

INHIBIDORES DE PROTEÍNA DE UNIÓN A EMOPAMIL Y USOS DE ESTOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense nro. 63/389,482 presentada el 15 de julio de 2022. El contenido en su totalidad de la solicitud anterior se incorpora expresamente a la presente mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación se relaciona con inhibidores de proteína de unión a emopamil (EBP, por su sigla en inglés) y sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones de estos compuestos, procesos para su preparación, su uso en el tratamiento de enfermedades, su uso en combinación opcional con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de preparaciones farmacéuticas, el uso de las preparaciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades y métodos para tratar enfermedades que comprenden administrar el inhibidor de EBP a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La proteína de unión a emopamil (EBP) es una enzima isomerasa de esteroles Δ^8 - Δ^7 que isomeriza el doble enlace en las moléculas de esteroles, moviendo el doble enlace de la posición 8-9 a la posición 7-8. Específicamente, la EBP convierte el zimostenol en latosterol, o zimostenol en deshidrolatosterol, durante la biosíntesis de colesterol (Silve *et al.*, 1996, *J Biol Chem.* 271 (37), 22434-22440). Se ha demostrado que una acumulación de esteroides insaturados 8-9 activa la formación y remielinización de oligodendrocitos (Hubler *et al.*, 2019, *Nature* 560 (7718), 372-376).

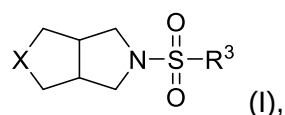
La mielina es una molécula a base de lípidos que forma capas protectoras (vainas de mielina) alrededor de los axones de las células nerviosas y los aísla. Las enfermedades desmielinizantes, o enfermedades relacionadas con la mielina, son el resultado de que estas vainas de mielina se dañen, degraden o se reduzcan en grosor. La pérdida de las vainas de mielina interrumpe las señales electrónicas del cerebro y puede provocar daños en los nervios, pérdida de la visión, entumecimiento, debilidad muscular, deterioro cognitivo, pérdida de funciones motoras y otros síntomas similares. En algunas enfermedades relacionadas con la mielina, como la esclerosis múltiple, el sistema inmunitario de un sujeto ataca y descompone sus propias vainas de mielina. La capacidad de reparar y regenerar las vainas de mielina es clave para tratar estas enfermedades relacionadas con la mielina. Debido a su función de conversión de 8-9 esteroides, la inhibición de EBP es un objetivo potencial para activar la remielinización, ya que su inhibición conduce a un aumento de estos materiales de partida de 8-9 esteroides (Theodoropoulos *et al.*, 2020, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, (13), 6128-6138).

Además de su papel en la remielinización, también se ha demostrado que la EBP es una enzima clave en ciertos cánceres colorrectales debido a la reducción de lípidos esenciales como el colesterol (Theodoropoulos *et al.*, 2020, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, (13), 6128-6138).

Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de EBP como agentes terapéuticos potenciales para tratar enfermedades o trastornos que responden a la inhibición de EBP.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente divulgación proporciona compuestos que son inhibidores de EBP. En una primera modalidad, la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es NR^1 o CR^x ;

R^x es $-\text{NR}^1\text{R}^2$;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{4-8} , Het o $-\text{Z}-$ Het, donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{4-8} y Het son cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^4 , siempre que al menos uno de R^1 y R^2 no sea H;

o R^1 y R^2 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 6 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

Z es alquilo C_{1-4} ;

Het es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, o un heterociclilo bicíclico de 6 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

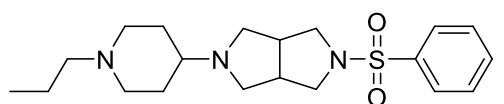
R^4 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo C_{1-6} o halo;

R^3 es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, o heterociclo bicíclico de 6 a 10 miembros, donde el fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, y cada heterociclo bicíclico de 6 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^5 ;

R^5 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , $-\text{OR}^{5a}$ y ciano;

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

siempre que el compuesto no sea el siguiente compuesto:



Otro aspecto de la descripción hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprende compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos y un portador farmacéutico.

En aún otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de EBP en un sujeto que comprende

administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la esclerosis múltiple. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para promover la mielinización en un sujeto con un trastorno relacionado con la mielina.

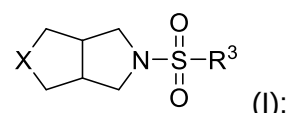
Otro aspecto de la presente descripción se refiere al uso de al menos un compuesto descrito en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de EBP. También se proporciona un compuesto descrito en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de EBP.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente descripción proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de estos que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediante la mediación de la función/actividad de EBP, como la esclerosis múltiple u otros trastornos relacionados con la mielina. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción son inhibidores de EBP.

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

En una primera modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I):

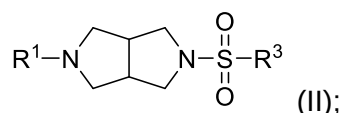


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables en la Fórmula (I) son como se definen en la primera modalidad anterior. En algunas modalidades, Z es alquiloC₁₋₂. En otras modalidades, Z es -CH₂-.

En una segunda modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, Het es un heterociclilo saturado monocíclico que contiene oxígeno de 4 a 6 miembros o un heterociclilo saturado bicíclico que contiene oxígeno de 6 a 8 miembros; y las variables restantes son como se describe en la primera modalidad.

En una tercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R³ es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros o heterociclo bicíclico de 8 a 10 miembros, donde el fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros y heterociclo bicíclico de 8 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁵; y las variables restantes son como se describen en la primera o segunda modalidad.

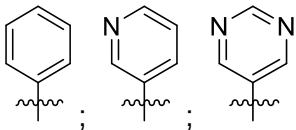
En una cuarta modalidad, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (II):

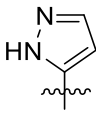


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables en la Fórmula (II) son como se definen en la primera, segunda o tercera modalidad anterior.

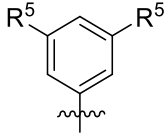
En una quinta modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo y pirazolilo; y las variables restantes son como se describe en la cuarta modalidad.

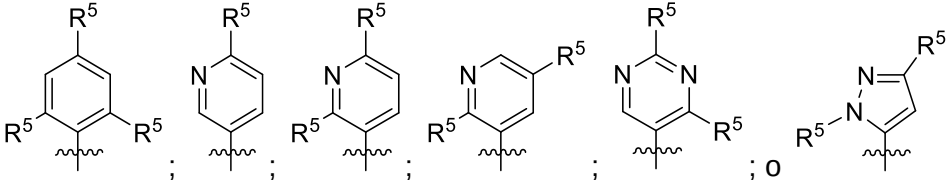
En una sexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente

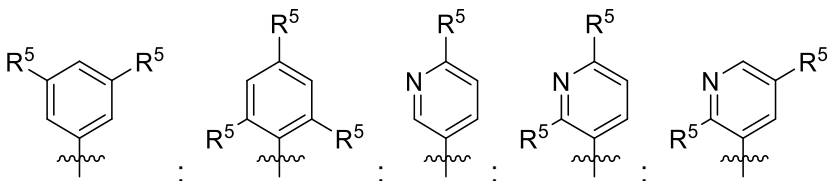
aceptable de estos, R^3 se representa mediante la siguiente fórmula:  ; o

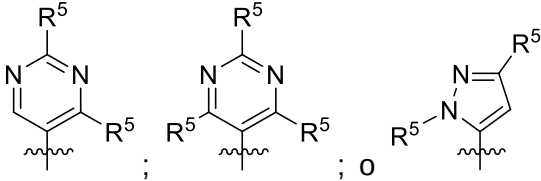
 ; donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente sustituida con uno a tres R^5 ; y las variables restantes son como se describe en la quinta modalidad.

En una séptima modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, R^3 se representa mediante la siguiente fórmula:  ;

 ; y las variables restantes son como se describe en la quinta modalidad. En una séptima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^3 se representa

mediante la siguiente fórmula:  ;

 y las variables restantes son como se describe en la quinta modalidad.

En una octava modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^5 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de

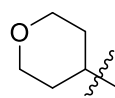
halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OR^{5a}y-CN; y las variables restantes son como se describen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

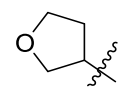
En una novena modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R⁵, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de-Cl,-F,-CH₃, -CF₃,-OCH₃ y -CN; y las variables restantes son como se describe en la octava modalidad.

En una décima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R¹ es Het; y las variables restantes son como se describen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena modalidad. En una décima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R¹ es-CH₂-Het o Het; y las variables restantes son como se describen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena modalidad.

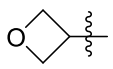
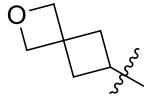
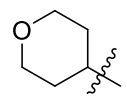
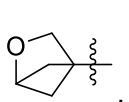
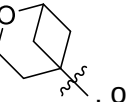
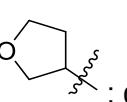
En una undécima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, Het se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiraniilo y tetrahidrofuraniilo; y las variables restantes son como se describe en la décima modalidad. En una undécima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, Het se selecciona del grupo que consiste en oxetaniilo, 2-oxaspiro[3.3]heptaniilo, tetrahidropiraniilo y 2-oxabicyclo[2.1.1]hexaniilo, 2-oxabicyclo[3.1.1]heptaniilo, tetrahidrofuraniilo; y las variables restantes son como se describe en la décima modalidad.

