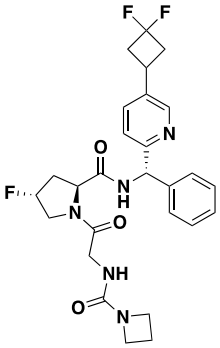
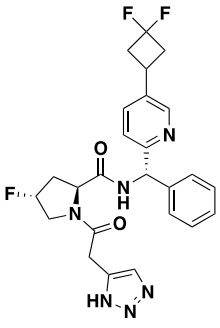
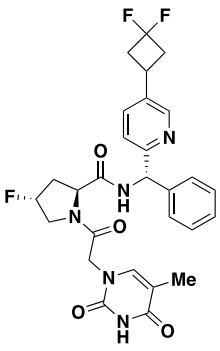
difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (5,00 g, 10,2 mmol, 1 eq.) en EtOAc (30 mL) a 0 °C, se le agregó por goteo HCl/EtOAc (4 M, 30mL). La reacción luego se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se trituró con *i*-PrOH/EtOH (relación=4:1, 150 mL) para obtener cloruro de (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-io. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O$: 390,2; encontrada: 390,3.

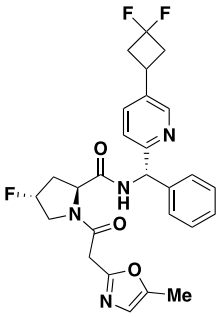
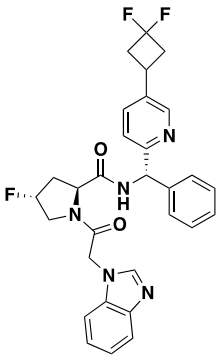
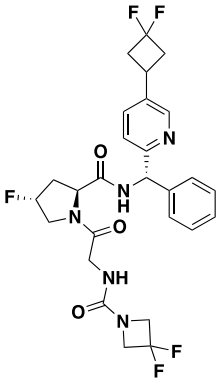
[0679] Etapa n: A una solución de cloruro de (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-io (80 mg, 205 µmol, 1 eq.) y (dimetilcarbamoil)glicina (36,0 mg, 246 µmol, 1,2 eq.) en DCM (3 mL) a 0 °C, se le agregaron *N*-metilmorfolina (NMM, 104 mg, 1,03 mmol, 5 eq.) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 196 mg, 308 µmol, 50% de pureza, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua (10 mL) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-(5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)(fenil)metil)-1-((dimetilcarbamoil)glicil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 2,3:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27* (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,50 – 8,41 (m, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,37 – 7,18 (m, 4H), 6,46 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,35* (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,16 – 6,05 (m, 1H), 5,46 – 5,18 (m, 1H), 4,85* (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 2H), 3,75 – 3,57 (m, 2H), 3,51 – 3,22 (m, 4H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,84 – 2,68 (m, 4H), 2,23 – 1,85 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$: 518,2; encontrada: 518,4.

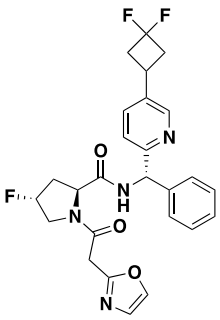
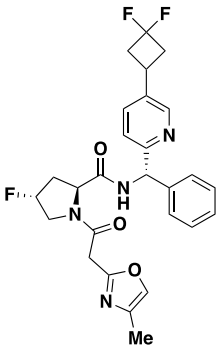
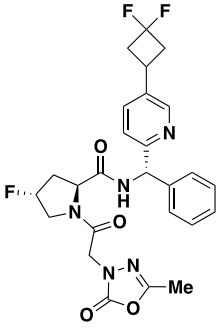
[0680] Los siguientes compuestos en la Tabla T-9 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 532, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

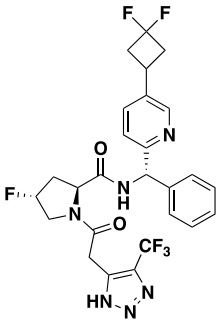
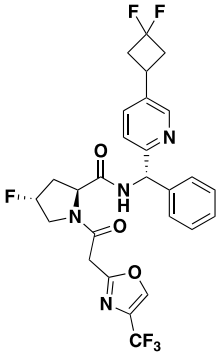
Tabla T-9

N.° de compuesto	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**

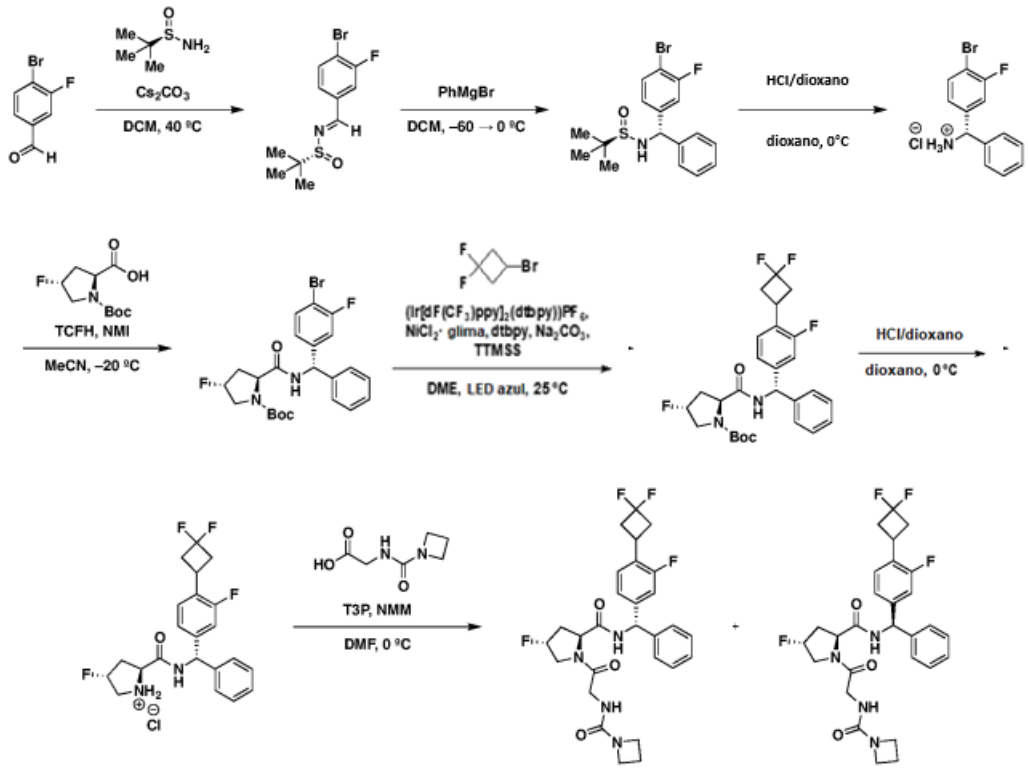
533		(2S,4R)-1-{2-[(azetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2
534		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	498,2	499,3
535		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	555,2	556,4

536		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	512,2	513,1
537		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	547,2	548,1
538		(2S,4R)-1-{2-[(3,3-difluoroazetidin-1-carbonil)amino]acetil}-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	565,2	566,2

539		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	498,2	499,4
540		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	512,2	513,4
541		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2

542		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	566,2	567,1
543		(2S,4R)-N-[(S)-[5-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	566,2	567,1

Ejemplo S-10: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-((azetidin-1-carbonil)glicil)-*N*-((*S*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida y (2*S*,4*R*)-1-((azetidin-1-carbonil)glicil)-*N*-((*R*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (Compuestos 544 y 545)



[0681] Etapa a: Una mezcla de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (25 g, 123 mmol, 1 eq.), (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (16,4 g, 135 mmol, 1,1 eq.) y Cs_2CO_3 (60,1 g, 184 mmol, 1,5 eq.) en DCM (150 mL) a 40 °C se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*,*E*)-*N*-(4-bromo-3-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (37 g). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{13}BrFNOS$: 306,0; encontrada: 305,9.

[0682] Etapa b: A una solución de (*R*,*E*)-*N*-(4-bromo-3-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (37 g, 120 mmol, 1 eq.) en DCM (150 mL) a -60 °C, se le agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (3 M, 48,3 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 h antes de calentarla hasta 0 °C y agitarla durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (300 mL) a 0 °C. La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*)-*N*-((*S*)-(4-bromo-3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{17}H_{19}BrFNOS$: 384,0; encontrada: 383,9.

[0683] Etapa c: A una mezcla de (*R*)-*N*-((*S*)-(4-bromo-3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-

metilpropan-2-sulfinamida (45 g, 117 mmol, 1 eq.) en dioxano (200 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 500 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el sólido blanco se lavó con éter de petróleo (3 x 50 mL). El sólido lavado luego se secó a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con 2-metoxi-2-metilpropano para obtener cloruro de (*S*)-(4-bromo-3-fluorofenil)(fenil)metanaminio. LC-MS (ESI): m/z: $[M - NH_2]^+$ calculada para $C_{13}H_{11}BrFN$: 263,0; encontrada: 263,0.

[0684] Etapa d: A una solución de cloruro de (*S*)-(4-bromo-3-fluorofenil)(fenil)metanaminio (20 g, 63,1 mmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (17,6 g, 75,8 mmol, 1,2 eq.) en CH_3CN (300 mL) a -20 °C, se le agregaron *N*-metilimidazol (NMI, 25,9 g, 315 mmol, 5 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 19,5 g, 69,4 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante luego se agitó a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (500 mL) a 20 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(4-bromo-3-fluorofenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{23}H_{25}BrF_2N_2O_3$: 495,1; encontrada: 495,0.

[0685] Etapa e: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(4-bromo-3-fluorofenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (5 g, 10,0 mmol, 1 eq.) en dimetilacetamida (DME, 10 mL) a 25 °C en N_2, se le agregaron 3-bromo-1,1-difluoro-ciclobutano (2,59 g, 15,1 mmol, 1,5 eq.), complejo de cloruro de níquel(II) etilenglicol dimetiléter ($NiCl_2$•glima, 11,0 mg, 50,4 µmol, 0,005 eq.), 4,4-di-*ter*-butil-2,2-bipiridilo (dtbpy, 13,5 mg, 50,4 µmol, 0,005 eq.), Na_2CO_3 (2,14 g, 20,1 mmol, 2 eq.), tris(trimetilsilil)silano (TTMSS, 2,51 g, 10,0 mmol, 3,11 mL, 1 eq.) e $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$ (113 mg, 100 µmol, 0,01 eq.). La mezcla resultante se agitó en N_2 a 25 °C bajo un LED azul de 34 W durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{27}H_{30}F_4N_2O_3$: 507,2; encontrada: 507,2.

[0686] Etapa f: A una mezcla de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-

3-fluorofenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (2,5 g, 4,94 mmol, 1 eq.) en dioxano (20 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 20 mL), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida, y el residuo crudo obtenido se recristalizó a partir de isopropanol (20 mL) para obtener cloruro de (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-io. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_2O$: 407,2; encontrada: 407,1.

[0687] Etapa g: A una solución de cloruro de (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-io (130 mg, 294 µmol, 1 eq.) en DMF (1 mL) a 0 °C, se le agregaron ácido 2-(azetidin-1-carboxamido)acético (68,6 mg, 352 µmol, 1,2 eq., sal de HCl), *N*-metilmorfolina (NMM, 178 mg, 1,76 mmol, 6 eq.) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 374 mg, 587 µmol, 50% de pureza, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener una mezcla de (2*S*,4*R*)-1-((azetidin-1-carbonil)glicil)-*N*-((*S*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida y (2*S*,4*R*)-1-((azetidin-1-carbonil)glicil)-*N*-((*R*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida. Esta mezcla purificada luego se separó mediante SFC quiral para obtener (2*S*,4*R*)-1-((azetidin-1-carbonil)glicil)-*N*-((*S*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (isómero principal, Compuesto 544) y (2*S*,4*R*)-1-((azetidin-1-carbonil)glicil)-*N*-((*R*)-(4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (isómero secundario, Compuesto 545).

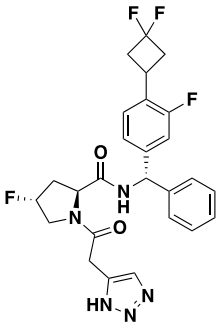
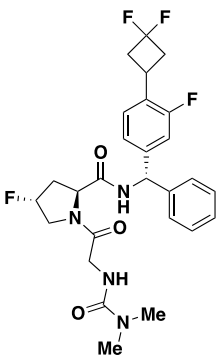
[0688] Isómero principal (Compuesto 544): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 3:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 0H), 8,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,21 (m, 7H), 7,18 – 7,04 (m, 3H), 6,40 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,28 (t, *J* = 5,8 Hz, 0H), 6,14 – 6,03 (m, 1H), 5,47 – 5,19 (m, 2H), 4,72 (t, *J* = 8,1 Hz, 0H), 4,52 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,58 (m, 11H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,05 – 2,90 (m, 2H), 2,83 – 2,64 (m, 2H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 3H), 2,04 – 1,83 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{28}H_{30}F_4N_4O_3$: 547,2; encontrada 547,3.

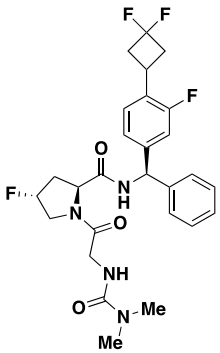
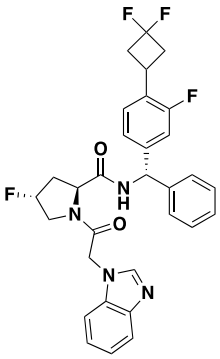
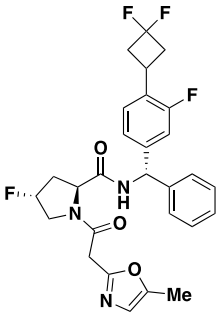
[0689] Isómero secundario (Compuesto 545): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de

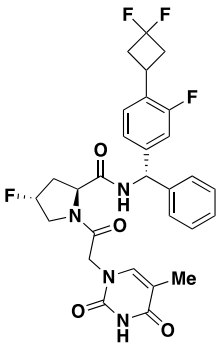
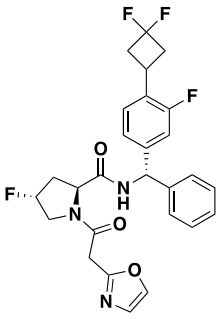
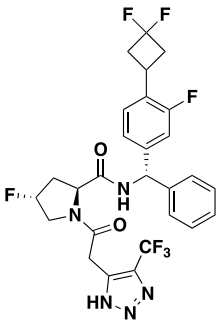
2,6:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22* (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,08 (m, 7H), 6,38 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,28* (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,14 – 6,03 (m, 1H), 5,48 – 5,20 (m, 1H), 4,72* (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,01 – 3,70 (m, 5H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,05 – 2,90 (m, 2H), 2,83 – 2,67 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 2,07 – 1,85 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{28}H_{30}F_4N_4O_3$: 547,2; encontrada 547,3.

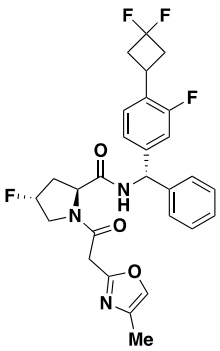
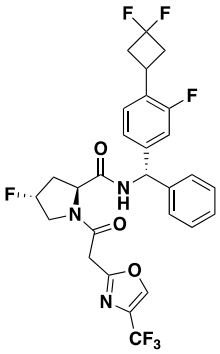
[0690] Los siguientes compuestos en la Tabla T-10 se sintetizaron con procedimientos similares a los de los Compuestos 544 y 545, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla T-10

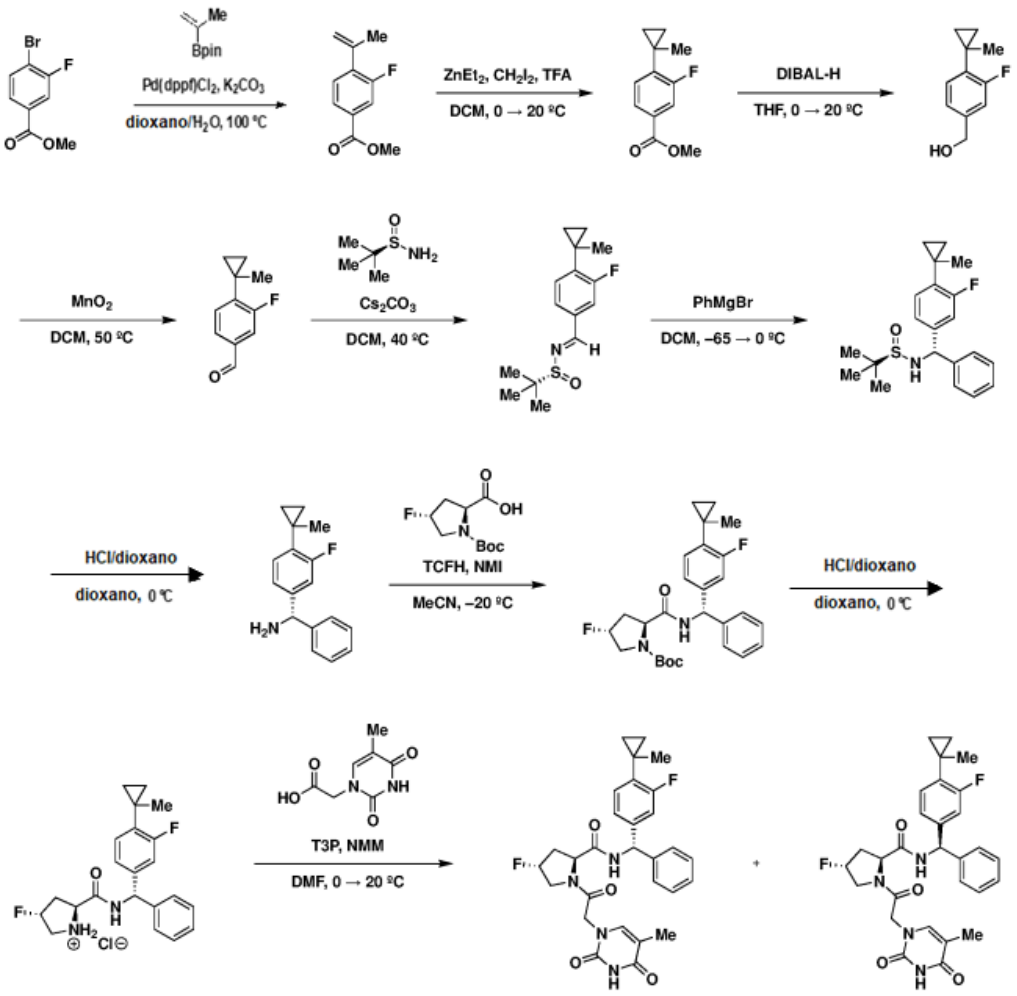
N.° de compuesto	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
546		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,3
547		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,2

548		(2S,4R)-N-[(R)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	534,2	535,2
549		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida	564,2	565,1
550		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,1

551		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	572,2	488,3
552		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	515,2	516,4
553		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	583,2	584,2

554		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2
555		(2S,4R)-N-[(S)-[4-(3,3-difluorociclobutil)-3-fluorofenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-{2-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	583,2	584,1

Ejemplo S-11: Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida y (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*R*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida
(Compuestos 556 y 557)



[0691] Etapa a: A una solución de metil 4-bromo-3-fluoro-benzoato (25,0 g, 107 mmol, 1 eq.) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (36,0 g, 214 mmol, 2 eq.) en dioxano (200 mL) y H_2O (10 mL) en N_2, se le agregaron K_2CO_3 (44,4 g, 321 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl_2 (3,15 g, 4,30 mmol, 0,04 eq.). La reacción luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h en N_2. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 3-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)benzoato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{11}FO_2$: 195,1; encontrada: 195,1.

[0692] Etapa b: A una solución de $ZnEt_2$ (1 M en hexano, 154 mL, 2,50 eq.) en DCM (100 mL) a 0°, se le agregó por goteo TFA (18,3 g, 160 mmol,

2,61 eq.) en DCM (30 mL) a lo largo de 15 min. Luego se agregó por goteo diyodometano (41,3 g, 154 mmol, 12,4 mL, 2,50 eq.) en DCM (30 mL) a 0 °C. Después de 15 min, se agregó por goteo metil 3-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)benzoato (12 g, 61,7 mmol, 1 eq.) en DCM (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción luego se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 16 h. La reacción luego se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)benzoato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{12}H_{13}FO_2$: 209,1; encontrada: 209,1.