En una duodécima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una sal

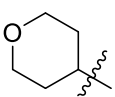
farmacéuticamente aceptable de estos, Het se representa con la siguiente fórmula:  ; o

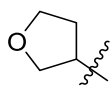


donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente sustituida con uno o dos R⁴; y las variables restantes son como se describe en la undécima modalidad. En algunas modalidades, R⁴ cada vez que aparece es independientemente alquilo C₁₋₂. En otras modalidades, R⁴ es-CH₃. En una duodécima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, Het se representa con la

siguiente fórmula:  ,  ,  ,  ,  , o  ; donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente sustituida con uno o dos R⁴; y las variables restantes son como se describe en la undécima modalidad. En algunas modalidades, R⁴ cada vez que aparece es independientemente alquilo C₁₋₂. En otras modalidades, R⁴ es-CH₃.

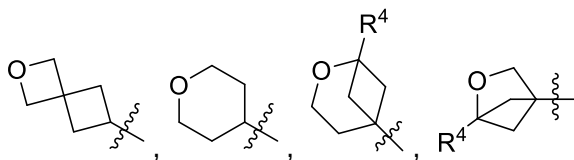
En una decimotercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, Het se representa mediante la siguiente fórmula:  ; o



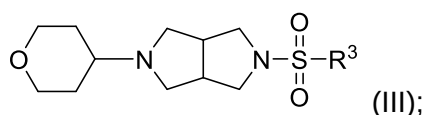
; y las variables restantes son como se describe en la undécima modalidad. En una decimotercera modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I) o (II), o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, Het se representa mediante la siguiente fórmula: ;



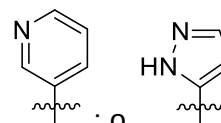
y las variables restantes son como se describe en la undécima modalidad.

En una decimocuarta modalidad, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (III):



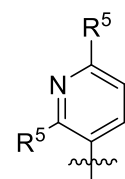
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables en la Fórmula (III) son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima o decimotercera modalidad.

En una decimoquinta modalidad, para los compuestos de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente

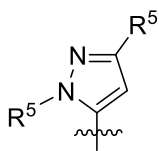


aceptable de estos, R^3 se representa mediante la siguiente fórmula: ; o ; donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente sustituida con uno a tres R^5 ; y las variables restantes son como se describe en la decimoquinta modalidad.

En una decimosexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (III), o una de sus sales



farmacéuticamente aceptables, R^3 se representa mediante la siguiente fórmula: ; o

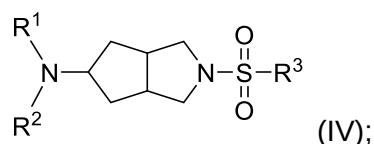


; y las variables restantes son como se describe en la decimocuarta modalidad.

En una decimoséptima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^5 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} y C_{1-4} haloalquilo; y las variables restantes son como se describen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta modalidad.

En una decimo octava modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II) o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^5 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de CH_3 , y-CF_3 ; y las variables restantes son como se describe en la decimoséptima modalidad.

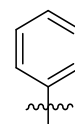
En una decimonovena modalidad, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (IV):



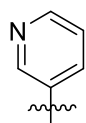
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables en la Fórmula (IV) son como se definen en la primera modalidad anterior.

En una vigésima modalidad, para los compuestos de Fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirazolilo; y las variables restantes son como se describe en la decimonovena modalidad.

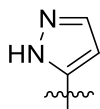
En una vigésimo primera modalidad, para los compuestos de Fórmula (IV), o una sal



farmacéuticamente aceptable de estos, R^3 se representa mediante la siguiente fórmula:



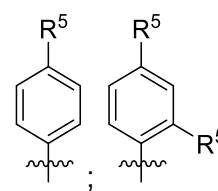
;



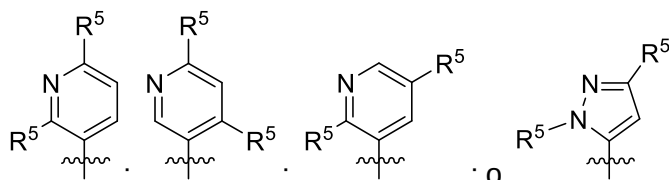
;

donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente sustituida con uno a tres R^5 ; y las variables restantes son como se describe en la vigésima modalidad.

En una vigésima segunda modalidad, para los compuestos de Fórmula (IV), o una de sus sales



farmacéuticamente aceptables, R^3 se representa mediante la siguiente fórmula:



;

o

;

en la vigésima modalidad.

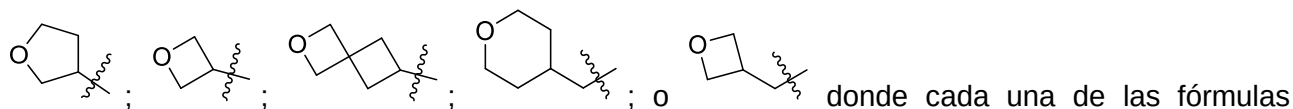
En una vigésima tercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^5 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-\text{OR}^{5a}$ y cicloalquilo C_{3-8} ; y las variables restantes son como se describen en la primera, segunda, tercera, decimonovena, vigésima, vigésima primera o vigésima segunda modalidad. En algunas modalidades, R^{5a} es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} . En otras modalidades, R^{5a} es alquilo C_{1-2} o haloalquilo C_{1-2} .

En una vigésimo cuarta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^5 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ y $-OCHF_2$ y ciclopropilo; y las variables restantes son como se describe en la vigésimo segunda modalidad.

En una vigésima quinta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^1 es Het o $-Z$ -Het; y R^2 es H o alquilo C_{1-6} ; y las variables restantes son como se describen en la primera, segunda, tercera, decimonovena, vigésima, vigésimo primera, vigésimo segunda, vigésimo tercera o vigésimo cuarta modalidad. En algunas modalidades, Z es alquilo C_{1-2} . En otras modalidades, Z es $-CH_2-$.

En una vigésimo sexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, Het se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuranilo y 2-oxaspiro[3.3]heptaniilo; y las variables restantes son como se describe en la vigésimo quinta modalidad.

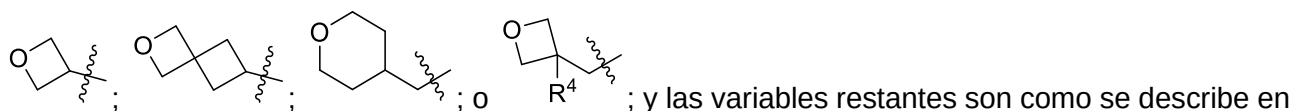
En una vigésimo sexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^1 se representa con la siguiente fórmula:



donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente sustituida con uno o dos R^4 ; y las variables restantes son como se describe en la vigésimo sexta modalidad. En algunas modalidades, R^4 cada vez que aparece es independientemente alquilo C_{1-2} .

En una vigésimo octava modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, R^1 se representa mediante la siguiente fórmula:



y las variables restantes son como se describe en la vigésimo sexta modalidad. En algunas modalidades, R^4 cada vez que aparece es independientemente alquilo C_{1-2} .

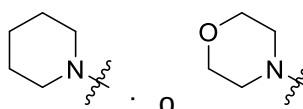
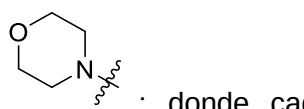
En una vigésimo novena modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^2 es H o $-CH_3$ y las variables restantes son como se describen en la primera, segunda, tercera, decimonovena, vigésima, vigésimo primera, vigésimo segunda, vigésimo tercera, vigésimo cuarta, vigésimo quinta, vigésimo sexta, vigésimo séptima o vigésimo octava modalidad.

En una trigésima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^1 y R^2 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; y las

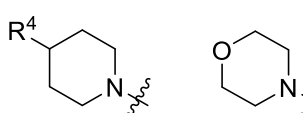
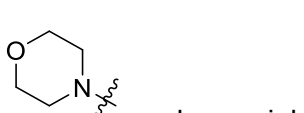
variables restantes son como se describen en la primera, segunda, tercera, decimonovena, vigésima, vigésimo primera, vigésimo segunda, vigésimo tercera o vigésimo cuarta modalidad.

En una trigésimo primera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^1 y R^2 , junto con el átomo de N al que están unidos, se seleccionan del grupo que consiste en piperidinilo y morfolinilo; y las variables restantes son como se describe en la trigésima modalidad.

En una trigésimo segunda modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^1 y R^2 , junto con el átomo de N al que están unidos, se representan

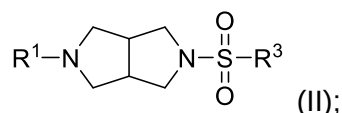
mediante la siguiente fórmula:  ; o  ; donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente sustituida con uno o dos R^4 ; y las variables restantes son como se describe en la trigésimo primera modalidad.

En una trigésima segunda modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^1 y R^2 , junto con el átomo de N al que están unidos, se representan

mediante la siguiente fórmula:  ; o  ; y las variables restantes son como se describe en la trigésimo primera modalidad.

En una trigésimo cuarta modalidad, para los compuestos de Fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^4 es -CH_3 ; y las variables restantes son las descritas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésimo primera, vigésimo segunda, vigésimo tercera, vigésimo cuarta, vigésimo quinta, vigésimo sexta, vigésima séptima, vigésima octava, vigésimo novena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda o trigésima tercera modalidad.

En una trigésimo cuarta modalidad, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es Het, $\text{o-CH}_2\text{-Het}$

Het es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, o un heterociclilo bicíclico de 6 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

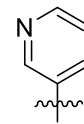
cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} ;

R^3 es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con uno o más R^5 ;

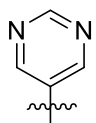
cada R^5 es independientemente alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} , en donde las restantes variables en la Fórmula (II) son como se definen en la primera modalidad anterior.

En una trigésimo sexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R^3 es piridinilo, pirimidinilo o pirazoilo, y las variables restantes son como se describen en la trigésimo quinta modalidad.

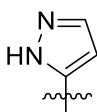
En una trigésimo sexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una sal



farmacéuticamente aceptable de estos, R^3 se representa mediante la siguiente fórmula:



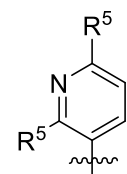
;



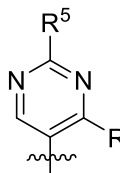
;

donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente sustituida con uno a tres R^5 ; y las variables restantes son como se describe en la trigésimo sexta modalidad.

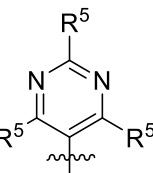
En una trigésimo octava modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una de sus sales



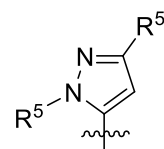
farmacéuticamente aceptables, R^3 se representa mediante la siguiente fórmula:



;



;



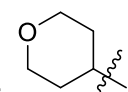
;

y las variables restantes son como se describe en la trigésimo sexta modalidad.

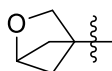
En una trigésimo novena modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, cada R^5 se selecciona de $-CF_3$ y $-CH_3$; y las variables restantes son como se describen en la modalidad trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima o trigésimo octava.

En una cuadragésima modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, Het es tetrahidropirranilo o 2-oxabicyclo[2.1.1]hexanilo; y las variables restantes son como se describen en la modalidad trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima, trigésimo octava o trigésimo novena.

En una cuadragésima primera modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una sal



farmacéuticamente aceptable de estos, Het se representa con la siguiente fórmula:

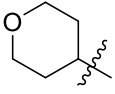
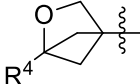


;

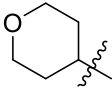
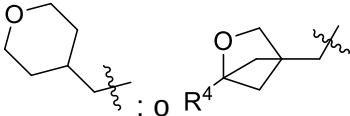
donde cada una de las fórmulas representadas anteriormente está opcionalmente

sustituida con uno o dos R⁴; y las variables restantes son como se describe en la cuadragésima modalidad.

En una cuadragésimo segunda modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, Het se representa mediante la siguiente fórmula:  ; o  y las variables restantes son como se describe en la vigésima modalidad.

En una cuadragésim tercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, R¹ se representa mediante la siguiente fórmula:  ;  ; y las variables restantes son como se describe en la trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima, trigésimo octava o trigésimo novena modalidad.

En una cuadragésima cuarta modalidad, para los compuestos de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R⁴ es-CH₃; y las variables restantes son como se describen en la trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima, trigésimo octava, trigésimo novena, cuadragésimo, cuadragésimo primera, cuadragésimo segunda o cuadragésimo tercera modalidad.

En una cuadragésimo quinta modalidad, la presente divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1 a 62), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una cuadragésima sexta modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(3aR,5r,6aS)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;

(3aR,5r,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;

(3aR,5s,6aS)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol;
(3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol;

(3aR,5r,6aS)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol;
(3aR,5r,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol;

(3aR,5s,6aS)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;

(3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4,6-Dimetilpiridin-3-il)sulfonil)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

4-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)morfolina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-(oxetan-3-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metilo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

(3aR,5s,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;
 (3aR,5s,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;
 (3aR,5s,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;
 (3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 2-(Mesitilsulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 3-fluoro-5-(((3aR,6aS)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)benzonitrilo;
 (3aR,6aS)-2-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol ;
 (3aR,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aS)-2-((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aS)-2-((4-Metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aS)-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aS)-2-((3,5-Difluorofenil)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aS)-2-((6-Metoxipiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aS)-2-((5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol ;
 (3aR,6aS)-2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol ;
 (3aR,6aS)-2-((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aS)-2-((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidrofuran-3-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aR)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aR,6aR)-2-((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol;
 (3aS,6aS)-5-[4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]sulfonil-2-(oxan-4-ilmetil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol;

(3aS,6aS)-5-[4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]sulfonil-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

(3aS,6aS)-5-[4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]sulfonil-2-(oxan-4-il)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

rac-(3aR,6aR)-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

rac-(3aR,6aR)-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil-2-(oxan-4-ilmetil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

rac-(3aR,6aR)-5-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]sulfonil-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

rac-(3aR,6aR)-5-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]sulfonil-2-(oxan-4-ilmetil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

rac-(3aR,6aR)-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil-2-(oxan-4-il)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

(3aS,6aS)-2-[(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil]-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonilo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

rel-(3aR,6aR)-2-[(1-metil-2-oxabicyclo[3.1.1]heptan-5-il)metil]-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonilo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

(3aR,6aR)-2-[(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil]-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonilo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

(3aS,6aS)-2-[(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil]-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonilo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

rac-(3aR,6aR)-5-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]sulfonil-2-(oxan-4-il)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

rac-(3aR,6aR)-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil-2-(oxan-4-il)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

(3aR,6aRS)-5-(2,5-dimetilpirazol-3-il)sulfonil-2-(oxan-4-il)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol; y

rac-(3aR,6aR)-5-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil-2-(oxetan-3-ilmetil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una cuadragésima séptima modalidad, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las modalidades precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una cuadragésimo octava modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por EBP que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las modalidades uno a treinta y seis, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica de la trigésimo séptima modalidad.

En una cuadragésimo novena modalidad, la presente divulgación proporciona un compuesto según cualquiera de las modalidades uno a treinta y seis, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por EBP.

En una quincuagésima modalidad, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto según cualquiera de las modalidades uno a treinta y seis en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por EBP.

Los compuestos e intermedios descritos en la presente pueden aislarse y usarse como el compuesto per se. Alternativamente, cuando está presente un resto que es capaz de formar una sal, el compuesto o intermedio puede aislarse y usarse como su sal correspondiente. Como se usa en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto descrito en la presente. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos descritos en la presente y que normalmente no son inconvenientes desde el punto de vista biológico o de otro tipo. En muchos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, sales de fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan

de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales se pueden sintetizar por métodos químicos convencionales a partir de un compuesto que contiene un resto básico o ácido. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, es conveniente el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea factible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar de reactivos no marcados empleados previamente. En una modalidad, la presente divulgación proporciona compuestos deuterados descritos en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y, como tales, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Tal como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente divulgación.. Se entiende que se puede unir un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la divulgación incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden superponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "racémico" o "rac" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando corresponda. Cuando se designa la estereoquímica para los compuestos de la presente invención, se designa un

único estereoisómero con configuración relativa y absoluta conocida de los dos centros quirales usando el sistema RS convencional (p. ej., (1S, 2S)). Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) en que hacen girar la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Alternativamente, los compuestos resueltos pueden definirse por los tiempos de retención respectivos para los enantiómeros/diastereómeros correspondientes a través de HPLC quiral.

Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)-o (S)-.

A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos de la presente descripción incluyan todos los estereoisómeros posibles, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los estereoisómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales (p. ej., separados en columnas de cromatografía HPLC o SFC quirales, como CHIRALPAK^{RTM} y CHIRALCEL^{RTM} disponibles de DAICEL Corp. usando el solvente o mezcla de solventes apropiados para lograr una buena separación). Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

MÉTODOS DE USO

Los compuestos descritos en la presente tienen actividad inhibidora de EBP. Como se usa en la presente, "actividad inhibidora de EBP" se refiere a la capacidad de un compuesto o composición para inducir una disminución detectable en la actividad de EBP *in vivo* o *in vitro* (p. ej., una disminución de al menos el 10 % en la actividad EBP medida mediante un ensayo determinado, como el bioensayo descrito en los ejemplos y conocido en la técnica).

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de la actividad de EBP (denominada en la presente "enfermedad o trastorno mediado por EBP" o "enfermedad o trastorno mediado por EBP") en un sujeto que necesita el tratamiento. El método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en una cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por EBP en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por EBP en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, el trastorno mediado por EBP es cáncer colorrectal.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que necesita el tratamiento. El método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple (EM). Los compuestos de la presente descripción se pueden usar para tratar todas las etapas de la EM, incluida la esclerosis múltiple recurrente (o formas recurrentes de esclerosis múltiple), esclerosis múltiple remitente-recurrente, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple progresiva secundaria y esclerosis múltiple clínicamente aislada (en adelante "CIS").