[0693] Etapa c: A una solución de metil 3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)benzoato (12 g, 46,1 mmol, 18,1 mL, 80% de pureza, 1 eq.) en THF (100 mL) a 0 °C, se le agregó hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H, 1 M en THF, 138 mL, 3 eq.). La reacción luego se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)metanol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M - H_2O]^+$ calculada para $C_{11}H_{13}FO$: 163,1; encontrada: 163,1.

[0694] Etapa d: A una solución de (3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)metanol (8 g, 44,3 mmol, 1 eq.) en DCM (150 mL) a 25 °C, se le agregó MnO_2 (57,8 g, 665 mmol, 15 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se vertió en H_2O (100 mL) a 0 °C, y la mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)benzaldehído, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{11}FO$: 179,1; encontrada: 179,1.

[0695] Etapa e: A una mezcla de 3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)benzaldehído (10 g, 56,1 mmol, 1 eq.) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7,48 g, 61,7 mmol, 1,1 eq.) en DCM (150 mL) a 25 °C, se le agregó Cs_2CO_3 (27,4 g, 84,1 mmol, 1,5 eq.). La mezcla

resultante se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió en H_2O (50 mL) a 0 °C, y la mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*,*E*)-*N*-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{15}H_{20}FNOS$: 282,1; encontrada: 282,0.

[0696] Etapa f: A una solución de (*R*,*E*)-*N*-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (13 g, 46,2 mmol, 1 eq.) en DCM (150 mL) a -60 °C, se le agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (3 M, 18,4 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) a 0 °C, y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*)-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{26}FNOS$: 360,2; encontrada: 360,1.

[0697] Etapa g: A una mezcla de (*R*)-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (15 g, 41,7 mmol, 1 eq.) en dioxano (100 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 150 mL), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (3 x 50 mL). La torta de filtro luego se agregó a $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL) y se agitó durante 20 min. La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metanamina. LC-MS (ESI): m/z: $[M - NH_2]^+$ calculada para $C_{17}H_{18}FN$: 240,1; encontrada: 240,0.

[0698] Etapa h: A una solución de (*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metanamina (1,2 g, 4,70 mmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (1,32 g, 5,64 mmol, 1,2 eq.) en CH_3CN (20 mL) a -20 °C, se le agregaron *N*-metilimidazol (NMI, 1,93 g, 23,5 mmol, 1,87 mL, 5 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 1,58 g, 5,64

mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 0 °C y se inactivó con H_2O (50 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{27}H_{32}F_2N_2O_3$: 471,2; encontrada: 471,1.

[0699] Etapa i: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (2 g, 4,25 mmol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4M, 20 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-io. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_2O$: 371,2; encontrada: 371,1.

[0700] Etapa j: A una solución de cloruro de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-io (100 mg, 270 µmol, 1 eq.) en DMF (1,00 mL) a 0 °C, se le agregaron ácido 2-(5-metil-2,4-dioxo-pirimidin-1-il)acético (64,6 mg, 351 µmol, 1,3 eq.), *N*-metilmorfolina (NMM, 149 mg, 1,47 mmol, 6 eq.) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 344 mg, 540 µmol, 50% de pureza, 2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción luego se dejó calentar hasta 20 °C y durante 15 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida (isómero principal, Compuesto 556) y (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*R*)-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)(fenil)metil)-1-(2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida (isómero secundario, Compuesto 557).

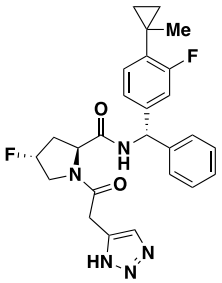
[0701] Isómero principal (Compuesto 556): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 3,1:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (br s, 1H), 9,26* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,86 (d,

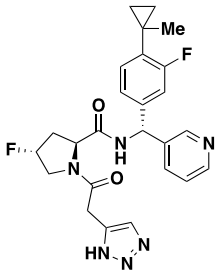
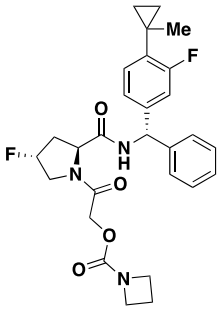
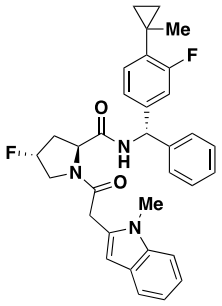
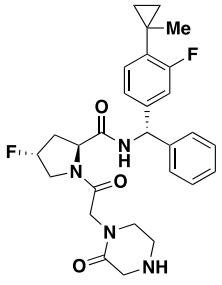
J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 7H), 7,11 – 7,02* (m, 2H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 6,10* (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,52 – 5,22 (m, 1H), 4,77* (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,58 – 4,41 (m, 2H), 4,06 – 3,89 (m, 1H), 3,82 – 3,65 (m, 1H), 3,53 – 3,36* (m, 1H), 2,82 – 2,68* (m, 1H), 2,27 – 2,09* (m, 1H), 2,09 – 1,88 (m, 1H), 1,78 – 1,70 (m, 3H), 1,31 – 1,25 (m, 3H), 0,77 – 0,63 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{29}H_{30}F_2N_4O_4$: 537,2; encontrada 537,3.

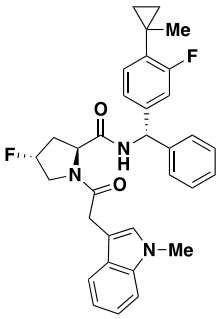
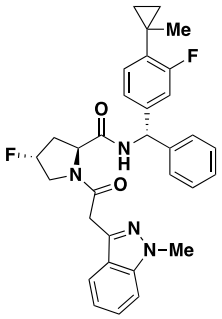
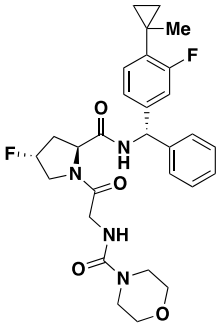
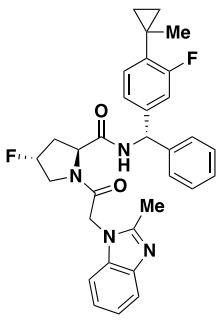
[0702] Isómero secundario (Compound 557): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 3,3:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (br s, 1H), 9,27* (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 – 7,20 (m, 6H), 7,17 – 6,94 (m, 2H), 6,11* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,54 – 5,21 (m, 1H), 4,77* (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,05 – 3,86 (m, 1H), 3,83 – 3,65 (m, 1H), 3,53 – 3,36* (m, 1H), 2,25 – 1,87 (m, 1H), 1,78 – 1,70 (m, 3H), 1,30 – 1,21 (m, 3H), 0,75 – 0,62 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{29}H_{30}F_2N_4O_4$: 537,2; encontrada 537,3.

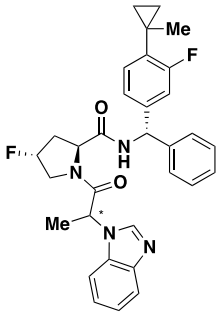
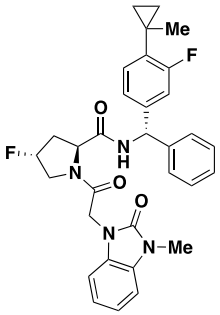
[0703] Los siguientes compuestos en la Tabla T-11 se sintetizaron con procedimientos similares a los de los Compuestos 556 y 557, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

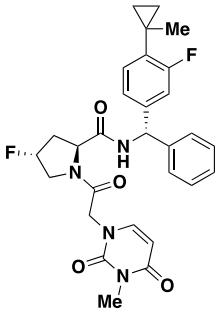
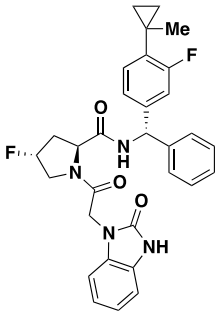
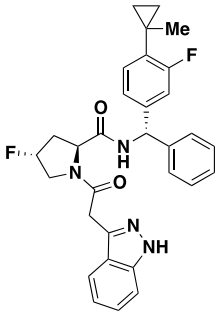
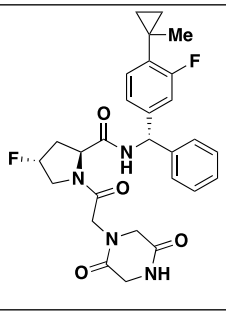
Tabla T-11

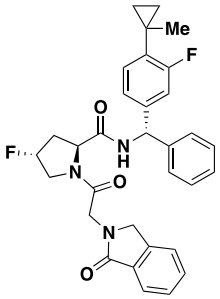
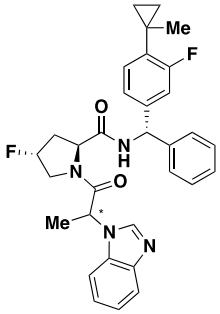
N.° de compuesto	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
558		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,2

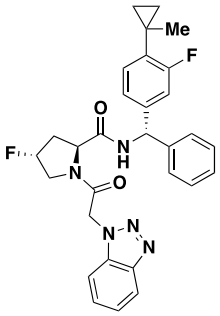
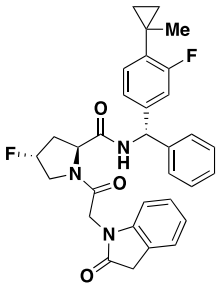
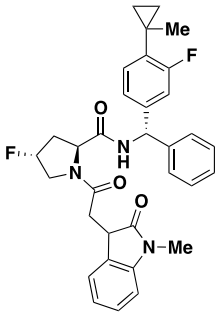
559		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](piridin-3-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	480,2	481,3
560		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil azetidin-1-carboxilato	511,2	512,3
561		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	541,3	542,3
562		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-oxopiperazin-1-il)acetil]pirrolidin-	510,2	511,3

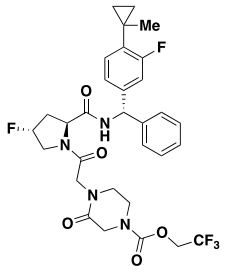
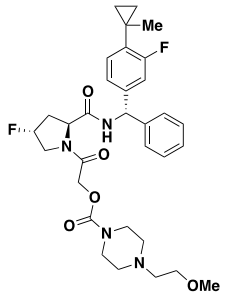
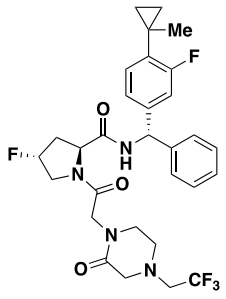
		2-carboxamida		
563		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	541,3	542,3
564		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	542,2	543,1
565		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}morfolin-4-carboxamida	540,3	541,3
566		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-	542,2	543,3

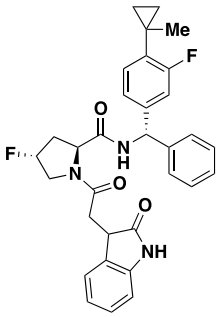
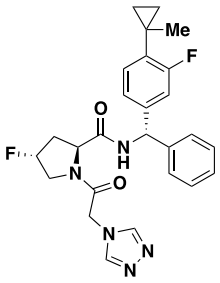
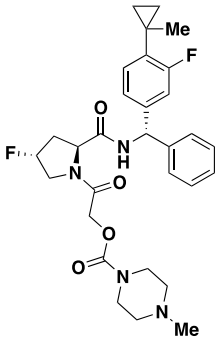
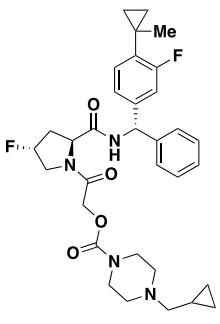
		il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida		
567		(2S,4R)-1-[(2R) o (2S)-2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK IG-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	542,2	543,3
568		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	558,2	559,3

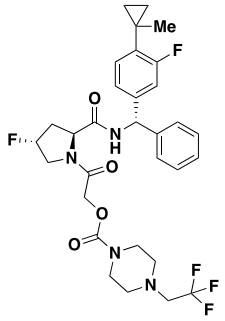
569		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	536,2	537,2
570		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	544,2	545,3
571		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	528,2	529,1
572		(2S,4R)-1-[2-(2,5-dioxopiperazin-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fe	524,2	525,2

		nil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida		
573		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	543,2	544,1
574		(2S,4R)-1-[(2S) o 2R)-2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)propanoil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK IG-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	542,2	543,3

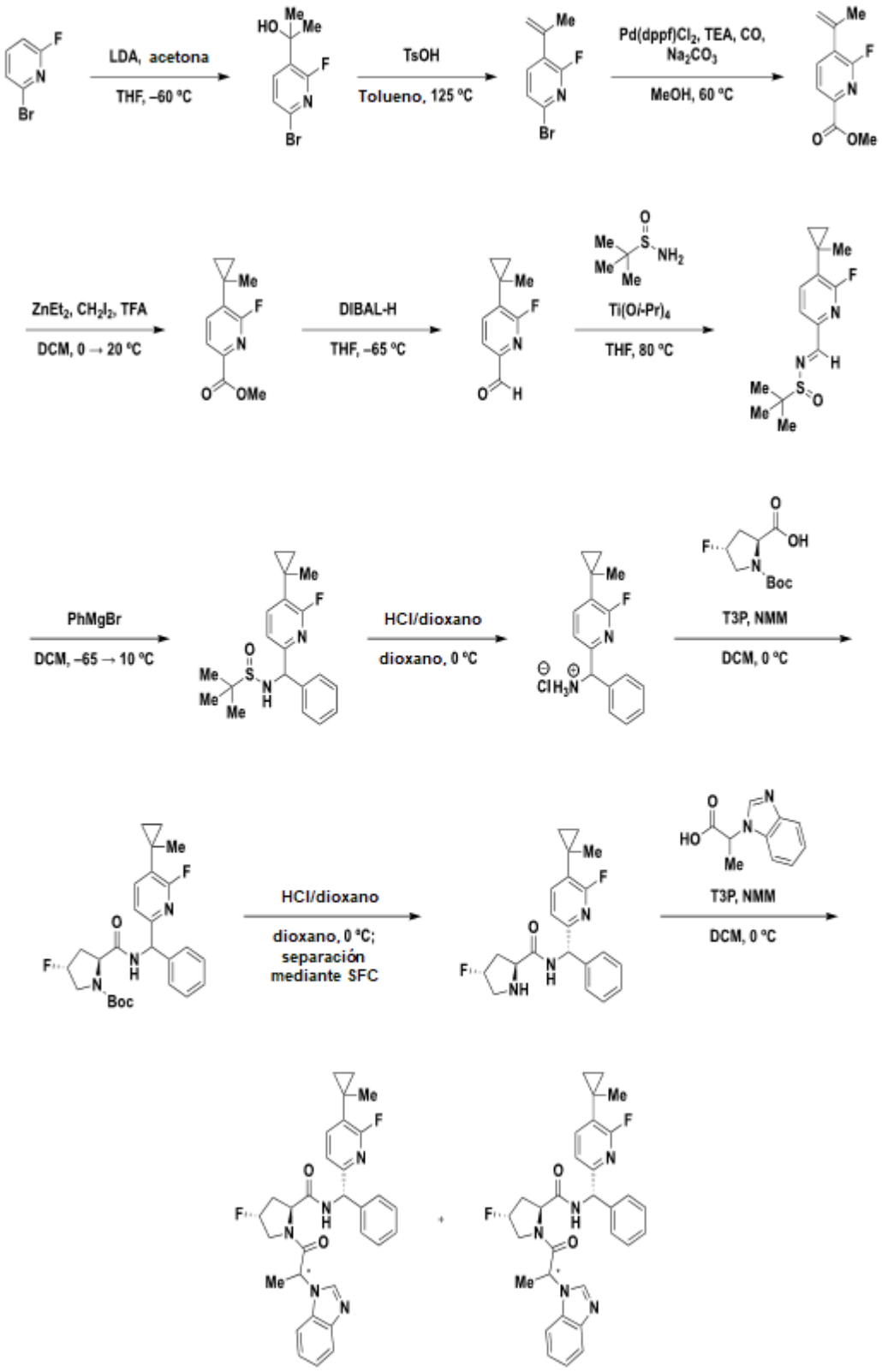
575		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,1
576		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	543,2	544,2
577		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	557,2	558,3

578		2,2,2-trifluoroetil 4-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-oxopiperazin-1-carboxilato	636,2	637,2
579		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxilato	598,3	599,2
580		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-{2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]acetil}pirrolidin-2-carboxamida	592,2	593,2

581		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	543,2	544,2
582		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	479,2	480,3
583		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-metilpiperazin-1-carboxilato	554,3	555,3
584		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-	594,3	595,3

		(ciclopropilmetil)piperazin-1-carboxilato		
585		2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato	622,3	623,3

Ejemplo S-12: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-((*S*) o (*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)propanoil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida y (2*S*,4*R*)-1-((*R*) o (*S*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)propanoil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (Compuestos 586 y 587)



[0704] Etapa a: A una solución de 2-bromo-6-fluoropiridina (12,5 g, 71,0 mmol, 1,00 eq.) en THF (125 mL) a -60 °C en N_2, se le agregó por goteo diisopropilamida de litio (LDA, 2 M en THF, 35,5 mL, 1,00 eq.). La mezcla resultante se agitó a -60 °C

durante 0,5 h. Luego se agregó por goteo acetona (6,19 g, 106 mmol, 1,50 eq.) a -60 °C. La mezcla resultante luego se agitó a -60 °C durante 0,5 h. La reacción luego se dejó calentar hasta 0 °C, se inactivó mediante la adición de H_2O (60 mL) y se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(6-bromo-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_8H_9BrFNO: 234,0; encontrada: 234,0.

[0705] Etapa b: A una solución de 2-(6-bromo-2-fluoropiridin-3-il)propan-2-ol (13,5 g, 57,7 mmol, 1,00 eq.) en tolueno (135 mL) a 25 °C, se le agregó por goteo TsOH (1,99 g, 11,5 mmol, 0,20 eq.). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 125 °C y se agitó durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-bromo-2-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)piridina. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para C_8H_7BrFN: 216,0; encontrada: 216,0.

[0706] Etapa c: A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-(prop-1-en-2-il)piridina (6,5 g, 30,1 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (65 mL), se le agregaron TEA (6,09 g, 60,17 mmol, 2,00 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (2,46 g, 3,01 mmol, 0,10 eq.). La mezcla de reacción luego se colocó en una atmósfera de CO (50 psi), se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener metil 6-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)picolinato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{10}FNO_2$: 196,1; encontrada: 196,1.

[0707] Etapa d: A una solución de $ZnEt_2$ (1 M en hexano, 102 mL, 5,00 eq.) a 0 °C, se le agregó por goteo TFA (102 mmol, 7,6 mL, 5,00 eq.) en DCM (24 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se agregó por goteo CH_2I_2 (27,4 g, 102 mmol, 5,00 eq.) en DCM (22 mL) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se agregó por goteo metil 6-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)picolinato (4 g, 20 mmol, 1,00 eq.) en DCM (12 mL) a 0 °C. La mezcla resultante luego se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) a 0 °C, y la

mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC preparativa para obtener metil 6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)picolinato (2,56 g). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{11}H_{12}FNO_2$: 210,1; encontrada: 210,1.

[0708] Etapa e: Una solución de 6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)picolinato (1,25 g, 5,97 mmol, 1 eq.) en THF (12,5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 y se enfrió hasta -65 °C. A esta solución se le agregó por goteo hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H, 1 M en THF, 11,9 mL, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a -65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (50 mL). La mezcla bifásica resultante luego se filtró y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)picolinaldehído. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{10}H_{10}FNO$: 180,1; encontrada: 180,1.

[0709] Etapa f: A una mezcla de 6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)picolinaldehído (0,8 g, 4,46 mmol, 1 eq.) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (1,08 g, 8,93 mmol, 2 eq.) en THF (8 mL) a 25 °C en N_2, se le agregó $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ (2,54 g, 8,93 mmol, 2,64 mL, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (15 mL) y se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*E*)-*N*-((6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{14}H_{19}FN_2OS$: 283,1; encontrada: 283,1.