La esclerosis múltiple recurrente (o formas recurrentes de esclerosis múltiple) incluye el síndrome clínicamente aislado, la esclerosis múltiple recurrente-remitente y la esclerosis múltiple progresiva secundaria activa.

La esclerosis múltiple remitente-recurrente es una etapa de la EM caracterizada por recaídas impredecibles seguidas de períodos de meses a años de relativa calma (remisión) sin nuevos signos de actividad de la enfermedad. Los déficits que ocurren durante los ataques pueden resolver o dejar problemas, esto último en alrededor del 40 % de los ataques y siendo más común cuanto más tiempo la persona ha tenido la enfermedad. Esto describe el curso inicial del 80 % de las personas con esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple progresiva secundaria ocurre en alrededor del 65 % de las personas con esclerosis múltiple remitente-recurrente inicial, que eventualmente tienen un deterioro neurológico progresivo entre los ataques agudos sin períodos definidos de remisión. Pueden aparecer recaídas ocasionales y remisiones menores. El período de tiempo más común entre el inicio de la enfermedad y la conversión de la esclerosis múltiple recurrente-remitente a la progresiva secundaria es de 19 años.

La esclerosis múltiple progresiva primaria se caracteriza por los mismos síntomas de la esclerosis múltiple progresiva secundaria, es decir, deterioro neurológico progresivo entre ataques agudos sin períodos definidos de remisión, sin la etapa anterior de recaída-remisión.

CIS es un primer episodio de síntomas neurológicos causados por inflamación y desmielinización en el sistema nervioso central. El episodio, que por definición debe durar al menos 24 horas, es característico de la esclerosis múltiple pero aún no cumple los criterios para un diagnóstico de EM porque las personas que experimentan un CIS pueden o no desarrollar EM. Cuando el CIS se acompaña de lesiones en una IRM (resonancia magnética) del cerebro que son similares a las observadas en la EM, la persona tiene una alta probabilidad de sufrir un segundo episodio de síntomas neurológicos y un diagnóstico de EM remitente-recurrente. Cuando el CIS no se acompaña de lesiones similares a la EM en una resonancia magnética del cerebro, la persona tiene una probabilidad mucho menor de desarrollar EM.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para promover la mielinización en un sujeto con una enfermedad o trastorno relacionado con la mielina en un sujeto que necesita el tratamiento. El método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en una cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para promover la mielinización en un sujeto con una enfermedad o trastorno relacionado con la mielina en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o

una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para su uso en la promoción de la mielinización en un sujeto con una enfermedad o trastorno relacionado con la mielina en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, la enfermedad o trastorno relacionado con la mielina se selecciona de esclerosis múltiple (MS), neuromielitis óptica (NMO), neuritis óptica, leucodistrofias pediátricas, lesión de la sustancia blanca neonatal, demencia relacionada con la edad, esquizofrenia, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomielitis (EPL), encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), mielólisis pontina central (CPM), adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMD), enfermedad de la sustancia blanca que desaparece, degeneración walleriana, mielitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), Enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión posterior a la radiación, complicaciones neurológicas de la quimioterapia, accidente cerebrovascular, neuropatía óptica isquémica aguda, deficiencia de vitamina E, síndrome de deficiencia aislada de vitamina E, síndrome de Bassen-Kornzweig, síndrome de Marchiafava-Bignami, autismo, leucodistrofia metacromática, neuralgia del trigémino, encefalitis diseminada aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillian-Barre, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, parálisis de Bell y desmielinización inducida por radiación, por ejemplo, neuromielitis óptica (NMO), neuritis, leucodistrofias pediátricas, lesión de la sustancia blanca neonatal, demencia relacionada con la edad y esquizofrenia.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que necesita el tratamiento. El método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en una cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto descrito en la presente (p. ej., un compuesto descrito en cualquiera de las modalidades primera a cuadragésimo sexta) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal.

En ciertas modalidades, la presente descripción se refiere a los métodos mencionados anteriormente, donde dicho sujeto es un mamífero. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano.

Como se usa en la presente, una "cantidad efectiva" y una "cantidad terapéuticamente efectiva" pueden usarse indistintamente. Significa una cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones que se enumeran en la presente. En algunas modalidades, la dosis efectiva puede estar entre 10 µg y 500 mg.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con los métodos de la presente descripción, pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones mencionados anteriormente.

En ciertas modalidades, la presente descripción se relaciona con los métodos mencionados anteriormente, en los que dicho compuesto se administra por vía parenteral. En ciertas modalidades, la presente descripción se refiere a los métodos mencionados anteriormente, donde dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, rectal, intratecal, tópica o intranasal. En ciertas modalidades, la presente descripción se relaciona con los métodos mencionados anteriormente, donde dicho compuesto se administra por vía parenteral.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como una composición farmacéutica (p. ej., un compuesto de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable). Como se usa en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes generalmente reconocidos como seguros (GRAS), medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, agentes amortiguadores agentes (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, y similares), y similares y combinaciones de estos, como sería conocido por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. Para los propósitos de esta divulgación, los solvatos e hidratos se consideran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un solvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, el fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (p. ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y para producir al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar de diversas formas dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositada en él la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El contenedor también puede incluir un conjunto a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el contenedor tiene depositada una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción se formula generalmente para uso como administración parenteral u oral o alternativamente como supositorios. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas orales de la presente divulgación se pueden preparar en forma sólida (lo que incluye, entre otros, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (que incluye, entre otros, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes amortiguadores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y amortiguadores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen un compuesto de la descripción en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos

farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardante de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite. medio, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones parenterales (p. ej., formulación intravenosa (IV)) son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Las composiciones parenterales pueden estar esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan generalmente de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulado o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75 %, o contienen aproximadamente 1-50 % del ingrediente activo.

El compuesto de la presente descripción o la composición farmacéutica de este para uso en un sujeto (p. ej., un ser humano) normalmente se administra por vía oral o parenteral a una dosis terapéutica. Cuando se administra por vía intravenosa mediante infusión, la dosificación puede depender de la velocidad de infusión a la que se administra una formulación IV. En general, la dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad que se está tratando, o la gravedad de esta. Un médico, farmacéutico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos in vitro e in vivo usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede oscilar entre concentraciones aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar.

DEFINICIONES

Como se usa en la presente, un "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente y se refieren a un animal humano o no humano. El término incluye mamíferos tales como humanos. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (p. ej., humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas modalidades, el individuo es un primate. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad, condición o trastorno, se refiere al manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para obtener el efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, lo que incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o totalmente la extensión de la enfermedad, afección o trastorno; mejorar o mejorar un síntoma clínico, una complicación o un indicador asociado con la enfermedad, condición o trastorno; o retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de progresión de la enfermedad, condición o trastorno; o eliminando la enfermedad, condición o trastorno. En ciertas modalidades, el efecto puede ser prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en la presente, el término "cáncer" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. El término puede referirse ampliamente al crecimiento celular anormal.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad autoinmune" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. El término puede referirse en términos generales a una enfermedad donde el sistema inmunitario del huésped se dirige o ataca el tejido normal o sano del huésped.

Como se usa en la presente, el término "mielinización" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. El término puede significar ampliamente el proceso por el cual se produce la mielina.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad o trastorno relacionado con la mielina", "trastorno desmielinizante" o "trastorno de desmielinización" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. Estos términos pueden referirse ampliamente a enfermedades o trastornos que implican daño a la mielina.

Como se usa en la presente, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en la calidad de vida de dicho tratamiento (preferiblemente, un ser humano).

Como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general el término "opcionalmente sustituido" se refiere al reemplazo

de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. Los sustituyentes específicos se describen en las definiciones y en la descripción de compuestos y ejemplos de estos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el iguales o diferentes en cada posición. En algunas modalidades, un grupo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente. En algunas modalidades, los "uno o más" sustituyentes pueden ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc. sustituyentes, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente. En alguna modalidad, los "uno o más" sustituyentes pueden ser de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3 o de 1 a 2 sustituyentes, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado. El término "alquilo C₁₋₄" se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los términos "alquilo C₁₋₃" y "alquilo C₁₋₂" deben interpretarse en consecuencia. Ejemplos representativos de "alquilo C₁₋₄" incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y terc-butilo. De manera similar, la porción de alquilo (es decir, el resto de alquilo) de un alcoxi tiene la misma definición que antes. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes (generalmente, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes halógenos como percloro o perfluoroalquilos).

Como se usa aquí, el término "alcoxi" se refiere a un resto alquilo ramificado o no ramificado completamente saturado unido a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo--O--alquilo C₁₋₄ donde alquilo C₁₋₄ es como se define aquí). Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen alrededor de 1 a 4 carbonos, más preferiblemente alrededor de 1 a 2 carbonos. El término "alcoxiC₁₋₂" debe interpretarse en consecuencia.

Como se usa aquí, el término "alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se define aquí, donde al menos los átomos de hidrógeno están reemplazados por un alcoxi C₁₋₄. El grupo alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄ está conectado a través del resto de la molécula descrita en la presente a través del grupo alquilo.