[0710] Etapa g: A una solución de (*E*)-*N*-((6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,15 g, 4,07 mmol, 1 eq.) en DCM (11,5 mL) a -60 °C, se le agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (3 M en dietiléter, 2,04 mL, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 h antes de calentarla hasta 10 °C y agitarla durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *N*-((6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{25}FN_2OS$: 361,2; encontrada: 361,2.

[0711] Etapa h: A una solución de *N*-((6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,45 g, 4,02 mmol, 1 eq.) en dioxano (3 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 6,44 mL, 6,41 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo luego se trituró con metil *ter*-butiléter (10 mL) a 25 °C durante 10 min y se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida para obtener cloruro de (6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metanaminio. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{16}H_{17}FN_2$: 257,1; encontrada: 257,2.

[0712] Etapa i: A una mezcla de cloruro de (6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metanaminio (1,20 g, 4,1 mmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (1,15 g, 4,92 mmol, 1,2 eq.) en DCM (20 mL) a 25 °C en N_2, se le agregó *N*-metilmorfolina (NMM, 1,24 g, 12,3 mmol, 1,35 mL, 3 eq.). La mezcla resultante se enfrió hasta -20 °C antes de agregar por goteo 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 5,22 g, 8,20 mmol, 4,88 mL, 50% de pureza, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 h antes de verter la mezcla de reacción en agua helada (15 mL) y de agitar durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{31}F_2N_3O_3$: 472,2; encontrada: 472,2.

[0713] Etapa j: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (3,8 g, 8,06 mmol, 1 eq.) en dioxano (20 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/dioxano (4 M, 20 mL). La mezcla resultante luego se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se agregó diluido con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se

purificó mediante SFC (columna: REGIS(S,S)WHELK-O1) para obtener (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida y (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*R*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida como diastereómeros separados. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_3O$: 372,2; encontrada: 372,2.

[0714] Etapa k: A una mezcla de ácido 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)propanoico (80,0 mg, 421 µmol, 1,00 eq.) y (2*S*,4*R*)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (156 mg, 421 µmol, 1,00 eq.) en DCM (2 mL) a -20 °C en N_2, se le agregó *N*-metilmorfolina (NMM, 421 µmol, 46,2 µL, 1,00 eq.) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 841 µmol, 500 µL, 50% de pureza, 2,00 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) a 0 °C. La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa, seguida de SCF (columna: REGIS (R,R)WHELK-O1), para obtener (2*S*,4*R*)-1-((*R*) o (*S*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)propanoil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 587; isómero que se eluyó en primer lugar) y (2*S*,4*R*)-1-((*S*) o (*R*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)propanoil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 586; isómero que se eluyó en segundo lugar).

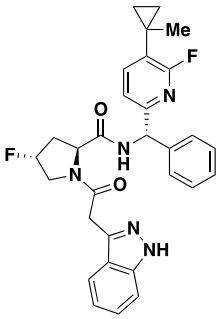
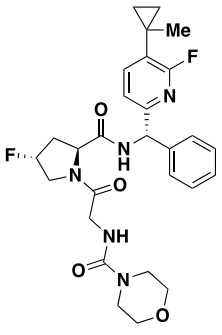
[0715] Isómero que se eluyó en primer lugar (Compuesto 587): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 4:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61* (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 – 7,81* (m, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,42 (m, 1H), 7,39 – 7,11 (m, 7H), 6,19* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,72 – 5,66 (m, 1H), 5,43 – 5,17 (m, 1H), 5,12 – 5,02* (m, 1H), 4,71 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 1H), 2,03 – 1,79 (m, 2H), 1,59 – 1,53 (m, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 3H), 0,83 – 0,62 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{31}H_{31}F_2N_5O_2$: 544,2; encontrada 544,2.

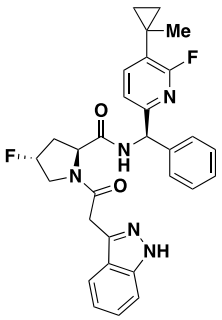
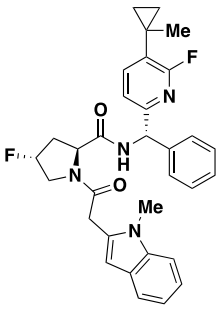
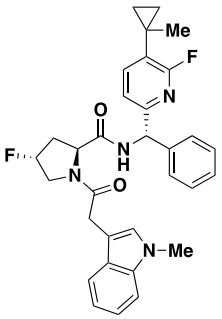
[0716] Isómero que se eluyó en segundo lugar (Compuesto 586): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 4,4:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23* (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 10,1, 7,5 Hz, 1H), 7,69 – 7,62

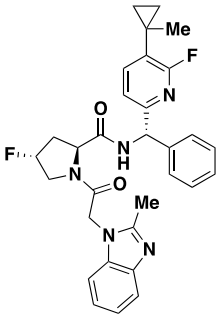
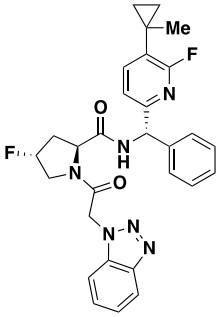
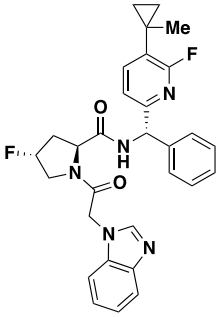
(m, 1H), 7,57* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,39 – 7,15 (m, 7H), 7,14 – 7,07* (m, 1H), 6,95* (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 6,17* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,70 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,54 – 5,24 (m, 1H), 5,08* (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,88* (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 20,4, 12,6 Hz, 1H), 3,97 – 3,74 (m, 1H), 3,57 – 3,39* (m, 1H), 2,87 – 2,71* (m, 1H), 2,14 – 1,92 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 3H), 1,30 – 1,26 (m, 3H), 0,81 – 0,67 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{31}H_{31}F_2N_5O_2$: 544,2; encontrada 544,2.

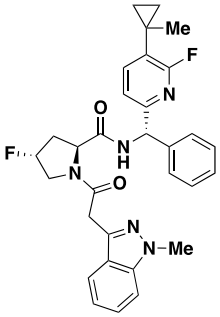
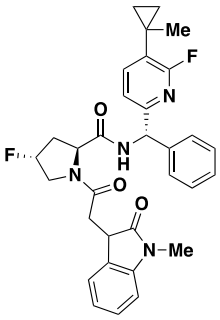
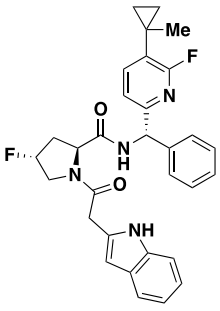
[0717] Los siguientes compuestos en la Tabla T-12 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 586 y el Compuesto 587, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

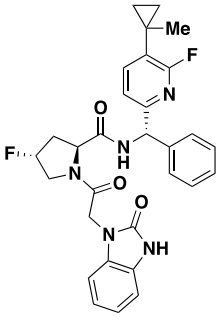
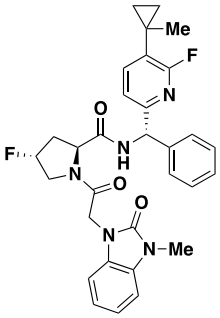
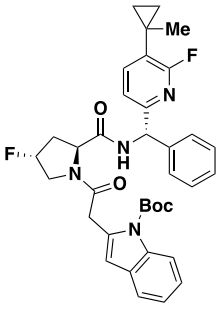
Tabla T-12

N.° de compuesto	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
588		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,3
589		N-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}morfolin-4-carboxamida	541,3	542,3

590		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,3
591		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	542,2	543,2
592		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	542,2	543,2

593		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	543,2	544,3
594		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	530,2	531,3
595		(2S,4R)-1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida	529,2	530,2

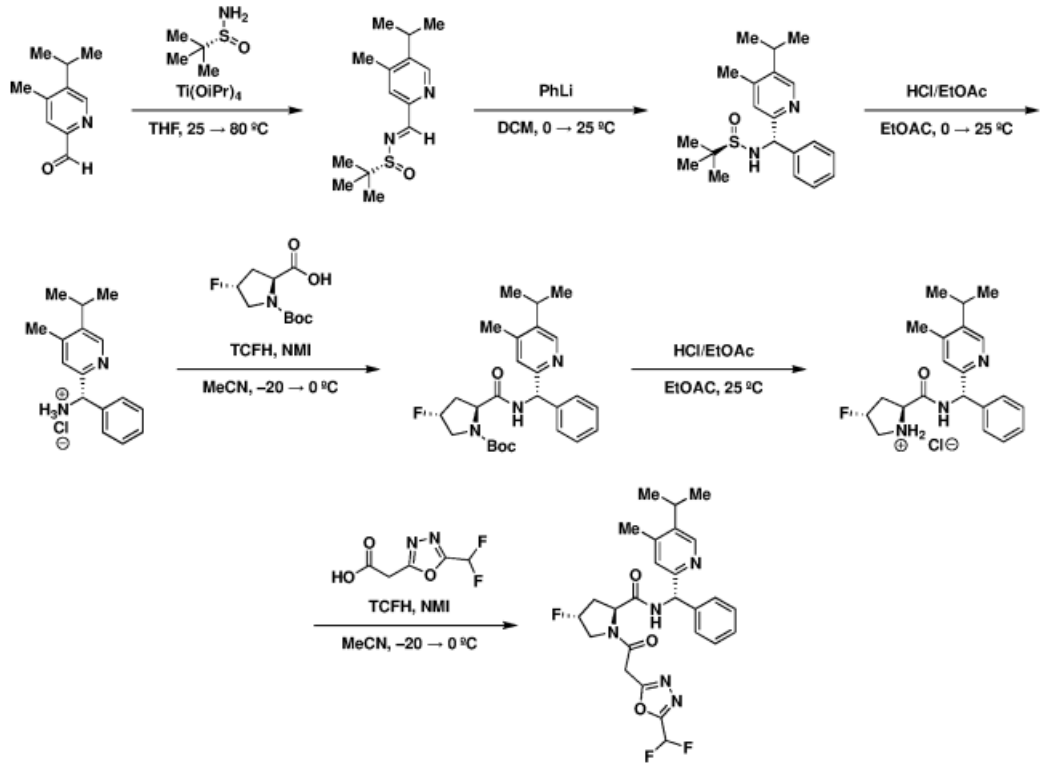
596		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	543,2	544,2
597		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	558,2	559,2
598		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-indol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	528,2	529,2

599		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	545,2	546,2
600		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	559,2	560,2
601		*ter*-butil 2-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-{[(S)-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropil)piridin-2-il](fenil)metil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-1-carboxilato	628,3	629,3

Ejemplo S-13: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-(2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-

il)acetil)-4-fluoro-*N*-((*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida

(Compuesto 602)



[0718] Etapa a: A una mezcla de 5-isopropil-4-metilpicolinaldehído (3 g, 18,4 mmol, 1 eq.) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,90 g, 23,9 mmol, 1,3 eq.) en THF (5 mL) a 25 °C en N_2, se le agregó Ti(O*i*-Pr)$_4$ (10,4 g, 36,7 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (*R*,*E*)-*N*-((5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{14}H_{22}N_2OS$: 267,1; encontrada: 267,1.

[0719] Etapa b: A una mezcla de (*R*,*E*)-*N*-((5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (850 mg, 3,19 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) a 0 °C en N_2, se le agregó PhLi (1 M en Et_2O, 8,0 mL, 2,5 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con una solución de NH_4Cl acuoso (10 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc

(3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*R*)-*N*-((*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{28}N_2OS$: 345,2; encontrada: 345,1.

[0720] Etapa c: A una solución de (*R*)-*N*-((*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (75 mg, 217 µmol, 1 eq.) en EtOAc (2 mL) a 0 °C, se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 5 mL), y la mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metanaminio. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{16}H_{20}N_2$: 241,2; encontrada: 241,1.

[0721] Etapa d: A una mezcla de cloruro de (*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metanaminio (65 mg, 234 µmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (71,2 mg, 305 µmol, 1,3 eq.) en MeCN (3 mL) a -20 °C en N_2, se le agregaron *N*-metilimidazol (57,8 mg, 704 µmol, 56,1 µL, 3 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilformamidinio (TCFH, 85,7 mg, 305 µmol, 1,3 eq.), y la mezcla resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (10 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{34}FN_3O_3$: 456,3; encontrada: 456,1.

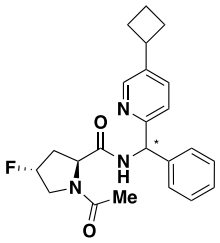
[0722] Etapa e: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (35 mg, 76,8 µmol, 1 eq.) en EtOAc (2 mL) a 25 °C en N_2, se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-io. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{26}FN_3O$: 356,2; encontrada: 356,1.

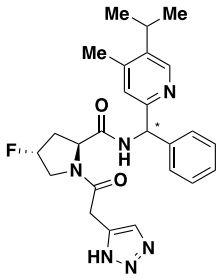
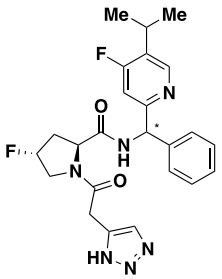
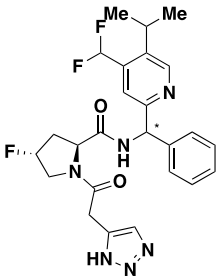
[0723] Etapa f: A una mezcla de cloruro de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-io (45,3 mg, 127 µmol, 1 eq.) y ácido 2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acético (34,1 mg, 191 µmol, 1,5 eq.) en MeCN (3 mL) a -20 °C en N_2, se le agregaron hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-

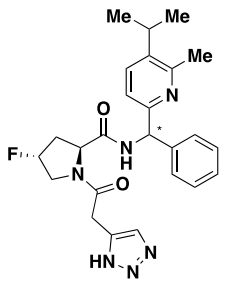
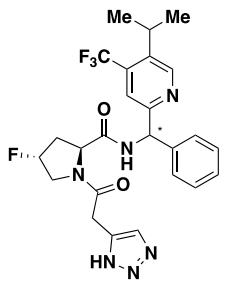
tetrametilformamidinio (TCFH, 53,7 mg, 191 µmol, 1,5 eq.) y *N*-metilimidazol (31,4 mg, 382 µmol, 3 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con H_2O (10 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil)-4-fluoro-*N*-*((S)*-(5-isopropil-4-metilpiridin-2-il)(fenil)metil)pirrolidina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 4,7:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, metanol-d_4) δ 8,39* (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 5H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,09* (s, 1H), 7,01* (s, 1H), 6,15* (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,48 – 5,20 (m, 1H), 4,74 – 4,67 (m, 1H), 4,23* (s, 1H), 4,16 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 1H), 3,24 – 3,13 (m, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,37 – 2,32 (m, 3H), 2,28 – 2,07 (m, 1H), 1,32 – 1,25 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{28}F_3N_5O_3$: 516,2; encontrada 516,2.

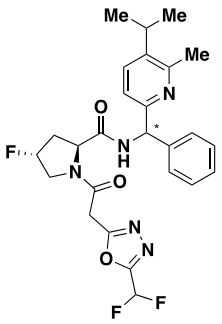
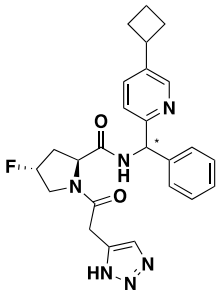
[0724] Los siguientes compuestos en la Tabla T-13 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 602, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

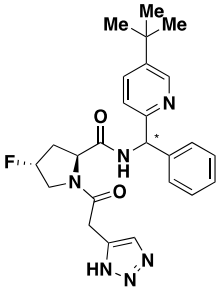
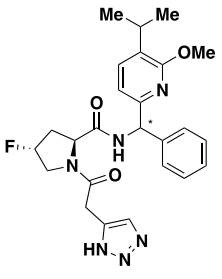
Tabla T-13

Compuesto N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada $[M + H]^+$**
603		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (R)-(5-ciclobutilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	395,2	396,2

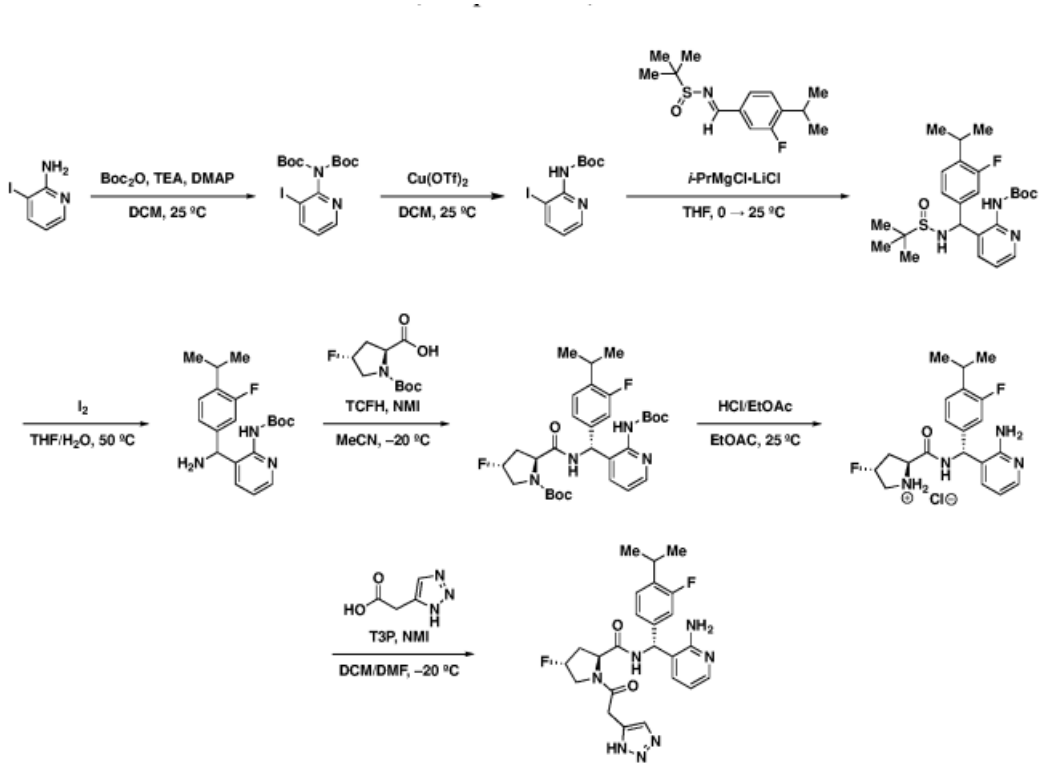
604		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	464,2	465,2
605		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[4-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	468,2	469,1
606		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-[4-(difluorometil)-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-	500,2	501,2

		1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)		
607		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	464,2	465,2
608		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-fenil[5-(propan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se	518,2	519,2

		eluyó en primer lugar)		
609		(2S,4R)-1-{2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil}-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	515,2	516,2
610		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(5-ciclobutilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	462,2	463,2

611		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(5-*ter*-butilpiridin-2-il)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	464,2	465,1
612		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-metoxi-5-(propan-2-il)piridin-2-il](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	480,2	481,1

Ejemplo S-14: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*R*)-(2-aminopiridin-3-il)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 613)



[0725] Etapa a: A una solución de 3-yodopiridin-2-amina (9,00 g, 40,9 mmol, 1 eq.) en DCM (200 mL) se agregó TEA (102 mmol, 14,2 mL, 2,5 eq.) y Boc_2O (49,1 mmol, 11,3 mL, 1,2 eq.), DMAP (500 mg, 4,09 mmol, 0,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (100 mL), y luego la mezcla bifásica resultante se ajustó a pH = 6 mediante el uso de una solución acuosa. Solución de HCl (4 N). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se trituró con éter de petróleo para obtener carbamato de *ter-butilo* (*terc-butoxicarbonilo*)(3-yodopiridin-2-il). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{15}H_{21}IN_2O_4$: 421,0; encontrada 421,1.