El número de átomos de carbono en un grupo se especifica aquí mediante el prefijo "C_{x-xx}", donde x y xx son números enteros. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₃" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente, el término "alquilo C₁₋₄sustituido con halo" o "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se define en la presente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halo. El grupo haloalquilo C₁₋₄ puede ser monohaloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₄ que incluye perhaloalquilo C₁₋₄. Un monohalo-

alquilo C₁₋₄ puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₄ pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Normalmente, el grupo polihaloalquilo C₁₋₄ contiene hasta 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitativos de haloalquilo C₁₋₄ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un grupo perhaloalquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

El término "arilo" se refiere a un anillo único carbocíclico aromático o un sistema de dos anillos fusionados que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En algunos casos, los átomos de nitrógeno en un heteroarilo pueden estar cuaternizados. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático". Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El heteroarilo monocíclico incluye, por ejemplo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo, furanilo, oxadiazolilo, tiofenilo y similares. Los heteroarilos bicíclicos incluyen grupos en los que un anillo heteroarilo monocíclico está fusionado con uno o más anillos arilo o heteroarilo. Los ejemplos no limitantes incluyen pirazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo e indoilo.

El término "anillo carbocíclico" o "carbociclilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 12 miembros y puede existir como un solo anillo, un anillo bicíclico (incluidos los anillos carbocíclicos fusionados, en espiral o con puente) o un anillo en espiral. Los grupos carbociclilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, radicales carbocíclicos insaturados condensados con otro radical carbocíclico insaturado, cicloalquilo o arilo, tales como, por ejemplo, 2,3-dihidroindenilo, decahidronaftalenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo carbocíclico generalmente contiene de 4 a 10 miembros de anillo.

El término "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un anillo carbocíclico que está completamente saturado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

El término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico con puente, fusionado o espiro). Los ejemplos de radicales heterocíclicos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, entre otros, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo. Los grupos heterociclilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, radicales heterocíclicos insaturados fusionados con otro radical heterocíclico insaturado, anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, como, por ejemplo, tetrahidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 5-oxabicyclo[2.1.1]hexanilo y 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros.

En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo saturado bicíclico de 8 a 10 miembros.

Como se usa aquí, el término anillo "espiral" significa un sistema de dos anillos donde ambos anillos comparten un átomo común. Los ejemplos de anillos en espiral incluyen 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo y similares.

El término anillo "fusionado" se refiere a dos sistemas de anillos que comparten dos átomos de anillo adyacentes. Los heterociclos fusionados tienen al menos uno de los sistemas de anillo que contiene un átomo de anillo que es un heteroátomo seleccionado entre O, N y S (p. ej., 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano).

Como se usa aquí, el término "puenteado" se refiere a un resto cíclico de 5 a 10 miembros conectado a dos átomos anulares no adyacentes (p. ej., 5-oxabicyclo[2.1.1]hexano).

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia, composición o forma de dosificación debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que componen una formulación y/o el mamífero que se trata con ellos.

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente descripción" se refiere a los compuestos de Fórmula (I), así como a todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio). Cuando está presente un resto que es capaz de formar una sal, también se incluyen sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utilizan en la presente, los términos "un", "una", "el/la" y similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse en singular y plural, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (p. ej., "tal como") que se proporciona en la presente pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

También es posible que los compuestos intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, como las isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es el resto de imidazol donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

En una modalidad, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente, en forma libre. En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un compuesto

de Fórmula (I) como se define en la presente, en forma de sal. En una modalidad, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente, en forma de sal de adición de ácido. En una modalidad, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En aún otra modalidad más, la presente descripción se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En aún otra modalidad más, la presente descripción se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En aún otra modalidad más, la presente descripción se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido. En aún otra modalidad más, la presente descripción se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En aún otra modalidad adicional, la presente descripción se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las artes químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida generalmente están disponibles de fuentes comerciales como Sigma-Aldrich o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., preparados por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein)).

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción que se muestran a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente divulgación, así como los intermediarios clave. Para obtener una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, consulte la sección Ejemplos a continuación. Aunque los materiales de partida y los reactivos específicos se representan en los esquemas y se analizan a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción.

EJEMPLOS

Abreviaturas:

PE = éter de petróleo

EtOAc = EA = acetato de etilo

ESI = ionización por electropulverización

MeOH = metanol

EtOH = etanol

DCE = 1,2-dicloroetano
DCM = diclorometano
 CHCl_3 = cloroformo
HCl = ácido clorhídrico
 H_2O = agua
IPA = alcohol isopropílico
LCMS = espectrometría de masas de cromatografía líquida
HFIP = hexafluoro-2-propanol
HPLC = cromatografía líquida a alta presión
THF = tetrahidrofurano
MeCN = ACN = acetonitrilo
 MgSO_4 = sulfato de magnesio
DMSO = dimetilsulfóxido
AcOH = ácido acético
TFA = ácido trifluoroacético
DIPEA = diisopropiletilamina
 N_2 = Nitrógeno
 NH_4HCO_3 = Bicarbonato de amonio
t-BuOH = terc-butanol
 NH_4Cl = cloruro de amonio
NaH = hidruro de sodio
 Na_2SO_4 = sulfato de sodio
 K_2CO_3 = carbonato de potasio
 NaHCO_3 = bicarbonato de sodio
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = STAB = triacetoxiborohidruro de sodio
 SiO_2 = dióxido de silicio o sílice
PDA = Detección de matriz de fotodiodos
TosMIC = isocianuro de toluenosulfonilmetilo
TLC = cromatografía en capa fina
LiHMDS = Bis(trimetilsilil)amida de litio

MÉTODOS GENERALES

Condiciones del método de análisis de control de calidad LC/MS:

Condiciones de hidróxido de amonio (pH básico)

Modo MS: MS:ESI+ rango de escaneo 165-650 daltons

PDA: rango de escaneo de 200-400 nm

Columna: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1x50 mm, 1,7 μm ; N.º de pieza 186002350

Modificador: Hidróxido de amonio 0,2% (v/v) conc.

Método: 95 % agua/5 % MeCN (condiciones iniciales) gradiente lineal a 5 % agua/95 % MeCN a 3,75 min, MANTENER 5 % agua/95 % MeCN durante 4 min. Velocidad de flujo, 0,8 ml/min.

Condiciones de ácido trifluoroacético (pH ácido)

Modo MS: MS:ESI+ rango de escaneo 165-650 daltons

PDA: rango de escaneo de 200-400 nm

Columna: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 µm; N.º de pieza 186002350

Modificador: Ácido trifluoroacético 0,1% (v/v) conc.

Método: 95 % agua/5 % MeCN (condiciones iniciales) gradiente lineal a 5 % agua/95 % MeCN a 3,75 min, MANTENER 5 % agua/95 % MeCN durante 4 min. Velocidad de flujo, 0,8 ml/min.

Condiciones generales de preparación de HPLC:

Condiciones de hidróxido de amonio (pH básico)

Velocidad de flujo: 30 ml/min

Modo MS: MS:ESI+ rango de escaneo 165-650 daltons

PDA: rango de escaneo de 200-400 nm

Columna: Waters XSELECT CSH C18 PREP 19x100 mm, 5 µm; N.º de pieza 186005421

Modificador: Hidróxido de amonio 0,2 % (v/v) conc.

Método: A % agua/B % MeCN (condiciones iniciales) gradiente lineal a A % agua/B % MeCN a los 8 min, aumentar a 5 % agua/95 % MeCN a los 8,5 min, MANTENER 5 % agua/95 % MeCN a 10 mín.

Velocidad de flujo: 50 ml/min

Modo MS: MS:ESI+ rango de escaneo 165-650 daltons

PDA: rango de escaneo de 200-400 nm

Columna: Waters XSELECT CSH C18 PREP 30x100 mm, 5 µm; N.º de pieza 186005425

Modificador: 0,2 % NH₄OH (v/v) conc.

Método: A % agua/B % MeCN (condiciones iniciales) gradiente lineal a A % agua/B % MeCN a los 8 min, aumentar a 5 % agua/95 % MeCN a los 8,5 min, MANTENER 5 % agua/95 % MeCN a 10 mín.

Velocidad de flujo, 60 ml/min

Modo MS: MS:ESI+ rango de escaneo 165-650 daltons

PDA: rango de escaneo de 200-400 nm

Columna: Waters XSELECT CSH C18 PREP 30x50 mm, 5 µm; N.º de pieza 186005423

Modificador: 0,2 % NH₄OH (v/v) conc.

Método: A % agua/B % MeCN (condiciones iniciales) gradiente lineal a A % agua/B % MeCN a los 8 min, aumentar a 5 % agua/95 % MeCN a los 8,5 min, MANTENER 5 % agua/95 % MeCN a 10 mín.

Condiciones de ácido trifluoroacético (pH ácido)

Velocidad de flujo, 30 ml/min

Modo MS: MS:ESI + rango de escaneo 165-650 daltons

PDA: rango de escaneo de 200-400 nm

Columna: Waters Sunfire OBD C18 PREP 19x100 mm, 5 µm; N.º de pieza 186002567

Modificador: Ácido trifluoroacético 01% (v/v) conc.

Método: A % agua/B % MeCN (condiciones iniciales) gradiente lineal a A % agua/B % MeCN a los 8 min, aumentar a 5 % agua/95 % MeCN a los 8,5 min, MANTENER 5 % agua/95 % MeCN a 10 mín.

Velocidad de flujo, 50 ml/min

Modo MS: MS:ESI + rango de escaneo 165-650 daltons

PDA: rango de escaneo de 200-400 nm

Columna: Waters Sunfire OBD C18 PREP 30x100 mm, 5 µm; N.º de pieza 186002572

Modificador: Ácido trifluoroacético 0,1% (v/v) conc.

Método: A % agua/B % MeCN (condiciones iniciales) gradiente lineal a A % agua/B % MeCN a los 8 min, aumentar a 5 % agua/95 % MeCN a los 8,5 min, MANTENER 5 % agua/95 % MeCN a 10 mín.

Velocidad de flujo, 60 ml/min

Modo MS: MS:ESI+ rango de escaneo 165-650 daltons

PDA: rango de escaneo de 200-400 nm

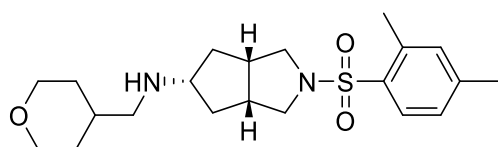
Columna: Waters Sunfire OBD C18 PREP 30x50 mm, 5 µm; N.º de pieza 186002570

Modificador: Ácido trifluoroacético 0,1 % (v/v) conc.

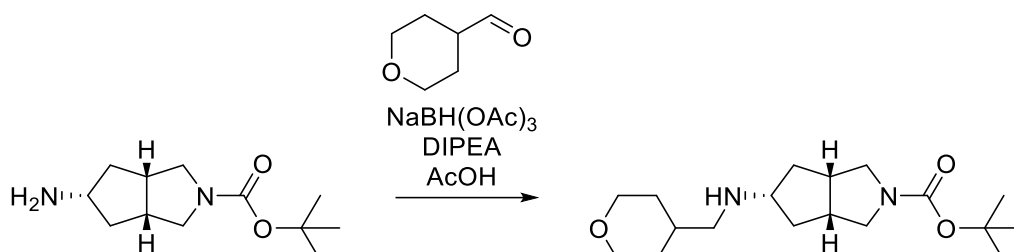
Método: A % agua/B % MeCN (condiciones iniciales) gradiente lineal a A % agua/B % MeCN a los 8 min, aumentar a 5 % agua/95 % MeCN a los 8,5 min, MANTENER 5 % agua/95 % MeCN a 10 mín.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Ejemplo 1: (3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

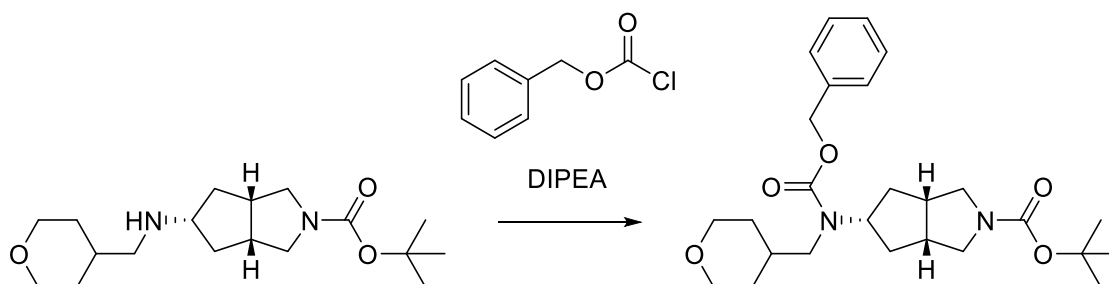


1. Síntesis de (3aR,5r,6aS)-5-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (3aR,5r,6aS)-5-aminohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (213 mg, 0,9 mmol) y tetrahydro-2H-piran-4-se añadió carbaldehído (102 mg, 0,9 mmol) en DCM (5 ml) DIPEA (424 μ l, 2,4 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió ácido acético (139 μ l, 2,4 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (687 mg, 3,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron cuidadosamente solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los disolventes se evaporaron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante SCX (eluyendo con NH_3 2 N en MeOH) para producir *terc*-butilo (3aR,5r,6aS)-5-(((tetrahydro-2H-pirano-4--il)metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato (239 mg, 78 %) que no se purificó más. LCMS m/z = 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

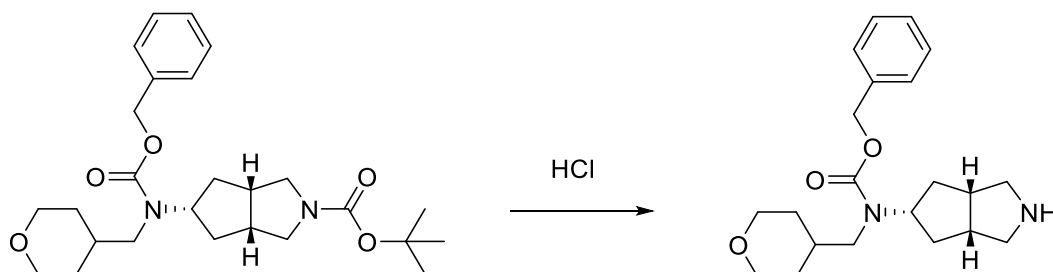
2. Síntesis de (3aR,5r,6aS)-5-(((benciloxi)carbonil)((tetrahydro-2H-piran-4-yl)metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución de *terc*-butil (3aR,5r,6aS)-5-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-se añadió carboxilato (120 mg, 0,4 mmol) en DCM (2,5 ml) DIPEA (225 μ l, 1,3 mmol) seguido de cloroformiato de bencilo (184 μ l, 0,6 mmol) como solución 3 M en tolueno. Después de agitar a ta [temperatura ambiente] durante 4 h, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con DCM y los orgánicos se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en heptanos) para producir (3aR,5r,6aS)-5-(((benciloxi)carbonil)((tetrahydro-2H-pirano))-

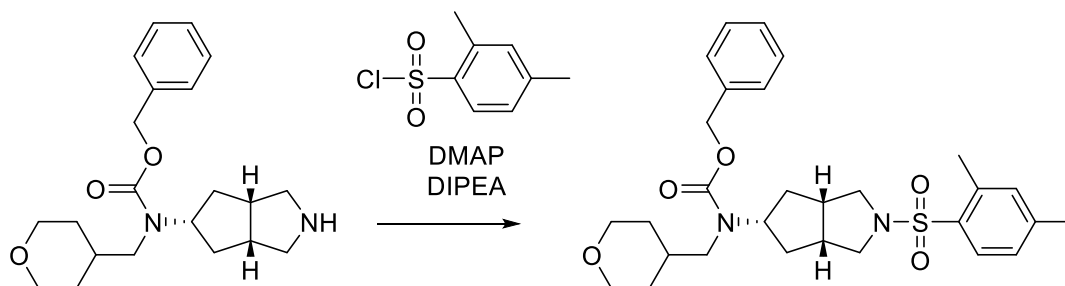
4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (119 mg, 70%). LCMS $m/z = 481,3 [M+Na]^+$.

3. *Síntesis de bencilo ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato*



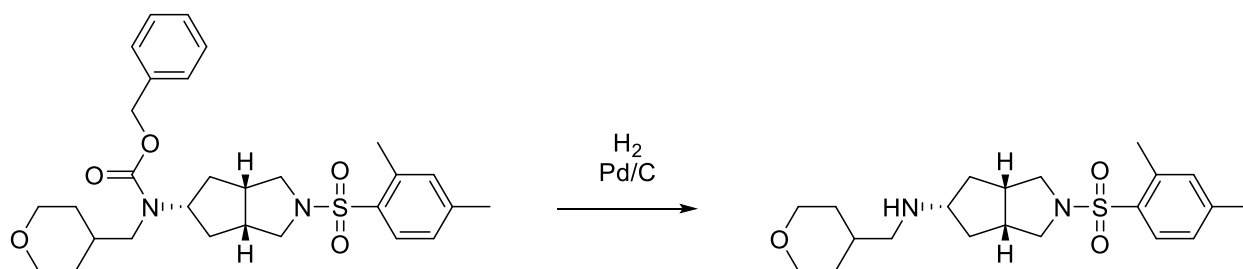
A una solución de ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(((benciloxi)carbonil)((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (119 mg, 0,3 mmol) en EtOAc (2 ml) se añadió HCl (298 μ l, 1,2 mmol) como solución de dioxano 4 M. Después de agitar a ta durante 1 día, la reacción se evaporó hasta la sequedad para producir bencilo ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato (122 mg, 119 %) como sal de HCl que se usó sin purificación adicional. LCMS $m/z = 359,2 [M+H]^+$.