[0726] Etapa b: A una solución de *ter-butil* (*ter*-butoxicarbonilo)(3-iodopiridin-2-il)carbamato (15,0 g, 35,7 mmol, 1 eq.) en DCM (100 mL) se agregó bis(trifluorometilsulfoniloxi)cobre (12,9 g, 35,7 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó hasta 25 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (100 mL) La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el *ter-butil* (3-iodopiridin-2-il)carbamato,

que se pasó a la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

[0727] Etapa c: A una solución de *ter-butil* (3-iodopiridin-2-il)carbamato (7,13 g, 22,3 mmol, 3 eq.) en THF (45 mL) a 0ºC se agregó *i*-PrMgCl·LiCl (1,3 M en THF, 28,6 mL, 5 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 2 h. Luego, se agregó por goteo *(E)-N*-(3-fluoro-4-isopropilbencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g, 7,42 mmol, 1 eq.) en THF (0,5 mL). La mezcla resultante se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de solución saturada acuosa de NH_4Cl (50 mL). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener carbamato de *ter*-butil (3-(((tert-butilsulfonil)amino)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)piridin-2-il). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{24}H_{34}FN_3O_3S$: 464,2; encontrada 464,1.

[0728] Etapa d: A una solución de *ter-butil* (3-(((tert-butilsulfonil)amino)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)piridin-2-il)carbamato (3,3 g, 7,12 mmol, 1 eq.) en THF (25 mL) y H_2O (5 mL) se agregó I_2 (4,52 g, 17,8 mmol, 2,5 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de solución saturada acuosa de acuosa de $Na_2S_2O_3$ (30 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (éter etílico) (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener carbamato de *ter-butil* (3-(amino(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)piridin-2-il), que se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{26}FN_3O_2$: 360,2; encontrada 360,1.

[0729] Etapa e: A una solución de *ter-butil* (3-(amino(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)piridin-2-il)carbamato (2,4 g, 6,68 mmol, 1 eq) y ácido (2S,4R)-1-(*ter-butoxicarbonilo*)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (1,87 g, 8,01 mmol, 1,2 eq.) en MeCN (25 mL) a -20ºC se agregó *N*-metilimidazol (NMI, 2,74 g, 33,4 mmol, 2,6 mL, 5 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N,N,N',N'*-tetrametilformamidinio (TCFH, 2,06 g, 7,34 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a –20 °C durante 0,5 h. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (20 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se

purificó mediante cromatografía en columna para obtener *tert-butil* (2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-(2-((*ter*-butoxicarbonilo)amino)piridin-3-il)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (isómero que se eluyó en primer lugar) y *ter-butil* (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(2-((*ter*-butoxicarbonilo)amino)piridin-3-il)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (isómero que se eluyó en segundo lugar) como diastereómeros separados que se usaron en la siguiente etapa individualmente. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{30}H_{40}F_2N_4O_5$: 575,3; encontrada 575,2.

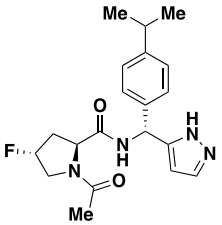
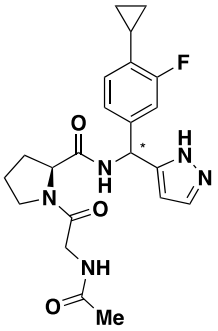
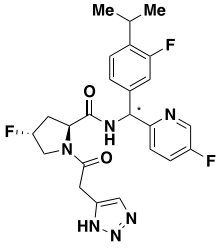
[0730] Etapa f: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (700 mg, 1,22 mmol, 1 eq.) en EtOAc (10 mL), se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 20 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-(2-aminopiridin-3-il)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-io, que se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{24}F_2N_4O$: 375,2; encontrada 375,1.

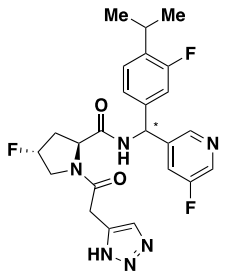
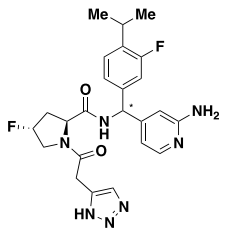
[0731] Etapa g: A una solución de cloruro de (2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-(2-aminopiridin-3-il)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-io (200 mg, 487 µmol, 1 eq.) y ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acético (61,9 mg, 487 µmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) y DMF (0,5 mL) a -20ºC, se le agregó *N*-metilimidazol (NMI, 400 mg, 4,87 mmol, 10 eq.) y T3P (633 µmol, 370 µL, 50% de pureza, 1,3 eq.). La mezcla resultante se agitó a –20 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL), y la mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*R*)-(2-aminopiridin-3-il)(3-fluoro-4-isopropilfenil)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 4,3:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,69 (br s, 1H), 9,16* (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 1H), 7,18 – 6,93 (m, 3H), 6,55 – 6,44 (m, 1H), 6,12* (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,77* (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 5,49 – 5,19 (m, 1H), 4,83 – 4,73* (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,09 – 3,96 (m, 1H), 3,88 – 3,67 (m, 2H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 2,09 – 1,86 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{24}H_{27}F_2N_7O_2$: 484,2;

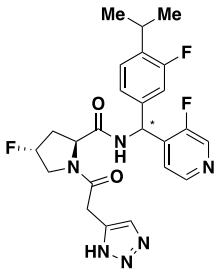
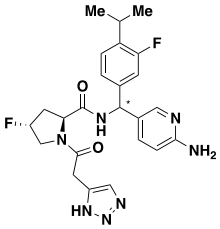
encontrada 484,1.

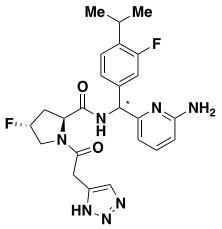
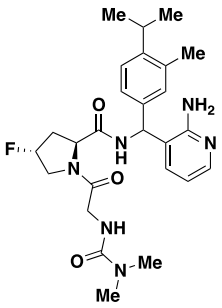
[0732] Los siguientes compuestos en la Tabla T-14 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 613, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

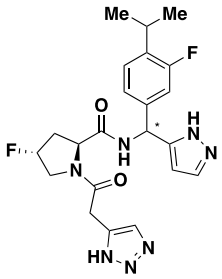
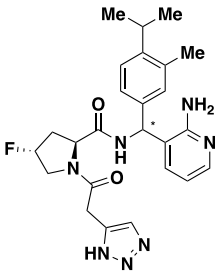
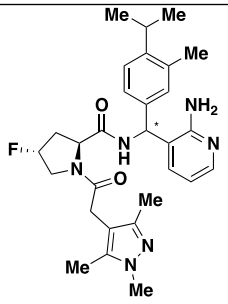
Tabla T-14

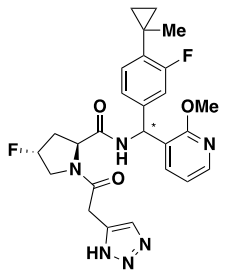
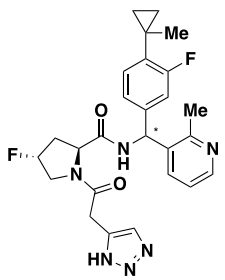
Compuesto N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada [M + H]$^+$**
614		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S)-[4-(propan-2-il)fenil](1H-pirazol-5-il)metil]pirrolidin-2-carboxamida	372,2	373,2
615		(2S)-N-[(R) o (S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(1H-pirazol-5-il)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	427,2	428,1
616		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](5-fluoropiridin-2-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-	486,2	487,1

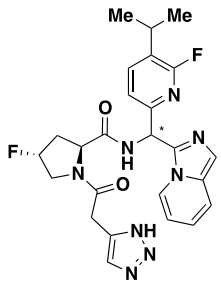
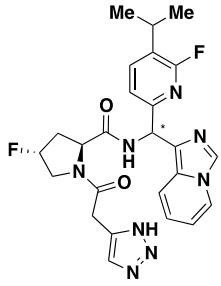
		il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)		
617		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](5-fluoropiridin-3-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	486,2	487,1
618		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(2-aminopiridin-4-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer	483,2	484,1

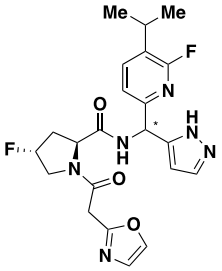
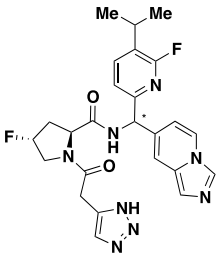
		lugar)		
619		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](3-fluoropiridin-4-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	486,2	487,1
620		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(6-aminopiridin-3-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK IG-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	483,2	484,1

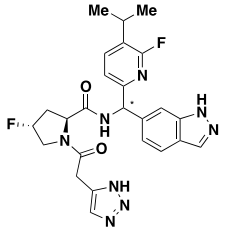
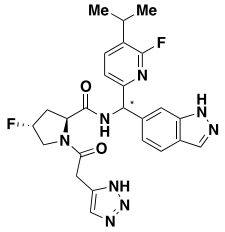
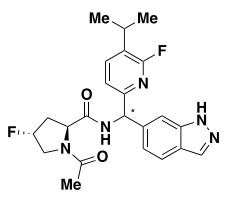
621		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(6-aminopiridin-2-il)[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	483,2	484,1
622		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-{2-[(dimetilcarbamoil)amino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: Waters Xbridge BEH C18, isómero que se eluyó en segundo lugar)	498,3	499,2

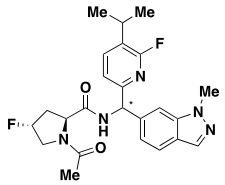
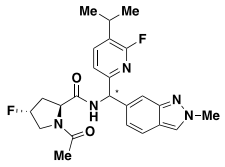
623		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](1H-pirazol-5-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	457,2	458,1
624		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: Lux Cellulose-2, isómero que se eluyó en segundo lugar)	479,2	480,1
625		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(2-aminopiridin-3-il)[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-	520,3	521,2

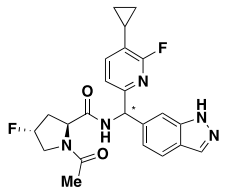
		fluoro-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en primer lugar)		
626		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](2-metoxipiridin-3-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	510,2	511,3
627		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil](2-metilpiridin-3-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-	494,2	495,2

		il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)		
628		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-3-il})metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	508,2	509,2
629		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-1-il})metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL	508,2	509,1

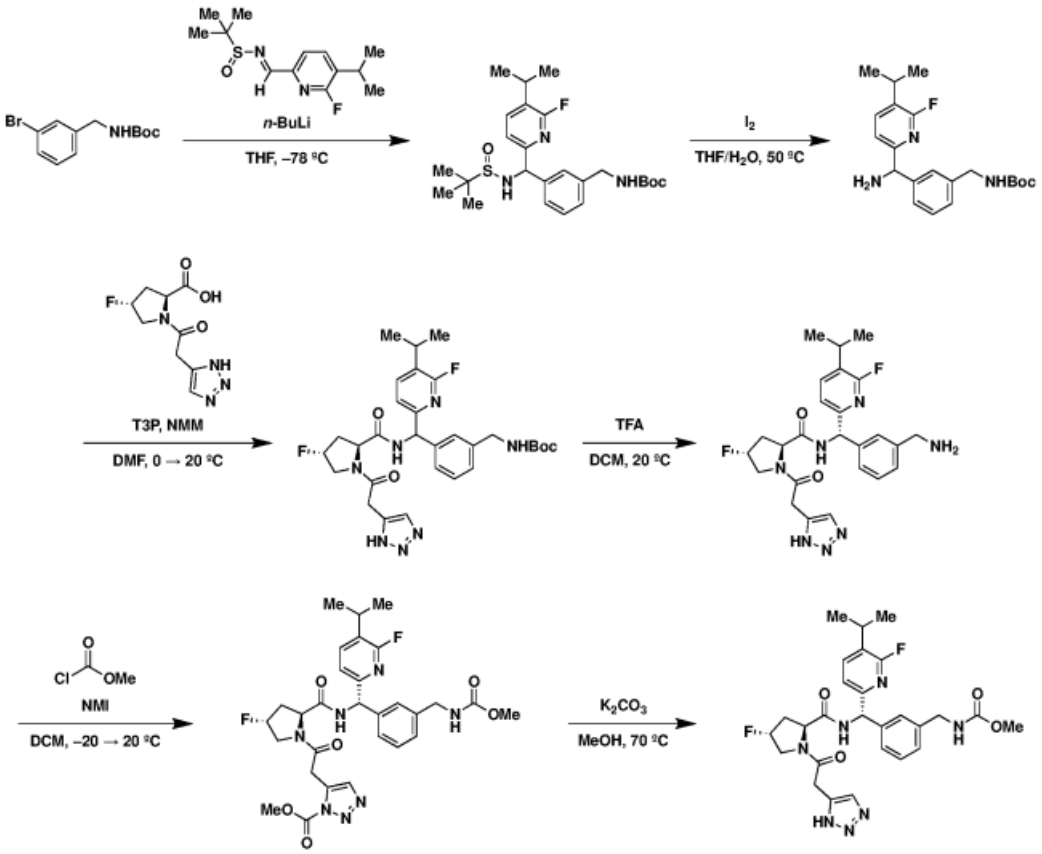
		CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en primer lugar)		
630		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-pirazol-5-il)metil]-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	458,2	459,1
631		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]({imidazo[1,5-a]piridin-7-il})metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	508,2	509,2

632		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-indazol-6-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	508,2	509,1
633		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-indazol-6-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	508,2	509,3
634		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1H-indazol-6-il)metil]pirrolidin-2-	441,2	442,1

		carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)		
635		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](1-metil-1H-indazol-6-il)metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	455,2	456,2
636		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](2-metil-2H-indazol-6-il)metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	455,2	456,1

637		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(1H-indazol-6-il)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	439,1	440,1

Ejemplo S-15: ***Síntesis de carbamato de metil*** **(3-((*S*)-((2*S*,4*R*)-1-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamido)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)bencilo)**
(Compuesto 638)



[0733] Etapa a: A una solución de *ter*-butil (3-bromobencil)carbamatot (7,94 g, 27,7 mmol, 1,5 eq.) en THF (30 mL) a -78ºC en N_2, se le agregó *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 18,5 mL, 2,5 eq.), y la mezcla resultante se agitó a -78ºC durante 0,5 h. Luego, se agregó *(E)-N*-((6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metiliden)-2-metilpropan-2-sulfonamida (5 g, 18,5 mmol, 1 eq.) en THF (20 mL) a -78ºC. La mezcla resultante se agitó a –78 °C durante 1,5 h. Luego, la reacción se inactivó la adición de una solución saturada de NH_4Cl acuosa (20 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener carbamato de *ter*-butil (3-(((tert-butilsulfonil)amino)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-ilmetil)benzil). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{25}H_{36}FN_3O_3S$: 478,3; encontrada 478,3.

[0734] Etapa b: A una solución de *ter*-butil (3-(((*ter*-butilsulfonil)amino)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)bencil)carbamato (6 g, 12,5 mmol, 1 eq.) en THF: H_2O (5:1, 60 mL), se agregó I_2 (2,55 g, 10,1 mmol, 0,8 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 h. Luego, la reacción se inactivó la adición de una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ acuosa (100 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con

acetato de etilo (3 x 50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener carbamato de *ter*-butil (3-(amino(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)bencil), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{28}FN_3O_2$: 374,2; encontrada 374,2.

[0735] Etapa c: A una solución de *ter*-butil (3-(amino(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)bencil)carbamato (2 g, 5,36 mmol, 1 eq.) en DMF (20 mL) a 0ºC, se le agregó secuencialmente (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (2,94 g, 8,04 mmol, 80% de pureza, 1,3 eq.), *N*-metilmorfolina (NMM, 16,1 mmol, 1,7 mL, 3 eq.), y T3P (10,7 mmol, 6,3 mL, 50% de pureza, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (50 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener carbamato de *ter*-butil (3-(((2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamido)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)bencil). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{30}H_{37}F_2N_7O_4$: 598,3; encontrada 598,4.

[0736] Etapa d: A una solución de carbamato de *ter*-butil (3-(((2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamido)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)bencil)carbamato (1,2 g, 2,00 mmol, 1 eq.) en DCM (12 mL) se le añadió TFA (6,75 mmol, 3 mL, 40 eq.). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se ajustó a pH hasta 5–6 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18) para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-N-((R)-(3-(aminometil)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (isómero que se eluyó en primer lugar) y (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-*((S)*-(3-(aminometil)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (isómero que se eluyó en segundo lugar) como diastereómeros separados que se usaron en la siguiente etapa individualmente. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{25}H_{29}F_2N_7O_2$: 498,2; encontrada 498,2.

[0737] Etapa e: A una solución de (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-*((S)*-(3-(aminometil)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-

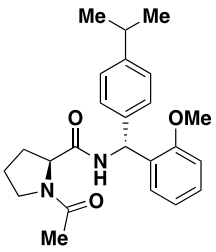
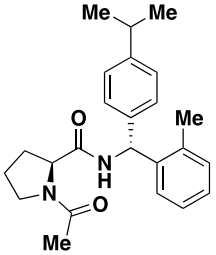
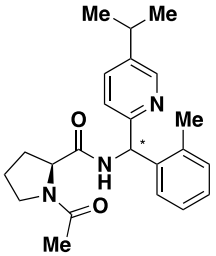
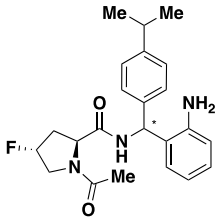
carboxamida (35 mg, 65,5 µmol, 1 eq.) en DCM (1 mL) a -20ºC, se le agregó *N*-metilimidazol (NMI, 262 µmol, 20,9 µL, 4 eq.) y cloroformiato de metilo (190 mg, 2,01 mmol, 30,7 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 3 h. Luego, la reacción se inactivó con H_2O (10 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener metil 5-(2-((2*S*, 4*R*)-4-fluoro-2-((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(3-(((metoxicarbonil)amino)metil)fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-carboxilato, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{29}H_{33}F_2N_7O_6$: 614,3; encontrada 614,3.

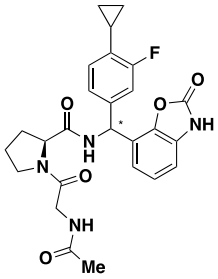
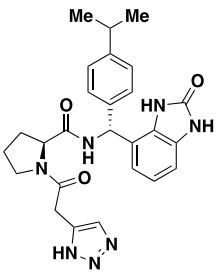
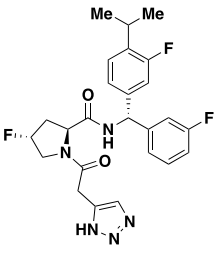
[0738] Etapa f: A una solución de metil 5-(2-((2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-(((*S*)-(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(3-(((metoxicarbonil)amino)metil)fenil)metil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-carboxilato (36 mg, 58,7 µmol, 1 eq.) en MeOH (0,5 mL), se le agregó K_2CO_3 (16,2 mg, 117 µmol, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener metil (3-((*S*)-((2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamido)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)bencil)carbamato. ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 2,9:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,75 (br s, 1H), 9,28* (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 – 7,05 (m, 5H), 6,07* (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,49 – 5,19 (m, 1H), 4,90* (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,22 – 3,62 (m, 5H), 3,54 – 3,49 (m, 3H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,16 – 1,91 (m, 1H), 1,24 – 1,12 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{27}H_{31}F_2N_7O_4$: 556,2; encontrada 556,3.

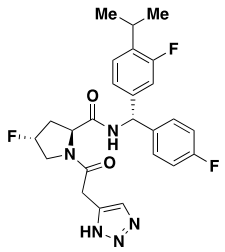
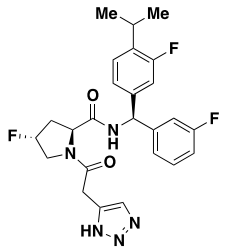
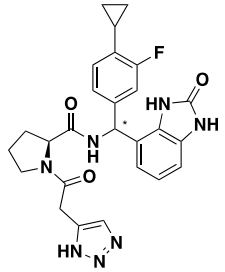
[0739] Los siguientes compuestos en la Tabla T-15 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 638, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

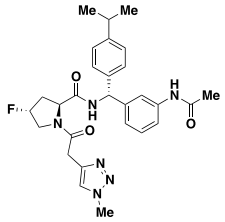
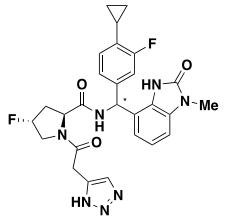
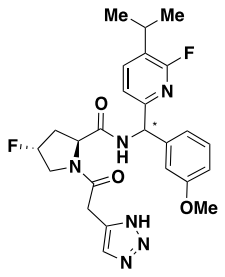
Tabla T-15

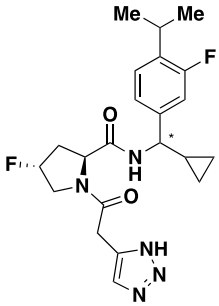
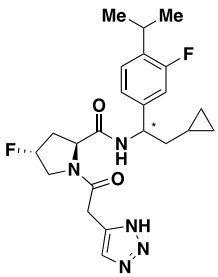
Compuesto N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada [M + H]$^+$**

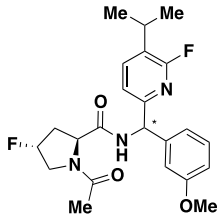
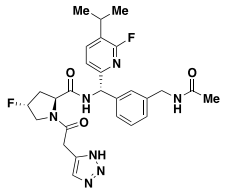
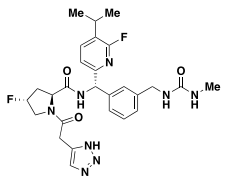
639		(2S)-1-acetil-N-[(R)-(2-metoxifenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	394,2	395,3
640		(2S)-1-acetil-N-[(R)-(2-metilfenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida	378,2	379,3
641		(2S)-1-acetil-N-[(S) o (R)-(2-metilfenil)[5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	379,2	380,2
642		(2S,4R)-1-acetil-N-[(R) o (S)-(2-aminofenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL	397,2	398,1

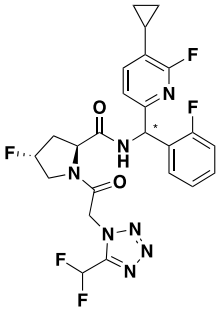
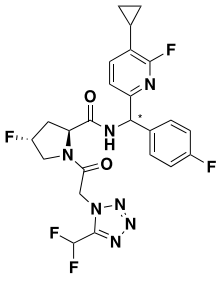
		CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en primer lugar)		
643		(2S)-N-[(R) o (S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-il)metil]-1-(2-acetamidoacetil)pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	494,2	495,2
644		(2S)-N-[(R)-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)[4-(propan-2-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	487,2	488,1
645		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](3-fluorofenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-	485,2	486,1

		il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida		
646		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](4-fluorofenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	485,2	486,1
647		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil](3-fluorofenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	485,2	486,1
648		(2S)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	503,2	504,1

649		(2S,4R)-N-[(R)-(3-acetamidofenil)[4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	520,3	521,2
650		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	535,2	536,1
651		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-metoxifenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS	498,2	499,1

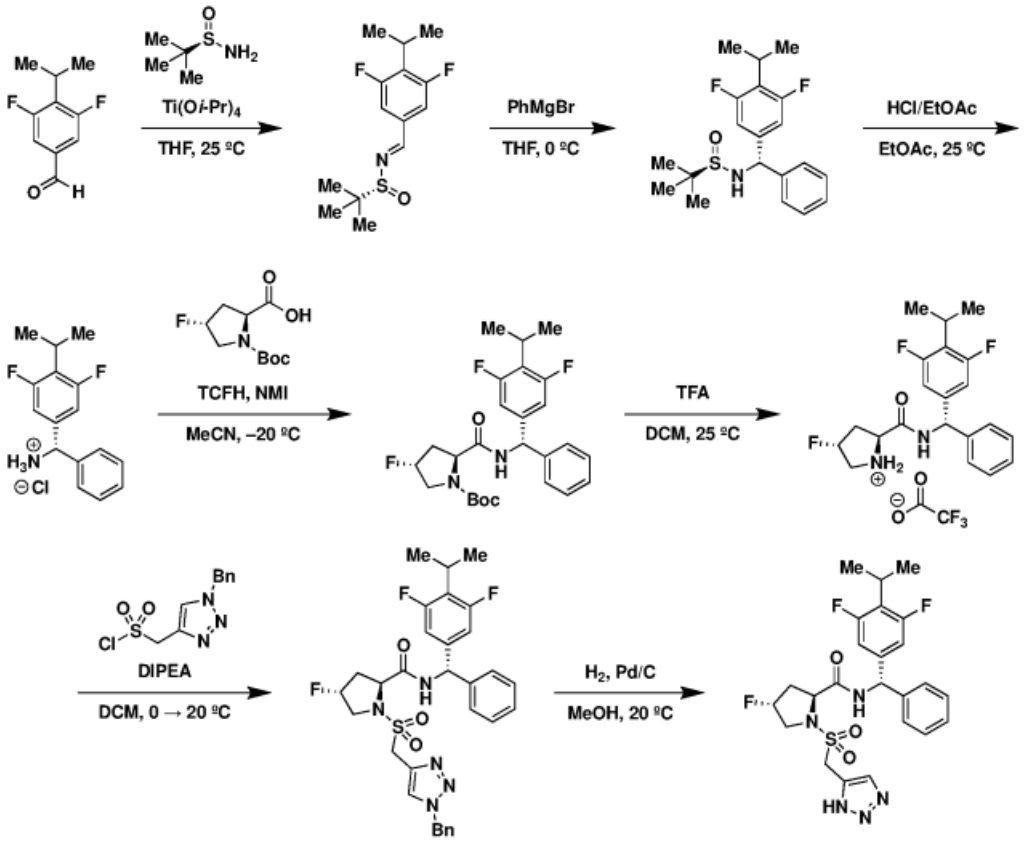
		(s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)		
652		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-ciclopropil[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK IC-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	431,2	432,3
653		(2S,4R)-N-[(1S) o (1R)-2-ciclopropil-1-[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]etil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	445,2	446,1

654		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-metoxifenil)metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK IC-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	431,2	432,1
655		(2S,4R)-N-[(S)-[3-(acetamidometil)fenil][6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	539,2	540,3
656		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il](3-{[(metilcarbamoil)amino]metil}fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	554,3	555,2

657		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(2-fluorofenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	535,2	536,3
658		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(5-ciclopropil-6-fluoropiridin-2-il)(4-fluorofenil)metil]-1-{2-[5-(difluorometil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	535,2	536,2

Ejemplo S-16: Síntesis de (2*S*,4*R*)-1-(((1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metilsulfonil)-*N*-((*S*)-

(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida. (Compuesto 659)



[0740] Etapa a: A una solución de 3,5-difluoro-4-isopropilbenzaldehído (1,05 g, 5,70 mmol, 1 eq.) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,04 g, 8,55 mmol, 1,5 eq.) en THF (20 mL), se le agregó Ti(O*i*-Pr)$_4$ (3,24 g, 11,4 mmol, 3,37 mL, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL). La mezcla bifásica resultante se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *(R,E)-N*-(3,5-difluoro-4-isopropilbencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

[0741] Etapa b: A una solución de (*R*,*E*)-*N*-(3,5-difluoro-4-isopropilbencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,4 g, 4,87 mmol, 1 eq.) en THF (15 mL) a 0ºC, se le agregó bromuro de fenilmagnesio (3 M en éter dietílico, 2,44 mL, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl acuosa (15 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *(R)-N-((S)*-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{20}H_{25}F_2NOS$: 366,2; encontrada 366,1.

[0742] Etapa c: A una solución de *(R)-N-((S)*-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (540 mg, 1,48 mmol, 1 eq.) en EtOAc (10 mL), se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 10 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Luego, La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con éter de petróleo para obtener cloruro de (*S*)-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metanaminio, que se pasó a la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

[0743] Etapa d: A una solución de cloruro de (*S*)-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metanaminio (0,22 g, 739 µmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (190 mg, 813 µmol, 1,1 eq.) en MeCN (10 mL) a -20ºC, se le agregó N-metilimidazol (NMI, 303 mg, 3,69 mmol, 294 µL, 5 eq.) y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N*′,*N*″-tetrametilformamidinio (TCFH, 228 mg, 813 µmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a –20 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (5 mL) a -20ºC, y la mezcla bifásica resultante se ajustó a un pH = 5 con HCl acuoso (4 N). La mezcla bifásica resultante luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{26}H_{31}F_3N_2O_3$: 477,2; encontrada 477,3.

[0744] Etapa e: A una solución de *ter*-butil (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (0,35 g, 734 µmol, 1 eq.) en DCM (10 mL), se le agregó TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2 mL, 36,8 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-io 2,2,2-trifluoroacetato. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{21}H_{23}F_3N_2O$: 377,2; encontrada 377,1.

[0745] Etapa f: A una mezcla de (2*S*,4*R*)-2-(((*S*)-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-io 2,2,2-trifluoroacetato (100 mg, 265 µmol, 1 eq.) y DIPEA (343 mg, 2,66 mmol, 10 eq.) en DCM (5 mL) a 0ºC, se le

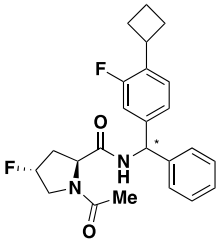
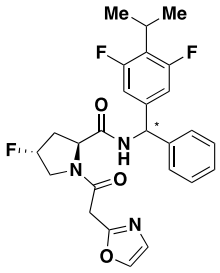
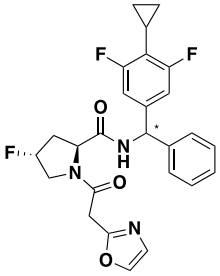
agregó (1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanosulfonilo (216 mg, 797 µmol, 3 eq.) en porciones. La mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (30 mL) y se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-1-(((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilsulfonil)-*N*-*((S)*-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3S$: 612,2; encontrada 612,3.

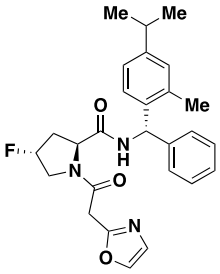
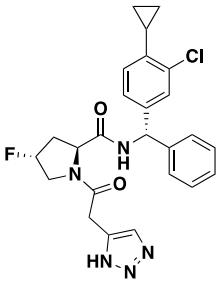
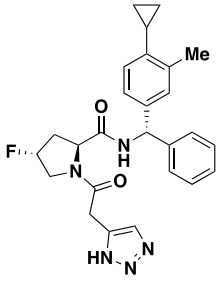
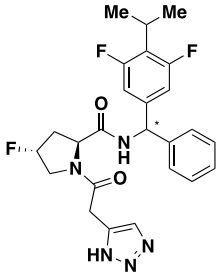
[0746] Etapa g: A una solución de (2*S*,4*R*)-1-(((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilsulfonil)-*N*-*((S)*-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (20 mg, 32,7 µmol, 1 eq.) en MeOH (50 mL), se le agregó Pd/C (100 mg, 10% de pureza). La suspensión resultante se desgasificó al vacío y se purgó con H_2. La mezcla resultante se agitó en H_2 (50 psi) a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2*S*,4*R*)-1-(((1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metilsulfonil)-*N*-*((S)*-(3,5-difluoro-4-isopropilfenil)(fenil)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 15,04 (br s, 1H), 9,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 5H), 6,96 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 6,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 52,6 Hz, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 3H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 39,0, 12,6 Hz, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 1H), 2,18 – 1,97 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_5O_3S$: 522,2; encontrada 522,1.

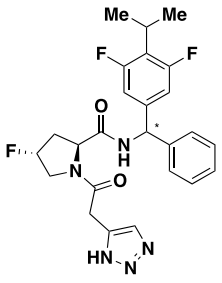
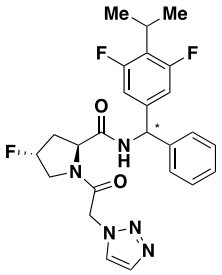
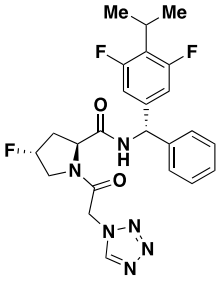
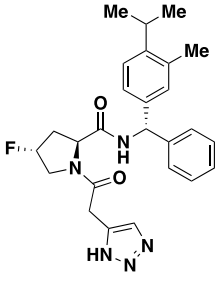
[0747] Los siguientes compuestos en la Tabla T-16 se sintetizaron con procedimientos similares a los del Compuesto 659, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

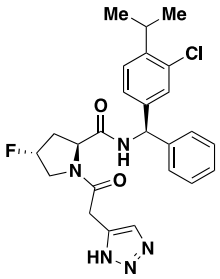
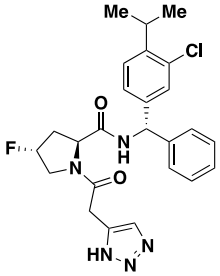
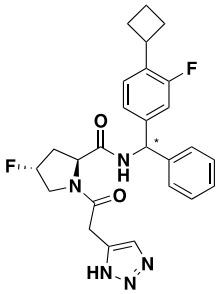
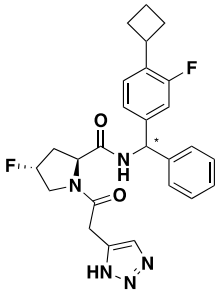
Tabla T-16

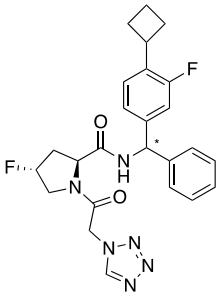
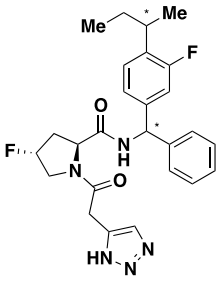
Compuesto N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada [M + H]$^+$**

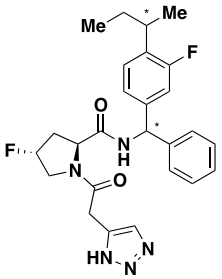
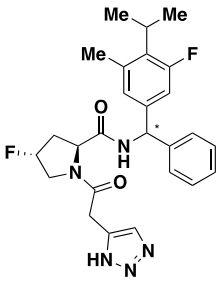
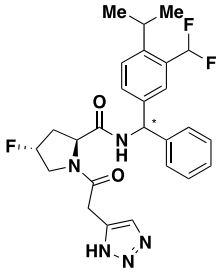
660		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (R)-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: DAICEL CHIRALPAK AS-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	412,2	413,2
661		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: CHIRALCEL OD-3, primer isómero de elución)	485,2	486,1
662		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: CHIRALCEL OD-3, primer isómero	483,2	484,1

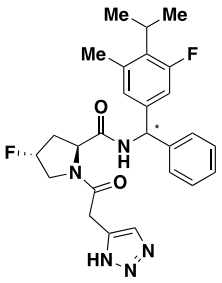
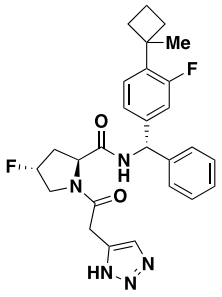
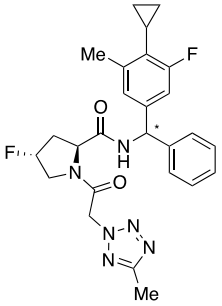
		de elución)		
663		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[2-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1,3-oxazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	463,2	486,1 (M + Na)
664		(2S,4R)-N-[(S)-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,2
665		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ciclopropil-3-metilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	461,2	462,3
666		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	485,2	486,1

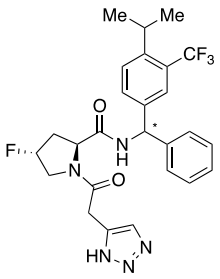
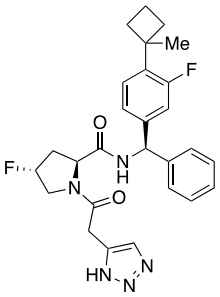
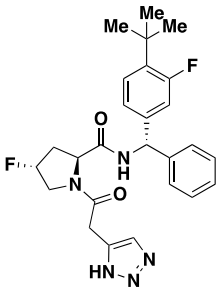
667		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	485,2	486,1
668		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: CHIRALCEL OD-3, primer isómero de elución)	485,2	486,1
669		(2S,4R)-N-[(S)-[3,5-difluoro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	486,2	487,1
670		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-	463,2	464,1

		2-carboxamida		
671		(2S,4R)-N-[(R)-[3-cloro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	483,2	484,2
672		(2S,4R)-N-[(S)-[3-cloro-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	483,2	484,2
673		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: CHIRALCEL OD-3, isómero que se eluyó en segundo lugar	479,2	480,2
674		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-	479,2	480,2

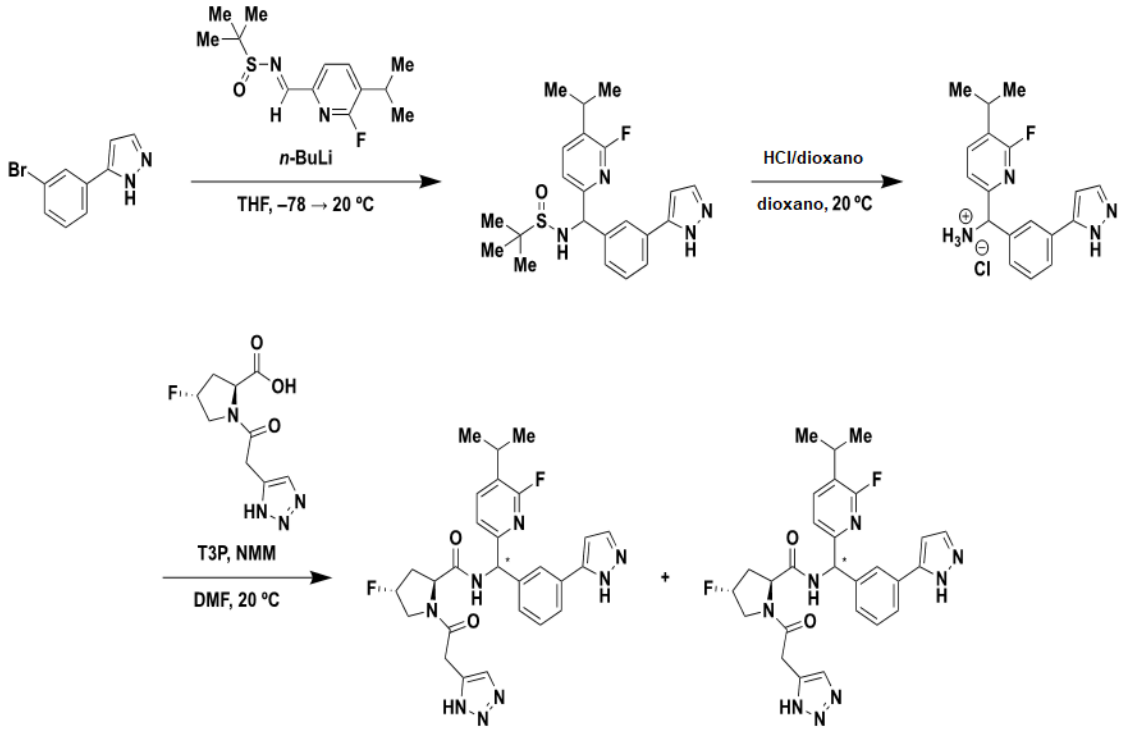
		2-carboxamida (columna: CHIRALCEL OD-3, isómero que se eluyó en primer lugar)		
675		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(4-ciclobutil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: CHIRALCEL AD-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	480,2	481,2
676		(2S,4R)-N-[(R) o (S)-{4-[(2R) o (2S)-butan-2-il]-3-fluorofenil}(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	481,2	482,1

677		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-{4-[(2R) o (2S)-butan-2-il]-3-fluorofenil}(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	481,2	482,1
678		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[3-fluoro-5-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: CHIRALCEL IC-3, isómero que se eluyó en segundo lugar)	481,2	482,3
679		(2S,4R)-N-[(S)-[3-(difluorometil)-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-	499,2	500,2

		2-carboxamida		
680		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[3-fluoro-5-metil-4-(propan-2-il)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: CHIRALCEL IC-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	481,2	482,3
681		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S)-[3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	493,2	494,3
682		(2S,4R)-N-[(S) o (R)-(4-ciclopropil-3-fluoro-5-metilfenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(5-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1,	494,2	512,2

		isómero que se eluyó en segundo lugar)		
683		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-fenil[4-(propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: CHIRALCEL IC-3, isómero que se eluyó en primer lugar)	517,2	518,1
684		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R)-[3-fluoro-4-(1-metilciclobutil)fenil](fenil)metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	493,2	494,3
685		(2S,4R)-N-[(S)-(4-ter-butil-3-fluorofenil)(fenil)metil]-4-fluoro-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida	481,2	482,3

Ejemplo S-17: Síntesis de (2S,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*S*) o (*R*)-(3-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida y (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-((*R*) o (*S*)-(3-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (Compuestos 686 y 687)



[0748] Etapa a: A una solución de 5-(3-bromofenil)-1*H*-pirazol (619 mg, 2,77 mmol, 1,5 eq.) en THF (5 mL) a -78ºC en N_2, se le agregó *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,85 mL, 2,5 eq.), y la mezcla resultante se agitó a -78ºC durante 0,5 h. Luego, se agregó por goteo *(E)-N*-((6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metiliden)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,5 g, 1,85 mmol, 1 eq.) en THF (1 mL) a -78ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 2 h. Luego, la reacción se inactivó la adición de una solución saturada de NH4Cl acuosa (10 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *N*-((3-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{22}H_{27}FN_4OS$: 415,2; encontrada 415,2.