4. *Síntesis de ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo*



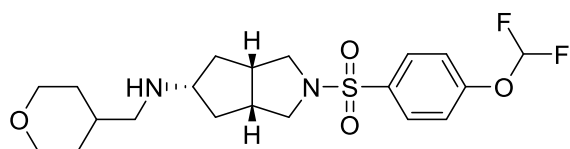
A una mezcla de ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (51 mg, 0,1 mmol) como sal de HCl en THF (1,5 ml) se añadió DIPEA (113 μ l, 0,6 mmol) seguido de DMAP (16 mg, 0,1 mmol) y luego cloruro de 2,4-dimetilbencenosulfonyl (40 mg, 0,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos) para producir bencilo ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato (49 mg, 71 %). LCMS $m/z = 527,2 [M+H]^+$.

5. Síntesis de ((3*R*,5*r*,6*aS*)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina;

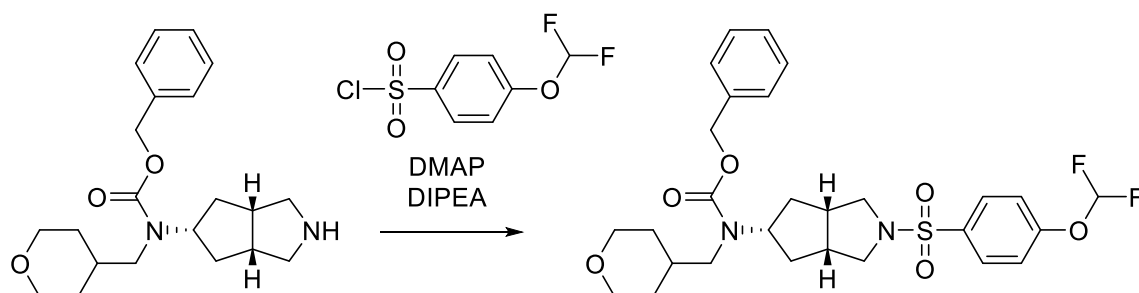


A una solución de bencilo ((3*R*,5*r*,6*aS*)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato (49 mg, 0,1 mmol) en MeOH (5 ml) al se añadió paladio sobre carbono al 10 % (10 mg, 0,01 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenoó con H_2 (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H_2 durante 1 día. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters Sunfire Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) { H_2O } al 95 % // (B) {MeCN} al 5 % con TFA al 0,1 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 40 % (A) / 60 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir ((3*R*,5*r*,6*aS*)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (20 mg, 43 %) como un sólido blanco (sal TFA). LCMS m/z = 393,3 [$M+H$]⁺. t_R = 1,45 min (TFA). T_R = 2,04 min (NH_4OH).

Ejemplo 2: ((3*R*,5*r*,6*aS*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina



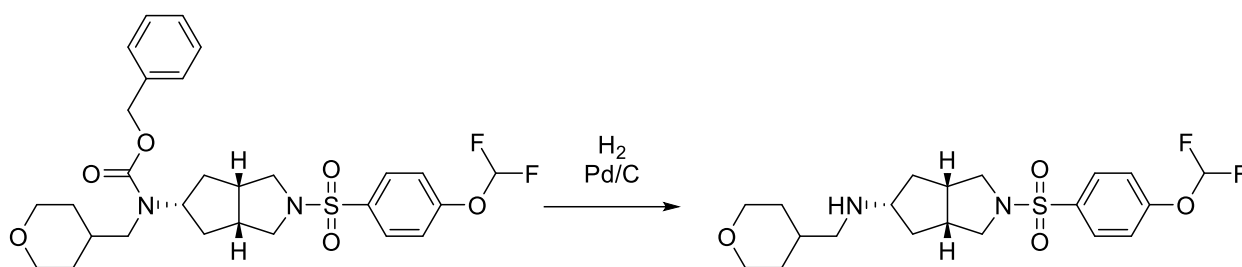
1. Síntesis de bencilo ((3*R*,5*r*,6*aS*)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato



A una mezcla de ((3*R*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (51 mg, 0,1 mmol) (Ejemplo 1, etapa 3) como sal de HCl en THF (1,5 ml)

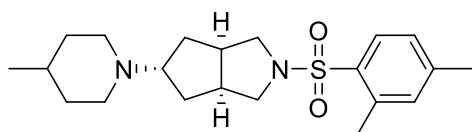
se añadió DIPEA (113 μ l, 0,6 mmol) seguido de DMAP (16 mg, 0,1 mmol) y luego cloruro de 4-(difluorometoxi)bencenosulfonilo (31 μ l, 0,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,5 h, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos) para producir bencilo ((3aR,5r,6aS)-2-((4-difluorometoxi)fenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (50 mg, 69 %). LCMS m/z = 565,3 $[M+H]^+$.

2. Síntesis de (3aR,5r,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

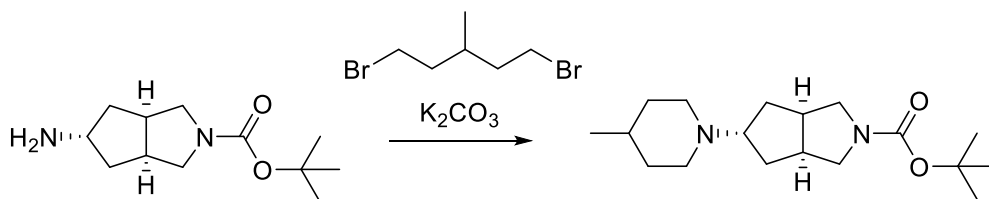


(3aR,5r,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un aceite transparente, como una sal de TFA (33 mg, 69 %) a partir de bencilo ((3aR,5r,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato, siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1, etapa 5. LCMS m/z = 431,2 $[M+H]^+$. t_R = 1,38 min (TFA). t_R = 1,88 min (NH_4OH).

Ejemplo 3: (3aR,5s,6aS)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol



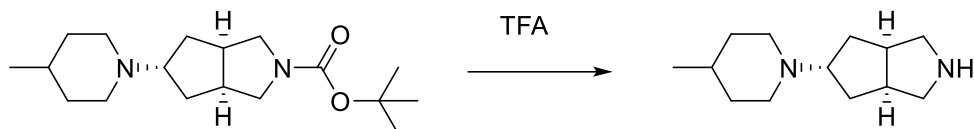
1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (3aR,5s,6aS)-5-aminohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*butilo (350 mg, 1.3 mmol) como sal de HCl y 1,5-dibromo-3-metilpentano (502 mg, 2,1 mmol) en MeCN (6

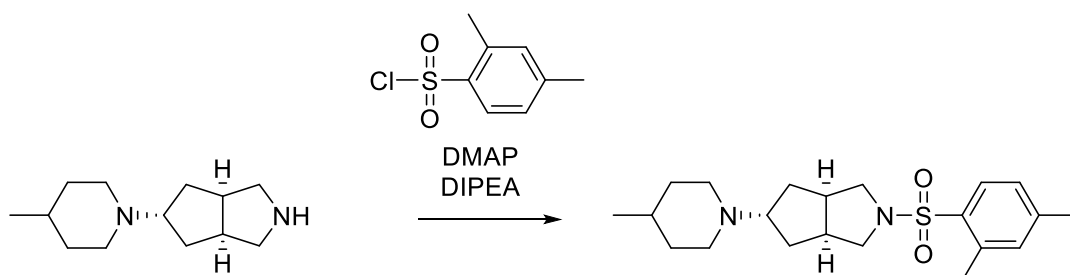
ml) se añadió K_2CO_3 (638 mg, 4,6 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 19 h, luego la reacción se enfrió y filtró. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se purificó mediante SCX (eluyendo con NH_3 2N en MeOH) para producir *tert* butilo (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-metilpiperidin-1-il)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de pirrol (352 mg, 86 %). LCMS m/z = 309,1 $[M+H]^+$.

2. Síntesis de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol



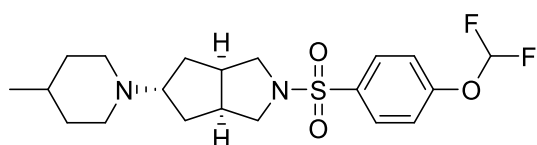
A una solución de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-metilpiperidin-1-il)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (117 mg, 0,4 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (2 ml, 26 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a ta y luego se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por SCX (eluyendo con NH_3 2N en MeOH) para producir (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (75 mg, 95 %). LCMS m/z = 209,2 $[M+H]^+$.

3. Síntesis de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol

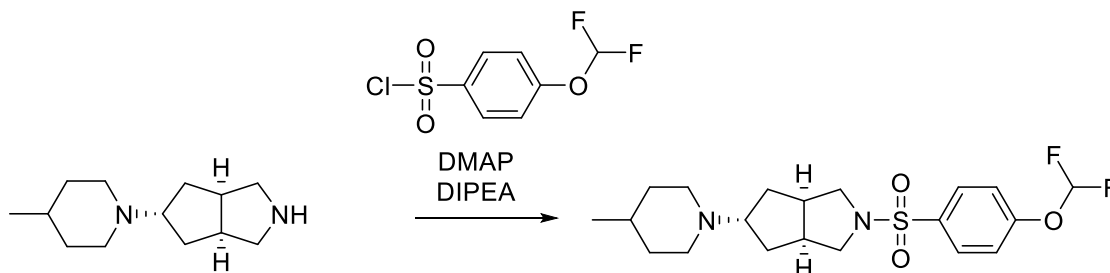


A una solución de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (38 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL) se añadió DIPEA (160 μ L, 0,9 mmol) y DMAP (2 mg, 0,02 mmol), seguido de cloruro de 2,4-dimetilbencenosulfonilo (56 mg, 0,3 mmol). Después de 1 día de agitación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters Sunfire Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) 95 % $\{H_2O\}$ // (B) 5 % $\{MeCN\}$ w/ 0,1 % TFA (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 35 % (A) / 65 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (59 mg, 66 %) como un aceite transparente (sal TFA). LCMS m/z = 377,2 $[M+H]^+$. t_R = 1,59 min (TFA). T_R = 2,50 min (NH_4OH).