[0749] Etapa b: A una solución de *N*-((3-(1H-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,5 g, 1,21 mmol, 1 eq.) en

dioxano (5 mL), se le agregó HCl/dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido fue triturado con MTBE (5 mL) para obtener cloruro de (3-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metanaminio. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{18}H_{19}FN_4$: 311,2; encontrada 311,2.

[0750] Etapa c: A una solución de cloruro de (3-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metanaminio (0,15 g, 432 µmol, 1 eq.) y ácido (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (136 mg, 562 µmol, 1,3 eq.) en DMF (2 mL) a 0ºC, se le agregó *N*-metilmorfolina (NMM, 175 mg, 1,73 mmol, 190 µL, 4 eq.) y T3P (550 mg, 865 µmol, 50% de pureza, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18) para obtener (2*S*,4*R*)-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-*((R)*-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 687; isómero que se eluyó en primer lugar) y (2*S*,4*R)*-1-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)acetil)-*N*-*((S)*-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 686; isómero que se eluyó en segundo lugar).

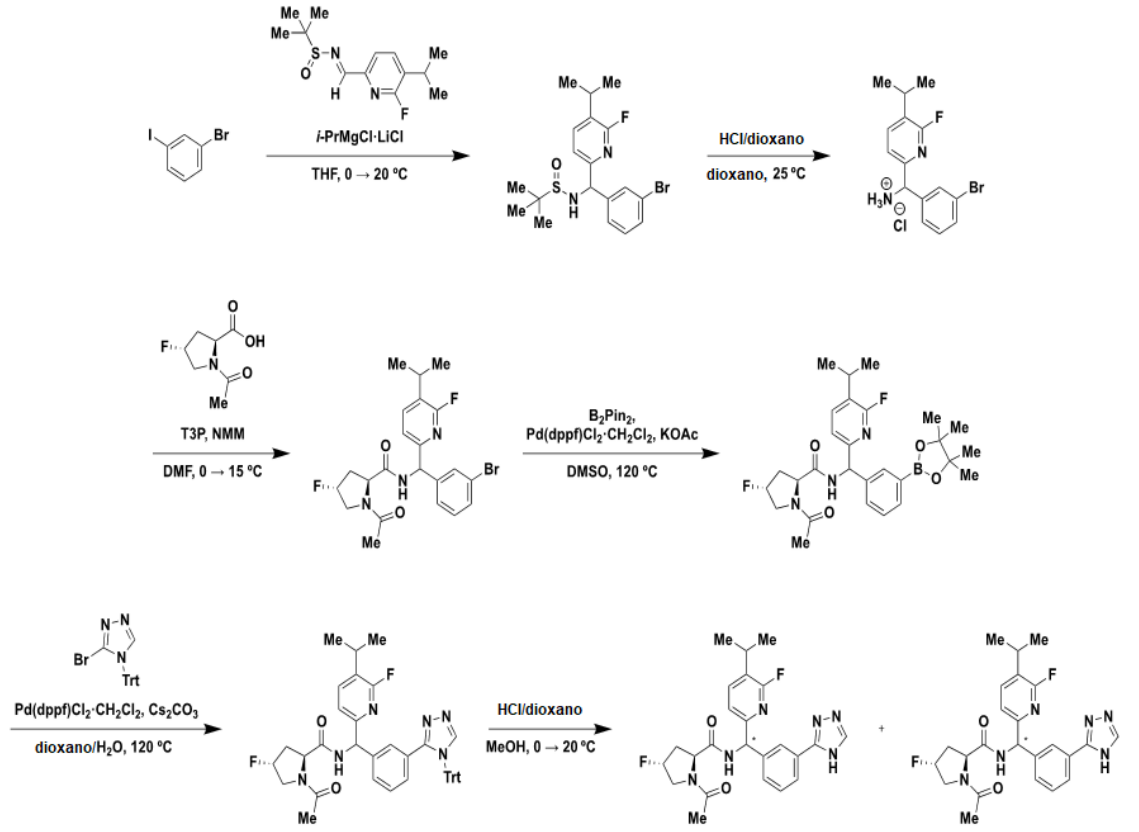
[0751] Isómero que se eluyó en primer lugar (Compuesto 687): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 2,9:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 9,41* (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,59 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,14 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15* (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,48 – 5,19 (m, 1H), 4,96 – 4,85* (m, 1H), 4,65 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,14 – 3,62 (m, 3H), 3,11 – 2,92 (m, 1H), 2,10 – 1,89 (m, 1H), 1,23 – 1,17 (m, 6H), 1,17 – 1,12* (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{27}H_{28}F_2N_8O_2$: 535,2; encontrada 535,2.

[0752] Isómero que se eluyó en segundo lugar (Compuesto 686): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 3,3:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,77 (br s, 1H), 13,24* (br s, 1H), 12,85 (br s, 1H), 9,35* (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,93 – 7,77 (m, 2H), 7,77 – 7,56 (m, 3H), 7,41 – 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,75 – 6,70 (m, 1H), 6,61* (s, 1H), 6,13* (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,50 – 5,21 (m, 1H), 4,92* (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,13 – 3,65 (m, 4H), 3,05 (hept, *J* =

6,9 Hz, 1H), 2,14 – 1,93 (m, 1H), 1,24 – 1,17 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{27}H_{28}F_2N_8O_2$: 535,2; encontrada 535,2.

Ejemplo S-18: Síntesis de (2*S*,4*R*)-*N*-((*S*) o (*R*)-(3-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-acetil-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida y (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*) o (*S*)-(3-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-acetil-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida.

(Compuestos 688 y 689)



[0753] Etapa a: A una solución de 1-bromo-3-yodobenceno (8,06 g, 28,4 mmol, 1,1 eq.) en THF (40 mL) a 0ºC en N_2, se le agregó *i*-PrMgCl·LiCl (1,3 M en THF, 21,9 mL, 1,1 eq.) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 2 h antes de agregar *(E)*-*N*-((6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7 g, 25,8 mmol, 1 eq.) en THF (20 mL) por goteo a 0ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. Luego, la reacción se inactivó la adición de una solución saturada de NH4Cl acuosa (20 mL), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener *N*-((3-bromofenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-

il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{19}H_{24}BrFN_2OS$: 427,1; encontrada 427,1.

[0754] Etapa b: A una solución de *N*-((3-bromofenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (6 g, 14,0 mmol, 1 eq.) en dioxano (20 mL) a 25ºC, se le agregó HCl/dioxano (50 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró para obtener cloruro de (3-bromofenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metanaminio. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{15}H_{16}BrFN_2$: 323,0; encontrada 323,0.

[0755] Etapa c: A una solución de cloruro de (3-bromofenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metanaminio (5,8 g, 16,1 mmol, 1 eq.) en DMF (30 mL) a 0ºC, se le agregó NMM (64,5 mmol, 7 mL, 4 eq.), ácido (2*S*,4*R*)-1-acetil-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (4,24 g, 24,2 mmol, 1,5 eq.), y T3P (32,3 mmol, 19 mL, 50% de pureza, 2 eq,), secuencialmente. La mezcla resultante se calentó hasta 15 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua helada (50 mL) y se agitó durante 5 min. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-((3-bromofenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{22}H_{24}BrF_2N_3O_2$: 480,1; encontrada 480,0.

[0756] Etapa d: A una mezcla de (2*S*,4*R*)-1-acetil-*N*-((3-bromofenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (2 g, 4,16 mmol, 1 eq.) y bis(pinacolato)diborano (1,16 g, 4,58 mmol, 1,1 eq.) en DMSO (20 mL), se le agregó acetato de potasio (1,02 g, 10,4 mmol, 2,5 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2. A esta mezcla, se le agregó $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (340 mg, 416 µmol, 0,1 eq.), y la mezcla resultante se desgasificó y purgó con N_2. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 2 h en altmósfera de N_2 La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (2*S*,4*R*)-1-acetil-4-fluoro-*N*-((6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metil)pirrolidina-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{28}H_{36}BF_2N_3O_4$: 528,3; encontrada 528,4.

[0757] Etapa e: A una mezcla de (2*S*,4*R*)-1-acetil-4-fluoro-*N*-((6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metil)pirrolidina-2-

carboxamida (1 g, 1,90 mmol, 1 eq.) y 3-bromo-4-tritil-4*H*-1,2,4-triazol (888 mg, 2,28 mmol, 1,2 eq.) en dioxano (7 mL) y HO (0,5 mL), se le agregó Cs_2CO_3 (1,24 g, 3,79 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se desgasificó y purgó con N_2, y luego se le agregó Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (310 mg, 379 µmol, 0,2 eq.) en una sola porción. La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 1 h en altmósfera de N_2. La solución de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (2*S*,4*R*)-1-acetil-4-fluoro-*N*-((6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(3-(4-tritil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)metil)pirrolidina-2-carboxamida. LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{43}H_{40}F_2N_6O_2$: 711,3; encontrada 711,3.

[0758] Etapa f: A una solución de (2*S*,4*R*)-1-acetil-4-fluoro-N-((6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)(3-(4-tritil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)metil)pirrolidina-2-carboxamida (0,7 g, 984 µmol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) a 0ºC, se le agregó HCl/dioxano (4M, 10 mL). La mezcla resultante se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa para obtener (2*S*,4*R)-N-((S*)-(3-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-acetil-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida. Luego, esta mezcla de diastereómeros se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18) para obtener (2*S*,4*R)-N-((R*) o (*S)*-(3-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-acetil-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 689; isómero que se eluyó en primer lugar) y (2*S*,4*R)-N-((S*) o (*R*)-(3-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)(6-fluoro-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-1-acetil-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 688; isómero que se eluyó en segundo lugar).

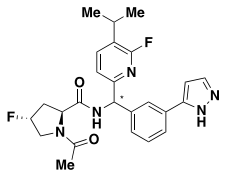
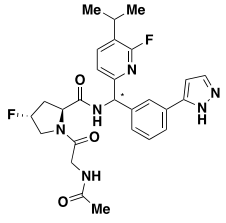
[0759] Isómero que se eluyó en primer lugar (Compuesto 689): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 2:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34* (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,52 – 8,39 (m, 1H), 8,04 – 7,99* (m, 1H), 7,97 – 7,85 (m, 3H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 2H), 6,15* (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,46 – 5,17 (m, 1H), 4,73* (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,96 – 3,60 (m, 2H), 3,12 – 2,98 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,12 – 1,89 (m, 4H), 1,81* (s, 3H), 1,25 – 1,16 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{24}H_{26}F_2N_6O_2$: 469,2; encontrada 469,2.

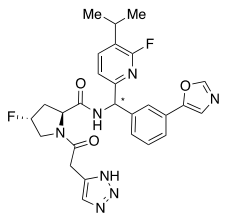
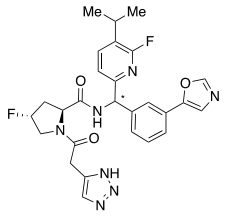
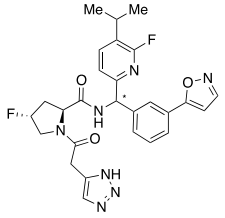
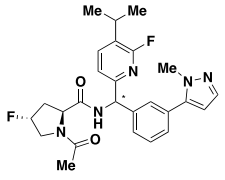
[0760] Isómero que se eluyó en segundo lugar (Compuesto 688): ^{1}H NMR (relación de rotámeros de 2:1, el asterisco indica picos de rotámeros menores

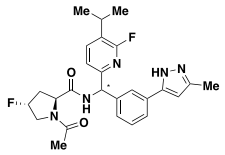
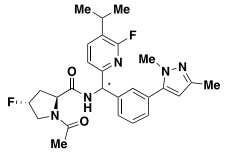
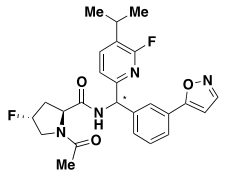
distintos, picos oscurecidos no informados, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,20 (br s, 1H), 9,32* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,47 (br s, 1H), 8,07 – 7,82 (m, 3H), 7,49 – 7,35 (m, 3H), 6,15* (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,48 – 5,17 (m, 1H), 4,75* (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,96 – 3,62 (m, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,24 – 1,92 (m, 4H), 1,77* (s, 3H), 1,24 – 1,17 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H]$^+$ calculada para $C_{24}H_{26}F_2N_6O_2$: 469,2; encontrada 469,2.

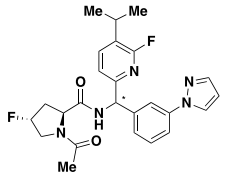
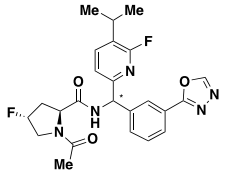
[0761] Los siguientes compuestos en la Tabla T-17 se sintetizaron con procedimientos similares a los de los Compuestos 686, 687, 688 y 689, con el uso de los materiales de inicio adecuados.

Tabla T-17

Compuesto N.°	**Estructura**	**IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrada [M + H]$^+$**
690		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	467,2	468,2
691		(2S,4R)-1-(2-acetamidoacetil)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	524,2	525,1

692		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(R) o (S)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en segundo lugar)	535,2	536,1
693		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	535,2	536,1
694		(2S,4R)-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,2-oxazol-5-il)fenil]metil]-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)acetil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	535,2	536,2
695		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1-metil-1H-pirazol-5-	481,2	482,1

		il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)		
696		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	481,2	482,2
697		(2S,4R)-1-acetil-N-[(S) o (R)-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)fenil][6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il]metil]-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	495,2	496,2
698		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,2-oxazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	468,2	469,1

699		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	467,2	468,1
700		(2S,4R)-1-acetil-4-fluoro-N-[(S) o (R)-[6-fluoro-5-(propan-2-il)piridin-2-il][3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1, isómero que se eluyó en primer lugar)	469,1	470,2

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo B-1

[0762] El ensayo enzimático acoplado GYS1 es un ensayo bioquímico cinético que cuantifica indirectamente la tasa de síntesis de glucógeno mediante el acoplamiento de la conversión del sustrato GYS1 UDP-glucosa en UDP con reacciones enzimáticas corriente abajo. UDP se libera de UDP-glucosa a medida que los monómeros de glucosa se unen a la cadena de glucógeno en crecimiento mediante GYS1. Luego, el ensayo acoplado procede con la piruvato quinasa que usa UDP y fosfo(enol)piruvato (PEP) para formar piruvato. Luego, la lactato deshidrogenasa convierte el piruvato y el NADH en lactato y NAD+. La oxidación de NADH a NAD+ se puede medir continuamente con un lector de placas por cuantificación de la disminución de la absorbancia de NADH a 340 nm a lo largo del tiempo.

[0763] Los compuestos que inhiben la enzima hGYS1 y, posteriormente, la conversión corriente abajo de NADH a NAD+, se probaron mediante el uso de placas

listas para ensayo (placas negras de fondo transparente de 384 cavidades) en un volumen de reacción final de DMSO de 2,5% DMSO. El amortiguador de ensayo contenía 50 mM de Tris a pH 7,5, 2 mM de $MgCl_2$ y 100 mM de KCl. Se agregaron reservas frescas de BSA a una concentración final de 0,02% y TCEP a 1 mM antes de dividir el amortiguador en amortiguador de hGYS1 y amortiguador de sustrato. Al amortiguador hGYS1 se le agregó glucógeno de hígado de conejo a una concentración final de 0,2% de glucógeno. Se agregó glucosa-6-fosfato a 1 mM, proteína recombinante hGYS1/GN1 a 50 nM al amortiguador de sustrato, fosfoenolpiruvato (PEP) a 2 mM, UDP-glucosa a 0,8 mM, NADH) a 0,6 mM y piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa a 20 unidades/mL. La reacción se inició con la mezcla de amortiguador hGYS1 y amortiguador de sustrato en una relación de 1:1. Ambos amortiguadores se aplicaron mediante un dispositivo dispensador de líquidos, aplicándose en primer lugar el amortiguador hGYS1 y, a continuación, el amortiguador de sustrato. Las placas se rotaron brevemente para eliminar las burbujas de aire y se leyeron inmediatamente en modo continuo a una absorbancia de 340 nm, durante 10 puntos temporales en incrementos de un minuto, durante un total de 10 minutos. La pendiente de estos 10 puntos temporales se normalizó con respecto a las cavidades de control positivo y negativo. Luego se promedian los valores duplicados del % de inhibición y se ajustan a una ecuación de Hill para la respuesta a la dosis de acuerdo con el algoritmo de Levenberg-Marquardt con el máximo de la ecuación de Hill fijado en 100 y el mínimo fijado en 0.

[0764] Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación, que informa el IC_{50} de cada compuesto. A menos que se especifique lo contrario, los valores IC_{50} se informan como la media geométrica de al menos 2 ejecuciones de ensayo en días diferentes. Cada ejecución representa el promedio de una réplica técnica, donde cada compuesto se ensayó dos veces en la misma placa. Como se muestra en la tabla a continuación, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la GYS1 humana. Un símbolo de superíndice "# " en la Tabla 2 indica los resultados de una única ejecución del ensayo.

[0765] Téngase en cuenta que, en la Tabla 2, se hace referencia a los compuestos mediante el correspondiente número de compuesto de la Tabla 1, al que también se hace referencia en los ejemplos sintéticos. Cuando uno o más de los compuestos numerados se identifican por su estereoquímica (por ejemplo, (*R*)- o (*S)*-), el estereoisómero específico para el que se proporcionan datos en la Tabla 2 se puede identificar por el orden de elución de dicho compuesto, tal como se describe en los

ejemplos sintéticos. Para ilustrar, el Compuesto 497 es el isómero que se eluyó en primer lugar en la etapa g del Ejemplo S-7 y el Compuesto 498 es el isómero que se eluyó en segundo lugar en la etapa g del Ejemplo S-7.

Tabla 2

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
1	0,033
2	0,059
3	0,168
4	0,998
5	0,353
6	0,211
7	0,113
8	0,042
9	0,059
10	0,050
11	0,091
12	0,415
13	0,147
14	0,129
15	0,048
16	0,033
17	0,034
18	0,045
19	0,047
20	0,046
21	0,027
22	0,043
23	0,070
24	0,050
25	0,235
26	0,036
27	0,023
28	0,060
29	0,070
30	0,947
31	0,048
32	0,023
33	0,106
34	0,075
35	0,185
36	0,073
37	0,045
38	0,051
39	0,050
40	0,026
41	0,031
42	0,495
43	0,091
44	0,106
45	0,058
46	0,136
47	0,138
48	0,044
49	0,039

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
50	0,017
51	0,019
52	0,037
53	0,789
54	0,047
55	0,043
56	0,041
57	0,231
58	0,145
59	0,085
60	0,188
61	0,243
62	0,064
63	0,015
64	0,081
65	0,076
66	0,082
67	0,010
68	0,034
69	0,036
70	0,050
71	0,375
72	0,472
73	0,105
74	0,705
75	0,224
76	0,106
77	0,008
78	0,953
79	0,313
80	0,318
81	0,025
82	0,504
83	0,015
84	0,010
85	0,154
86	0,012
87	0,028
88	0,049
89	0,060
90	0,032
91	0,047
92	0,439
93	0,108
94	0,188
95	0,130
96	0,021
97	0,712
98	0,244

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
99	0,065
100	0,073
101	0,054
102	0,058
103	0,162
104	0,061
105	0,249
106	0,186
107	0,019
108	0,077
109	0,041
110	0,033
111	1,085
112	0,854
113	1,042
114	0,208
115	0,493
116	0,121
117	0,049
118	0,020
119	0,109
120	0,343
121	0,015
122	0,989
123	1,001
124	0,078
125	0,023
126	0,011
127	0,318
128	0,056
129	0,217
130	0,007
131	0,563
132	0,099
133	0,010
134	0,041
135	0,044
136	0,009
137	0,017
138	0,012
139	0,357
140	0,067
141	0,181
142	0,077
143	0,323
144	0,168
145	0,915
146	0,206
147	0,127

Composto N.°	PK/LDH IC_{50} (μM)
148	0,344
149	0,332
150	0,554
151	0,241
152	0,132
153	0,412
154	0,285
155	0,206
156	0,304
157	0,392
158	0,070
159	0,740
160	0,069
161	0,374
162	0,136
163	0,135
164	0,467
165	0,361
166	0,056
167	0,116
168	0,439
169	0,091
170	0,306
171	0,097
172	0,255
173	0,844
174	0,179
175	0,582
176	0,410
177	0,349
178	0,038
179	0,031
180	0,235
181	0,449
182	0,748
183	0,041
184	0,075
185	0,026
186	0,097
187	0,073
188	0,237
189	0,095
190	0,220
191	0,131
192	0,076
193	0,303
194	0,027
195	0,044
196	0,143

Composto N.°	PK/LDH IC_{50} (μM)
197	0,128
198	0,031
199	1,190
200	4,419
201	0,461
202	0,071
203	0,862
204	3,527
205	3,737
206	2,484
207	0,387
208	0,113
209	0,091
210	0,107
211	0,469
212	0,095
213	0,282
214	0,853
215	3,772
216	0,247
217	0,096
218	0,293
219	0,101
220	0,038
221	0,043
222	0,040
223	0,062
224	0,070
225	0,044
226	0,083
227	0,076
228	0,077
229	0,025
230	0,117
231	0,105
232	0,025
233	0,252
234	0,695
235	0,342
236	0,058
237	0,054
238	0,046
239	0,067
240	0,060
241	0,082
242	0,079
243	0,086
244	0,077
245	1,312

Composto N.°	PK/LDH IC_{50} (μM)
246	0,033
247	0,010
248	0,012
249	0,021
250	0,043
251	0,053
252	0,186
253	0,067
254	0,075
255	0,088
256	0,039
257	0,007
258	0,026
259	0,015
260	0,035
261	0,059
262	0,062
263	0,080
264	0,130
265	0,041
266	0,089
267	0,464
268	0,018
269	0,014
270	0,096
271	0,036
272	0,054
273	0,149
274	0,264
275	0,076
276	0,020
277	0,031
278	0,011
279	0,234
280	0,149
281	0,059
282	0,049
283	0,058
284	0,090
285	0,149
286	0,147
287	0,124
288	0,109
289	0,056
290	0,056
291	0,053
292	0,1109
293	0,038
294	0,006

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
295	0,013
296	0,087
297	0,015
298	0,012
299	0,022
300	0,028
301	0,046
302	0,067
303	0,036
304	0,073
305	0,024
306	0,078
307	0,010
308	0,011
309	0,055
310	0,075
311	0,127
312	0,097
313	0,039
314	0,063
315	0,023
316	0,037
317	0,017
318	0,020
319	0,007
320	0,197
321	0,124
322	0,013
323	0,074
324	0,142
325	0,075
326	0,020
327	0,121
328	0,016
329	0,336
330	0,021
331	0,023
332	0,025
333	0,165
334	0,145
335	0,037
336	0,015
337	0,027
338	0,034
339	0,018
340	0,018
341	0,780
342	0,034
343	0,027

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
344	0,013
345	0,032
346	0,024
347	0,030
348	0,024
349	0,025
350	0,020
351	0,008
352	0,005
353	0,007
354	0,005
355	0,018
356	0,013
357	0,021
358	0,011
359	0,063
360	0,019
361	0,010
362	0,090
363	0,019
364	0,080
365	0,007
366	0,020
367	0,016
368	0,005
369	0,537
370	0,569
371	0,343
372	0,036
373	0,014
374	0,022
375	0,006
376	0,008
377	0,012
378	0,006
379	0,008
380	0,047
381	0,058
382	0,034
383	0,027
384	0,033
385	0,017
386	0,005
387	0,005
388	0,005
389	0,004
390	0,027
391	0,006
392	0,005

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
393	0,008
394	0,007
395	0,008
396	0,013
397	0,009
398	0,009
399	0,008
400	0,012
401	0,010
402	0,059
403	0,004
404	0,006
405	0,020
406	0,041
407	0,015
408	0,008
409	0,010
410	0,008
411	0,010
412	0,007
413	0,006
414	0,003
415	0,048
416	0,025
417	0,023
418	0,697
419	2,190
420	3,563
421	0,294
422	0,166
423	0,350
424	0,287
425	0,224
426	0,363
427	0,165
428	0,374
429	0,114
430	0,191
431	0,221
432	0,185
433	0,091
434	0,109
435	0,149
436	0,173
437	0,157
438	0,303
439	0,185
440	0,447
441	0,051

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
442	0,023
443	0,028
444	0,044
445	0,075
446	0,098
447	0,096
448	0,071
449	0,039
450	0,094
451	0,095
452	0,040
453	0,077
454	0,072
455	0,291
456	0,055
457	0,032
458	0,071
459	0,028
460	0,187
461	0,026
462	0,024
463	0,025
464	0,023
465	0,547
466	0,238
467	0,324
468	0,091
469	0,061
470	0,082
471	0,029
472	0,022
473	0,100
474	0,043
475	0,077
476	0,039
477	0,020
478	0,069
479	0,055
480	0,079
481	0,247
482	0,068
483	0,049
484	0,066
485	0,210
486	0,041
487	0,068
488	0,031
489	0,353
490	0,052

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
491	0,093
492	0,138
493	0,103
494	0,661
495	0,066
496	0,086
497	0,369
498	>10
499	2,258
500	>100
501	0,003
502	0,01
503	0,008
504	0,003
505	0,02
506	0,004
507	0,022
508	0,021
509	0,008
510	0,009
511	0,012
512	0,015
513	0,014
514	0,007
515	0,004
516	0,008
517	0,008
518	1,498
519	0,008
520	0,557
521	2,606
522	0,005
523	0,005
524	0,006
525	0,004
526	0,011
527	0,007
528	0,015
529	0,016
530	0,012
531	0,008
532	0,065
533	0,043
534	0,057
535	0,012
536	0,024
537	0,011
538	0,048
539	0,068

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
540	0,047
541	0,055
542	0,011
543	0,049
544	0,011
545	1,68
546	0,027
547	0,016
548	0,328
549	0,006
550	0,042
551	0,007
552	0,082
553	0,008
554	0,034
555	0,097
556	0,027
557	0,424
558	0,136
559	1,58
560	0,144
561	0,036
562	0,685
563	0,063
564	0,056
565	0,048
566	0,046
567	0,642
568	0,089
569	0,066
570	0,082
571	0,075
572	0,205
573	0,178
574	0,022
575	0,119
576	0,085
577	0,478
578	0,613
579	0,059
580	0,249
581	0,269
582	0,319
583	0,105
584	0,104
585	0,202
586	0,010
587	0,109
588	0,036

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
589	0,101
590	2,553
591	0,032
592	0,01
593	0,019
594	0,05
595	0,025
596	0,02
597	0,064
598	0,153
599	0,04
600	0,036
601	0,034
602	0,092
603	0,602
604	0,176
605	0,168
606	1,125
607	0,333
608	2,856
609	0,225
610	0,107
611	0,547
612	2,182
613	0,130
614	1,149
615	1,578
616	1,324
617	1,644
618	1,515
619	1,157
620	0,142
621	0,555
622	0,443
623	0,111
624	0,408
625	0,139
626	0,805
627	1,618
628	2,778
629	1,483
630	0,092
631	0,176
632	0,013
633	1,598
634	0,043
635	0,082
636	0,071
637	0,453

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
638	0,399
639	0,921
640	1,445
641	2,95
642	1,333
643	2,185
644	0,273
645	0,1
646	0,048
647	1,643
648	0,616
649	0,483
650	1,436
651	0,077
652	1,203
653	0,262
654	0,252
655	1,008
656	1,301
657	0,127
658	0,099
659	0,331
660	0,309
661	0,043
662	0,227
663	2,022
664	0,115
665	0,099
666	2,273
667	0,023
668	0,025
669	0,04
670	0,071
671	0,849
672	0,082
673	1,74
674	0,096
675	0,101
676	0,554
677	0,051
678	1,065
679	0,577
680	0,015
681	0,03
682	0,116
683	2,362
684	1,332
685	0,204
686	0,013

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
687	3,82
688	0,106
689	>10,0
690	0,047
691	0,015
692	2,48
693	0,056
694	0,034
695	0,929
696	0,103
697	1,777
698	0,151
699	0,051
700	0,321
701	0,446
702	1,256
703	2,159
704	2,218
705	1,722
707	1,992
708	2,508
709	1,144
710	0,146
711	0,03
712	0,015
713	0,074
714	0,045
715	0,105
716	2,161
717	1,481
718	2,618
719	0,254
720	2,45
721	0,079
722	0,085
723	0,046
724	0,034
725	0,015
726	0,03
727	0,017
728	0,036
729	0,039
730	0,037
731	0,066
732	0,027
733	0,005
734	0,026
735	0,005
736	0,02

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
737	0,037
738	0,105
739	0,017
740	0,009
741	0,016
742	0,024
743	0,028
744	0,046
745	0,024
746	0,07
747	0,016
748	0,015
749	0,006
750	0,011
751	0,013
752	0,021
753	0,021
754	0,027
755	0,102
756	0,023
757	0,029
758	0,032
759	0,018
760	0,017
761	0,055
762	0,027
763	0,466
764	0,155
765	0,047
766	0,038
767	0,106
768	0,121
769	0,022
770	0,062
771	0,033
772	0,356
773	0,124
774	0,022
775	1,08
776	1,151
777	0,042
778	0,381
779	0,016
780	0,009
781	0,011
782	0,011
783	0,005
784	0,005
785	0,006

Compuesto N.°	PK/LDH IC_{50} (µM)
786	0,003
787	0,007
788	0,02
789	0,01
790	0,008
791	0,007
792	0,006
793	0,012
794	0,002
795	0,011
796	0,005
797	0,016
798	0,012
799	0,004
800	0,009
801	0,024
802	0,009
803	0,004
804	0,017
805	0,012
806	0,006
807	0,019
808	0,012
809	0,007
810	0,357

Ejemplo B-2

[0766] El ensayo celular GYS1 es un ensayo bioluminiscente que cuantifica la glucosa resultante de la digestión del glucógeno; la glucosa cuantificada es una medida indirecta de la síntesis de glucógeno GYS1. El glucógeno recién sintetizado se digiere con glucoamilasa; la glucosa resultante se cuantifica con el kit de ensayo Glucose-glo de Promega. Glucose-glo funciona mediante el acoplamiento de la oxidación de la glucosa y la producción de NADH con un sistema bioluminiscente que se activa con NADH. La glucosa es oxidada por la glucosa deshidrogenasa y la reacción reduce el NAD+ a NADH; el NADH activa la reductasa que reduce un sustrato pro-luciferina reductasa a luciferina. La luciferina se detecta en una reacción de luciferasa mediante el uso de Ultra-Glo rLuciferase y ATP, y la luminiscencia producida es proporcional a la glucosa de la muestra. La luminiscencia se mide como lectura de un solo punto en un lector de placas.

[0767] Los compuestos que inhiben la enzima hGYS1 y, posteriormente, la síntesis de glucógeno en las células, se probaron mediante el uso de placas listas para ensayo (placas blancas de fondo transparente de 384 cavidades) en un volumen de reacción final de DMSO de 1% DMSO. Los compuestos de las placas listas para el ensayo se mezclaron con medios sin aditivos, excepto 20 mM de glucosa antes de agregar las células. Las células HeLa se inactivaron en medios sin aditivos, excepto 1X Glutamax durante 24 h. Las células HeLa inactivadas se colocaron en una relación 1:1 con el medio en la placa lista para el ensayo y se incubaron durante 24 horas a 37 °C y 5% de CO_2. Las células se lavaron en amortiguador 1X PBS y se lisaron en amortiguador de lisis que contenía 50% de 1X PBS y 25% de HCl 0,3 N del volumen final en la cavidad o volumen de reacción; las células se incubaron con el amortiguador de lisis durante 10 minutos y se inactivaron con 25% restante del volumen de reacción que consistía en 450 mM Tris pH 8,0. Los lisados se mezclaron en una proporción 1:1 con la glucoamilasa en amortiguador de acetato de sodio 100 mM, pH 5,3; la mezcla se incubó durante 1 h a 37ºC. El lisado digerido se mezcló en proporción 1:1 con la mezcla de detección Glucose-glo de acuerdo con las recomendaciones del proveedor (amortiguador de detección de luciferasa, reductasa, sustrato de reductasa, glucosa deshidrogenasa y NAD) en placas de lectura (placas blancas sólidas de 384 cavidades) y se incubó durante 1 h a RT. Las placas se leyeron mediante un lector de placas con capacidad de luminiscencia. La unidad de luminiscencia relativa (RLU) de cada concentración de compuesto se promedió y

normalizó con la RLU media de los controles positivo y negativo para obtener un porcentaje de inhibición. Se graficaron los datos normalizados frente a la concentración; para determinar la concentración semimáxima (IC_{50}), se utilizó el algoritmo de Levenberg-Marquardt para ajustar una ecuación de Hill a los datos de respuesta a la dosis.

[0768] Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación, que informa el IC_{50} de cada compuesto. A menos que se especifique lo contrario, los valores IC_{50} se informan como la media geométrica de al menos 2 ejecuciones de ensayo en días diferentes. Como se muestra en la tabla a continuación, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la GYS1 humana. A menos que se especifique lo contrario, los valores IC_{50} se informan como la media geométrica de al menos dos ejecuciones de ensayo en días diferentes. Cada ejecución representa el promedio de una réplica técnica, donde cada compuesto se ensayó dos veces en la misma placa. Un símbolo de superíndice "# " en la Tabla 3 indica los resultados de una única ejecución del ensayo.

Tabla 3

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
1	0,42
2	1,09
17	0,33
21	0,47
49	0,36
77	0,12
126	0,17
136	0,17
138	0,27
145	>10,00
149	>10,00
166	0,78
177	2,09
178	0,41
179	0,4
183	0,93
184	3,03
198	0,39
201	3,7
202	1,86
219	1,41
227	1,31
236	0,81
239	1,56
240	2,09
241	1,14
242	1,14
243	2,25
244	1,8
246	0,62
247	0,18
248	0,2
249	1,15
250	1,27
252	2,48
253	1,09
254	1,23
255	1,01
256	0,99
257	0,24
258	0,74
259	0,28
260	0,53
261	1,8
262	3,63
263	1,95
264	4,29
265	0,83
266	1,22

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
267	4,3
268	0,83
269	0,24
270	1,4
271	0,87
272	0,71
273	1,79
274	3,23
275	1,05
276	0,4
277	0,65
278	0,23
279	2,31
280	1,53
281	1,56
282	4,18
283	2,4
284	5,19
285	>18,64
286	>30,00
287	11,81
293	0,66
294	0,16
295	0,59
296	4,44
297	0,7
298	0,26
299	0,42
300	0,57
301	0,9
302	1,23
303	1,52
304	2,33
305	0,63
306	0,81
307	0,5
308	0,33
309	0,97
310	1,29
311	2,1
312	0,83
313	0,86
314	1,01
315	0,73
316	0,93
317	0,39
318	0,58
319	0,24
320	1,59

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
321	1,24
322	0,29
323	0,9
326	0,34
330	0,56
332	0,27
335	0,45
336	0,28
338	0,39
339	0,31
340	0,25
342	0,37
343	0,46
347	0,4
348	0,27
349	0,4
351	0,13
352	0,11
353	0,09
354	0,06
355	0,16
356	0,19
357	0,22
358	0,19
359	0,96
360	0,31
361	0,21
362	1,15
363	0,32
364	0,48
365	1,19
367	0,47
368	0,15
369	>30,00
371	3,88
372	1,1
373	0,21
374	0,36
375	0,57
377	0,14
378	0,17
379	0,19
380	0,45
381	0,44
382	0,52
383	0,41
384	0,7
385	0,39
386	0,08

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
387	0,03
388	0,12
389	0,05
390	1,03
391	0,15
392	0,1
393	0,12
394	0,15
395	0,24
396	0,33
397	0,4
398	0,28
399	0,15
400	0,17
401	0,29
402	0,85
403	0,14
404	0,07
405	0,49
406	0,76
407	0,42
408	0,35
409	0,29
410	0,13
411	0,22
412	0,12
413	0,16
414	0,06
415	0,71
416	0,47
417	0,45
423	>9,26
425	3,59
427	1,96
431	3,35
433	1,48
442	0,86
445	1,66
446	2,19
447	5,32
448	1,35
449	0,7
450	1,73
451	1,57
452	0,98
453	1,84
454	1,6
455	3,62
456	1,08

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
457	0,72
458	1,33
459	0,75
460	2,42
461	0,57
462	0,64
463	0,67
464	0,65
465	6,04
466	2,32
467	4,81
468	1,43
469	1,18
470	0,96
471	0,7
472	0,54
473	1,77
474	0,88
475	1,29
476	0,9
477	0,63
478	1,19
479	1,43
480	1,12
481	7,77
482	1,41
483	0,72
484	0,82
485	3,72
486	1,02
487	2,09
488	0,88
490	2,87
491	5,55
492	>30,00
493	15,77
494	12,41
495	1,5
496	1,82
497	>5,67
498	>10,00
501	0,05
502	0,17
503	0,24
504	0,06
505	0,35
506	0,37
507	0,26
508	0,31

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
509	0,18
510	0,23
511	0,26
512	0,29
513	0,22
514	0,77
515	0,1
516	0,71
517	0,54
518	10,68
519	0,22
520	>30,00
521	>30,00
522	0,45
523	0,08
524	0,19
525	0,05
526	0,13
527	0,25
528	0,33
529	1,04
530	0,91
531	0,06
532	1,18
533	1,21
534	1,28
535	1,22
536	0,35
537	0,16
538	1,22
539	0,96
540	0,59
541	0,65
542	1,48
543	0,61
544	0,26
545	>30,00
546	0,51
547	0,36
548	5,76
549	0,12
550	0,65
551	0,21
552	1,12
553	0,4
554	0,38
555	0,66
556	0,76
557	5,78

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
558	2,46
559	>22,13
560	1,8
561	0,87
562	7,07
563	0,78
564	0,79
565	1,21
566	0,77
567	11,54
568	0,96
569	0,96
570	1,22
571	0,93
572	3,6
573	1,66
574	0,2
575	2,09
576	1,8
577	3,98
578	6,66
579	1,83
580	4,27
581	3,92
582	8,08
583	1,64
584	4,07
585	3,21
586	0,15
587	2,39
588	0,48
589	1,42
590	23,43
591	0,31
592	0,33
593	0,28
594	0,72
595	0,46
596	0,28
597	1,32
598	2,18
599	0,72
600	0,62
601	0,71
602	0,76
604	1,59
605	2,13
607	3,29
608	>10,00

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
609	1,65
610	1,01
611	5,32
612	>28,95
622	>10,00
623	4,07
624	5,79
625	1,14
626	>30,00
627	29,51
628	>30,00
629	>23,95
630	2,13
631	13,62
632	0,66
633	>30,00
638	>23,41
650	>10,00
651	1,57
652	21,64
653	3,75
654	3,29
655	>30,00
656	10,85
657	1,5
658	1,66
659	4,35
667	0,29
668	0,32
669	0,47
670	0,66
672	1,22
674	0,71
675	1,13
676	13,99
677	0,99
678	>10,00
679	8,49
680	0,27
681	0,43
682	2,09
683	>30,00
684	13,81
685	2,71
686	0,64
687	>30
690	0,9
691	0,39
692	>30,00

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
693	1,15
694	1,21
695	>26,28
696	2,71
697	9,2
710	2,34
711	0,63
712	0,33
713	0,86
714	1,39
716	22,26
717	>25,76
718	>30,00
719	2,22
720	>30,00
721	1,09
722	1,45
723	0,72
724	0,63
725	0,31
726	0,54
727	0,91
728	0,79
729	0,71
730	0,76
731	1,62
732	1,37
733	0,15
734	1,73
735	0,27
736	0,78
737	0,55
738	1,21
739	0,34
740	0,32
741	0,71
742	0,63
743	0,48
744	1,52
745	0,51
746	1,62
747	0,42
748	0,53
749	0,25
750	0,26
751	0,47
752	0,64
753	0,32
754	0,42

Compuesto N.°	Avg IC_{50} (μM)
755	1,06
756	1,7
757	0,4
758	1,16
759	0,59
760	0,37
766	0,35
768	1,23
769	0,29
771	0,54
772	4,53
773	1,2
774	0,19
775	>17,54
776	>9,01
777	0,93
778	7,01
779	0,33
780	0,28
781	0,27
782	0,22
783	0,08
784	0,31
785	0,13
786	0,05
787	0,13
788	0,34
789	0,28
790	0,25
791	0,39
792	0,21
793	0,58
794	0,04
795	0,24
796	0,11
797	0,29
798	0,22
799	0,1
800	0,18
801	0,38
802	0,37
803	0,08
804	0,14
805	0,28
806	0,09
807	0,45
809	0,19
810	5,28

Ejemplo B-3

[0769] El ensayo enzimático acoplado GYS2 es un ensayo bioquímico cinético que cuantifica indirectamente la tasa de síntesis de glucógeno mediante el acoplamiento de la conversión del sustrato GYS2 UDP-glucosa en UDP con reacciones enzimáticas corriente abajo. UDP se libera de UDP-glucosa a medida que los monómeros de glucosa se unen a la cadena de glucógeno en crecimiento mediante GYS2. Luego, el ensayo acoplado procede con la piruvato quinasa que usa UDP y fosfo(enol)piruvato (PEP) para formar piruvato. Luego, la lactato deshidrogenasa convierte el piruvato y el NADH en lactato y NAD+. La oxidación de NADH a NAD+ se puede medir continuamente con un lector de placas por cuantificación de la disminución de la absorbancia de NADH a 340 nm a lo largo del tiempo.

[0770] Los compuestos que inhiben la enzima hGYS2 y, posteriormente, la conversión corriente abajo de NADH a NAD+, se probaron mediante el uso de placas listas para ensayo (placas negras de fondo transparente de 384 cavidades) en un volumen de reacción final de DMSO de 2,5% DMSO. El amortiguador de ensayo contenía 50 mM de Tris a pH 7,5, 2 mM de $MgCl_2$ y 100 mM de KCl. Se agregaron reservas frescas de BSA a una concentración final de 0,02% y TCEP a 1 mM antes de dividir el amortiguador en amortiguador de hGYS2 y amortiguador de sustrato. Al amortiguador hGYS2 se le agregó glucógeno de hígado de conejo a una concentración final de 0,2% de glucógeno. Se agregó glucosa-6-fosfato a 2 mM, proteína recombinante hGYS2/GN1 a 200 nM al amortiguador de sustrato, y se agregaron fosfoenolpiruvato (PEP) a 2 mM, UDP-glucosa a 2 mM, NADH a 0,6 mM y piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa a 20 unidades/mL. La reacción se inició con la mezcla de amortiguador hGYS2 y amortiguador de sustrato en una relación de 1:1. Ambos amortiguadores se aplicaron mediante un dispositivo dispensador de líquidos, y se aplicó en primer lugar el amortiguador hGYS2 y, a continuación, el amortiguador de sustrato. Las placas se rotaron brevemente para eliminar las burbujas de aire y se leyeron inmediatamente en modo continuo a una absorbancia de 340 nm, durante 10 puntos temporales en incrementos de un minuto, durante un total de 10 minutos. La pendiente de estos 10 puntos temporales se normalizó con respecto a las cavidades de control positivo y negativo. Luego se promedian los valores duplicados del % de inhibición y se ajustan a una ecuación de Hill para la respuesta a la dosis de acuerdo con el algoritmo de Levenberg-Marquardt con el máximo de la ecuación de Hill fijado en 100 y el mínimo fijado en 0.

[0771] Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación, que informa el IC_{50} de cada compuesto. A menos que se especifique lo contrario, los valores IC_{50} se informan como la media geométrica de al menos 2 ejecuciones de ensayo en días diferentes. Como se muestra en la tabla a continuación, los compuestos de la presente invención no son inhibidores potentes de la GYS2 humana. A menos que se especifique lo contrario, los valores IC_{50} se informan como la media geométrica de al menos dos ejecuciones de ensayo en días diferentes. Cada ejecución representa el promedio de una réplica técnica, donde cada compuesto se ensayó dos veces en la misma placa. Un símbolo de superíndice "# " en la Tabla 4 indica los resultados de una única ejecución del ensayo.

Tabla 4

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
1	>100,0
2	>100,0
3	>100,0
6	>100,0
7	>100,0
8	>100,0
9	>100,0
10	>100,0
11	>100,0
13	>100,0
14	>100,0
15	>100,0
16	>100,0
17	>100,0
18	>100,0
21	>100,0
22	>100,0
23	>100,0
24	>100,0
25	>100,0
26	>100,0
27	>100,0
28	>100,0
29	>100,0
31	>100,0
32	>100,0
33	>100,0
34	>100,0
35	>100,0
36	>100,0
37	>100,0
38	>100,0
40	>100,0
41	>100,0
44	>100,0
46	>100,0
48	>100,0
49	>100,0
50	>100,0
51	>100,0
52	>100,0
55	>100,0
56	>100,0
57	>100,0
58	>100,0
59	>100,0
60	>100,0
61	>100,0
62	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
63	>100,0
64	>100,0
65	>100,0
67	>100,0
68	>100,0
69	>100,0
70	>100,0
73	>100,0
75	>100,0
76	>100,0
77	>100,0
81	>100,0
83	>100,0
84	>100,0
85	>100,0
86	>100,0
87	>100,0
88	>100,0
89	>100,0
90	>100,0
91	>100,0
93	>100,0
94	>100,0
95	>100,0
96	>100,0
98	>100,0
99	>100,0
100	>100,0
101	>100,0
102	>100,0
103	>100,0
104	>100,0
105	>100,0
106	>100,0
107	>100,0
108	>100,0
109	>100,0
110	>100,0
114	>100,0
117	>100,0
118	>100,0
119	>100,0
121	>100,0
125	>100,0
126	>100,0
128	>100,0
129	>100,0
130	>100,0
133	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
134	>100,0
135	>100,0
136	>100,0
137	>100,0
138	>100,0
140	>100,0
141	>100,0
142	>100,0
144	>100,0
146	>100,0
147	>100,0
151	>100,0
154	>100,0
155	>100,0
158	>100,0
160	>100,0
162	>100,0
163	>100,0
166	>100,0
167	>100,0
169	>100,0
171	>100,0
172	>100,0
174	>100,0
178	>100,0
179	>100,0
180	>100,0
183	>100,0
184	>100,0
185	>100,0
187	>100,0
188	>100,0
189	>100,0
190	>100,0
191	>100,0
192	>100,0
193	>100,0
194	>100,0
195	>100,0
196	>100,0
197	>100,0
198	>100,0
202	>100,0
203	>100,0
204	>100,0
205	>100,0
206	>100,0
207	>100,0
208	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
209	>100,0
210	>100,0
213	>100,0
214	>100,0
216	>100,0
217	>100,0
218	>100,0
219	>100,0
220	>100,0
221	>100,0
222	>100,0
223	>100,0
224	>100,0
226	>100,0
227	>100,0
228	>100,0
229	>100,0
231	>100,0
232	>100,0
233	>100,0
236	>100,0
237	>100,0
238	>100,0
239	>100,0
240	>100,0
241	>100,0
242	>100,0
243	>100,0
244	>100,0
245	>100,0
246	>100,0
247	>100,0
248	>100,0
249	>100,0
250	>100,0
251	>100,0
252	>100,0
253	>100,0
254	>100,0
255	>100,0
256	>100,0
257	>100,0
258	>100,0
259	>100,0
260	>100,0
261	>100,0
262	>100,0
263	>100,0
264	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
265	>100,0
266	>100,0
268	>100,0
269	>100,0
270	>100,0
271	>100,0
272	>100,0
273	>100,0
274	>100,0
275	>100,0
276	>100,0
277	>100,0
278	>100,0
279	>100,0
280	>100,0
281	>100,0
282	>100,0
283	>100,0
284	>100,0
287	>100,0
288	>100,0
289	>100,0
290	>100,0
291	>100,0
292	>100,0
293	>100,0
294	>100,0
295	>100,0
296	>100,0
298	>100,0
299	>100,0
300	>100,0
301	>100,0
302	>100,0
303	>100,0
304	>100,0
306	>100,0
307	>100,0
308	>100,0
309	>100,0
310	>100,0
311	>100,0
312	>100,0
313	>100,0
314	>100,0
315	>100,0
316	>100,0
317	>100,0
318	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
319	>100,0
320	>100,0
321	>100,0
322	>100,0
323	>100,0
324	>100,0
325	>100,0
326	>100,0
328	>100,0
330	>100,0
331	>100,0
332	>100,0
333	>100,0
334	>100,0
335	>100,0
336	>100,0
337	>100,0
338	>100,0
339	>100,0
340	>100,0
342	>100,0
343	>100,0
344	>100,0
345	>100,0
346	>100,0
347	>100,0
348	>100,0
349	>100,0
350	>100,0
351	>100,0
352	>100,0
353	>100,0
354	>100,0
355	>100,0
356	>100,0
357	>100,0
358	>100,0
359	>100,0
360	>100,0
361	>100,0
362	>100,0
363	>100,0
364	>100,0
365	>100,0
366	>100,0
367	>100,0
368	>82,29
369	>100,0
371	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
372	>100,0
373	>100,0
374	>100,0
375	>77,43
376	>100,0
377	>100,0
378	>100,0
379	>100,0
380	>100,0
381	>100,0
382	>100,0
383	>100,0
384	>100,0
385	>100,0
386	>100,0
387	36,22
388	>100,0
389	>90,29
390	>100,0
391	89,32
392	>100,0
393	>100,0
394	>100,0
395	>100,0
396	>100,0
398	>100,0
399	>100,0
400	>100,0
401	>100,0
402	>100,0
403	>100,0
404	>100,0
405	>100,0
406	>100,0
407	>100,0
408	>100,0
409	>100,0
410	>100,0
411	>100,0
412	>100,0
413	>100,0
414	78,66
415	>100,0
416	>100,0
417	>100,0
418	>100,0
421	>100,0
422	>100,0
424	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
425	>100,0
426	>100,0
427	>100,0
428	>100,0
430	>100,0
431	>100,0
432	>100,0
433	>100,0
434	>100,0
435	>100,0
436	>100,0
437	>100,0
439	>100,0
441	>100,0
442	>100,0
443	>100,0
444	>100,0
445	>100,0
446	>100,0
447	>100,0
448	>100,0
449	>100,0
450	>100,0
451	>100,0
452	>100,0
453	>100,0
454	>100,0
455	>100,0
456	>100,0
457	>100,0
458	>100,0
459	>100,0
462	>100,0
463	>100,0
464	>100,0
465	>100,0
466	>100,0
467	>100,0
468	>100,0
469	>100,0
470	>100,0
471	>100,0
472	>100,0
474	>100,0
475	>100,0
476	>100,0
477	>100,0
478	68,22
479	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (μM)
480	>100,0
481	>100,0
482	>100,0
483	>100,0
484	>100,0
485	>100,0
486	>100,0
487	>100,0
488	>100,0
490	>100,0
491	>100,0
492	>100,0
495	>100,0
496	>100,0
497	>100,0
501	>100,0
502	>100,0
503	>100,0
504	>100,0
505	>100,0
506	>100,0
507	>100,0
508	>100,0
509	>100,0
510	>100,0
511	>100,0
512	>100,0
513	>100,0
514	>100,0
515	>100,0
516	>100,0
517	>100,0
518	>100,0
519	>100,0
520	>100,0
522	>100,0
532	>100,0
533	>100,0
534	>100,0
535	>100,0
536	>100,0
537	>100,0
538	>100,0
539	>100,0
540	>100,0
541	>100,0
542	>100,0
544	>100,0
546	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (µM)
547	>100,0
548	>100,0
549	>100,0
550	>100,0
551	>100,0
552	>100,0
553	>100,0
554	>100,0
556	>100,0
558	>100,0
560	>100,0
561	>100,0
562	>100,0
563	>100,0
564	>100,0
565	>100,0
566	>100,0
567	>100,0
568	94,24
569	>100,0
570	>100,0
571	>100,0
572	>100,0
573	>100,0
574	>100,0
575	>100,0
576	>100,0
577	41,18
578	79,27
579	>100,0
580	>100,0
581	>100,0
582	>100,0
583	>100,0
584	>91,76
585	>100,0
586	>100,0
587	>100,0
588	>100,0
589	>100,0
590	>100,0
591	>100,0
592	>100,0
593	>100,0
594	>100,0
595	>100,0
596	>96,68
597	>100,0
599	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (µM)
600	>100,0
602	>100,0
603	>100,0
604	>100,0
605	>100,0
607	>100,0
609	>100,0
611	>100,0
613	>100,0
620	>100,0
623	>100,0
625	>100,0
630	>100,0
631	>100,0
632	>100,0
639	>100,0
640	>100,0
642	>100,0
644	>100,0
645	>100,0
646	>100,0
651	>100,0
653	>100,0
659	17,53
660	>100,0
661	>100,0
662	>100,0
664	>100,0
665	>100,0
667	>100,0
668	>100,0
669	>100,0
670	>100,0
671	>100,0
672	>100,0
674	>100,0
675	>100,0
676	>100,0
677	>100,0
679	>100
680	93,0
681	>100,0
682	>100,0
685	>100,0
686	>100,0
690	>100,0
710	>100,0
711	>100,0
719	>100,0

Compuesto N.°	Avg_IC50 (µM)
722	>100,0
723	>100,0
724	>100,0
725	>100,0
726	>100,0
727	>100,0
728	>100,0
729	>100,0
731	>100,0
732	>100,0
733	>100,0
734	>100,0
735	>100,0
736	>100,0
765	>100,0
766	>100,0
767	>100,0
768	>100,0
769	>100,0
770	>100,0
771	>100,0
772	>100,0
773	>100,0
774	>100,0
777	>100,0
779	>100,0
780	>100,0
781	>100,0
782	>100,0
783	>100,0
784	>100,0
785	>100,0
786	>100,0
787	>100,0
788	>100,0
789	>100,0
790	>100,0
791	>100,0
792	>100,0
793	>100,0
794	>100,0
795	>100,0
809	>100,0
810	>100,0

Ejemplo B-4

[0772] La enfermedad de Pompe es una enfermedad de almacenamiento de glucógeno causada por mutaciones en la enzima alfa-glucosidasa ácida que dan lugar a una acumulación patológica de glucógeno. El glucógeno puede acumularse en prácticamente todos los tejidos, pero la patología principal afecta al músculo esquelético y cardíaco. La inhibición de la síntesis de glucógeno muscular podría reducir la acumulación patológica de glucógeno al actuar como una terapia de reducción del sustrato. Savage *et al.* identificaron una variante predicha de truncamiento de proteína (PTV) en el gen PPP1R3A (un regulador del metabolismo del glucógeno) en ~0,5% de los europeos, que provoca una reducción de ~65% del glucógeno muscular (Savage *et al.*, A Prevalent Variant in PPP1R3A Impairs Glycogen Synthesis and Reduces Muscle Glycogen Content in Humans and Mice. *PLoS Medicine.* 2008; incorporado en la presente por referencia en su totalidad.). La PPP1R3A funciona como un activador clave de la glucógeno sintasa muscular 1 (GYS1) al desfosforilar la enzima y maximizar su actividad. La Figura **1** ilustra la vía en la que la pérdida de función (LoF) de PPP1R3A conduce a una reducción del glucógeno muscular.

[0773] Los grandes biobancos permiten investigar las consecuencias de la variación genética en muchos fenotipos relacionados con la salud. Para evaluar las consecuencias de una pérdida prevista de un 65% de glucógeno muscular, se realizó un estudio de asociación en el Biobanco del Reino Unido mediante la comparación de fenotipos entre portadores y no portadores de PTV PPP1R3A. Los estudios de asociación genética se realizaron con REGENIE (Mbatchou, J., Barnard, L., Backman, J. *et al.* Computationally efficient whole-genome regression for quantitative and binary traits. Nat Genet 53, 1097–1103, 2021), ajustado por edad, sexo y los 10 primeros componentes principales de la ascendencia. Los rasgos cuantitativos se normalizaron mediante una transformación normal de rango inverso.

[0774] Con referencia a las Figuras **2A-2H,** están representadas la asociación entre PTV de PPP1R3A y los fenotipos cuantitativos de eyección ventricular izquierda (LVEF) (%) (Figura **2A**), grosor de la pared del ventrículo izquierdo (mm) (Figura **2B**), potencia de ejercicio (vatios) (Figura **2C**), frecuencia cardíaca (FC) máxima en ejercicio (lpm) (Figura **2D**), intervalo PQ (ms) (Figura **2E**), duración de QRS (ms) (Figura **2F**), intervalo QT (ms) (Figura **2G**), y glucosa en suero (mmol/L) (Figura **2H**). Los valores del fenotipo se representan por dosis de PPP1R3A para los participantes del Biobanco del Reino Unido. No se identificó ninguna asociación entre la PTV de

PPP1R3A y los fenotipos cuantitativos en el Biobanco del Reino Unido.

[0775] La Tabla 5 muestra el valor P y el número de participantes (N) para los resultados representados en las Figuras **2A-H**. No se identificaron asociaciones entre la VPT de *PPP1R3A* y los parámetros cardíacos, incluida la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (p=0,871) y el grosor de la pared (p=0,168). No se observaron cambios en los intervalos de conducción cardíaca del electrocardiograma ni en ninguna de las mediciones del rendimiento muscular (n=49,616), incluida la frecuencia cardíaca máxima (p=0,444) y la carga máxima de trabajo durante una prueba de ejercicio (p=0,100). Además, no se observaron cambios en la glucosa sérica (p=0,71) ni en ningún otro miembro de un panel de ~170 metabolitos séricos.

Tabla 5

Fenotipo	**Valor p**	**N**
LVEF	0,871	27,716
Espesor de la pared de LV	0,168	27,579
Potencia de ejercicio	0,100	49,616
Frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio	0,444	49,603
Duración del complejo QRS	0,527	29,507
Intervalo PQ	0,366	16,694
Intervalo QT	0,222	17,574
Glucosa en suero	0,477	294,042

[0776] Como se muestra en la Tabla 6, tampoco se observó ninguna asociación entre la PTV de PPP1R3A y los principales resultados de salud. Además de los fenotipos de la Tabla 6, no se observaron asociaciones significativas a nivel de todo el fenotipo entre la PTV de PPP1R3A y los índices de cualquier código ICD10 con más de 100 apariciones en el Biobanco del Reino Unido.

Tabla 6

Enfermedad	**Efecto (SE)**	**Valor p**	**Número de casos**
Diabetes Tipo 2	-0,094 (0,073)	0,200	18,868
Cirrosis hepática	-0,041 (0,273)	0,880	1,325
Insuficiencia cardíaca	-0,061 (0,127)	0,630	6,117

[0777] Después de realizar un amplio estudio de asociación fenotípica en el Biobanco del Reino Unido, no se encontraron asociaciones significativas entre ninguno de los principales resultados o fenotipos y la pérdida de función de *PPP1R3A*. Los resultados proporcionados en la presente demuestran que las variantes de pérdida de función en el gen PPP1R3A no están asociadas con resultados adversos para la salud en una población grande de biobanco. Esto sugiere que una reducción parcial en el glucógeno muscular (~65%) desde el nacimiento es bien tolerada y respalda la posible seguridad de la reducción farmacológica del glucógeno muscular.

[0778] Todas publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias

a las que se hace referencia en la presente se incorporan por referencia en su totalidad, en la misma medida que si cada una de ellas se incorporara por referencia individualmente.

[0779] Debe entenderse que, si bien la divulgación se describe en relación con las formas de realización anteriores, la descripción y los ejemplos precedentes pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la divulgación. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del ámbito de la divulgación serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a las que se refiere la divulgación.