Ejemplo 4: (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol;

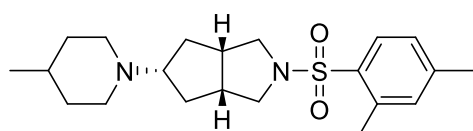


1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol

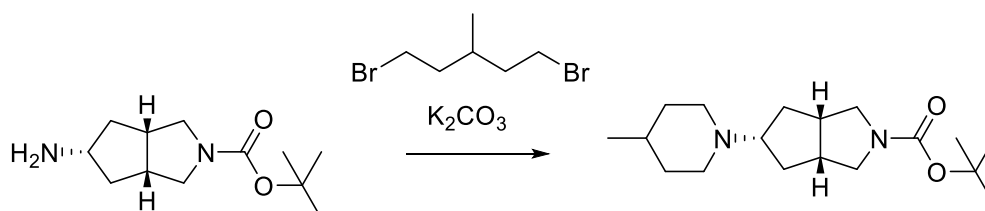


(3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol se obtuvo como una sal de TFA (47 mg, 49 %) a partir de (3aR,5s,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol (Ejemplo 3, etapa 2) y cloruro de 4-(difluorometoxi)bencenosulfonilo, siguiendo el método descrito en Ejemplo 3, etapa 3. LCMS $m/z = 415,2$ $[M+H]^+$. $t_R = 1,52$ min (TFA). $t_R = 2,27$ min (NH_4OH).

Ejemplo 5: (3aR,5r,6aS)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol

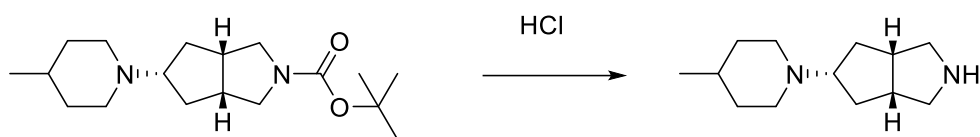


1. Síntesis de (3aR,5r,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



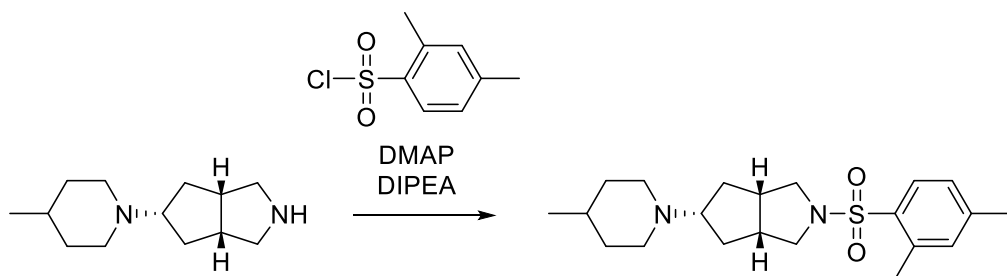
A una mezcla de (3aR,5r,6aS)-5-aminohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*butilo (290 mg, 1,3 mmol) y 1,5-dibromo-3-metilpentano (483 mg, 2,0 mmol) en MeCN (6 ml) se añadió K_2CO_3 (614 mg, 4,4 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 19 h, luego la reacción se enfrió y filtró. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se purificó mediante SCX (eluyendo con NH_3 2N en MeOH) para producir *terc*-butilo (3aR,5r,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)hexahidrociclopenta[c] 2(1H)-carboxilato de pirrol (305 mg, 77 %). LCMS $m/z = 309,1$ $[M+H]^+$.

2. Síntesis de (3aR,5r,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol



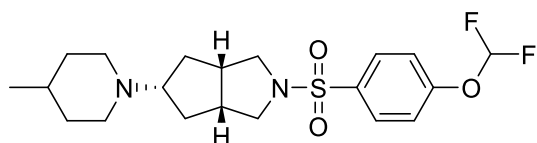
A una solución de (3aR,5r,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (152 mg, 0,5 mmol) en EtOAc (3 ml) se añadió HCl (568 μ l, 2,3 mmol) como solución al 4 M en dioxano. La reacción se agitó durante 5 h a ta, con sonicación frecuente para reducir la formación de grumos. Se añadió HCl adicional (568 μ L, 2,3 mmol) como solución al 4 M en dioxano y la reacción se agitó durante 1 día más. La reacción se evaporó hasta la sequedad para producir (3aR,5r,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol en bruto (154 mg, 111 %) como supuesta sal de bis-HCl. LCMS m/z = 209,2 [M+H]⁺.

3. Síntesis de (3aR,5r,6aS)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonyl)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol

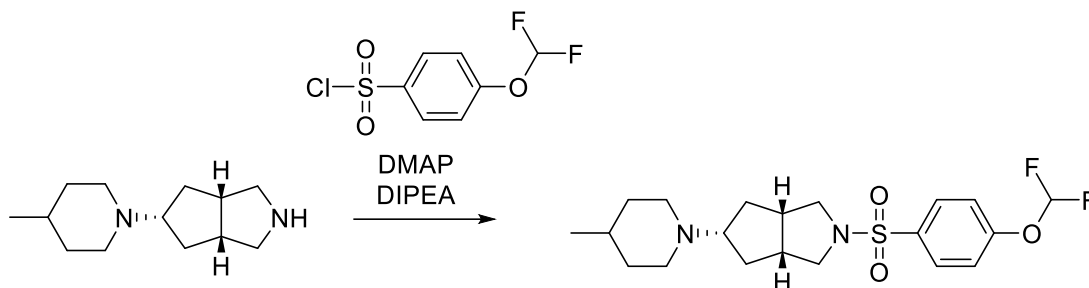


A una mezcla de (3aR,5r,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol (69 mg, 0,2 mmol) como sal de bis-HCl en THF (2 ml) se añadió DIPEA (258 μ l, 1,5 mmol) y DMAP (3 mg, 0,02 mmol), seguido de cloruro de 2,4-dimetilbencenosulfonyl (76 mg, 0,4 mmol). Se añadió DIPEA adicional (258 μ L, 1,5 mmol) para mejorar la agitación. Después de 2,5 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters Sunfire Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) 95 % {H₂O} // (B) 5 % {MeCN} w/ 0,1 % TFA (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 40 % (A) / 60 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3aR,5r,6aS)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonyl)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol (47 mg, 39 %) como un aceite marrón (sal TFA). LCMS m/z = 377,4 [M+H]⁺. t_R = 1,67 min (TFA). t_R = 2,81 min (NH₄OH).

Ejemplo 6: (3aR,5r,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol;

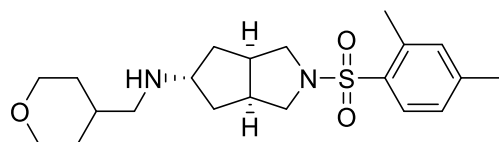


1. Síntesis de (3aR,5r,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol

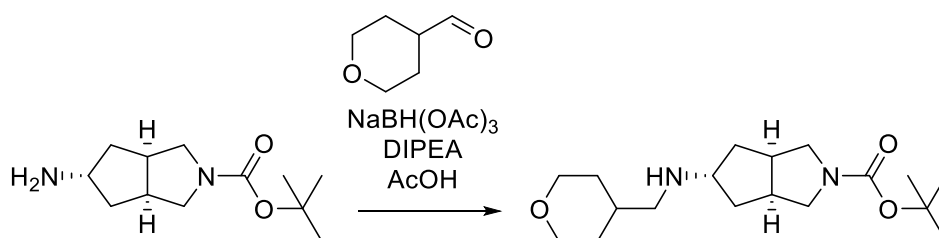


(3aR,5r,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol se obtuvo como una sal de TFA, como sólido blanco (71 mg, 54 %) de (3aR,5r,6aS)-5-(4-metilpiperidin-1-il)octahidrociclopenta[c]pirrol bis-HCl sal (Ejemplo 5, etapa 2) y Cloruro de 4-(difluorometoxi)bencenosulfonilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, etapa 3, excepto que el gradiente de HPLC utilizado fue de 95 % {H₂O}/5 % {MeCN} con 0,1 % de TFA a 45 % {H₂O}/ 55% {MeCN} con 0,1 % TFA. LCMS m/z = 415,3 [M+H]⁺. t_R =1,63 min (TFA). t_R=2,58 min (NH₄OH).

Ejemplo 7: (3aR,5s,6aS)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina



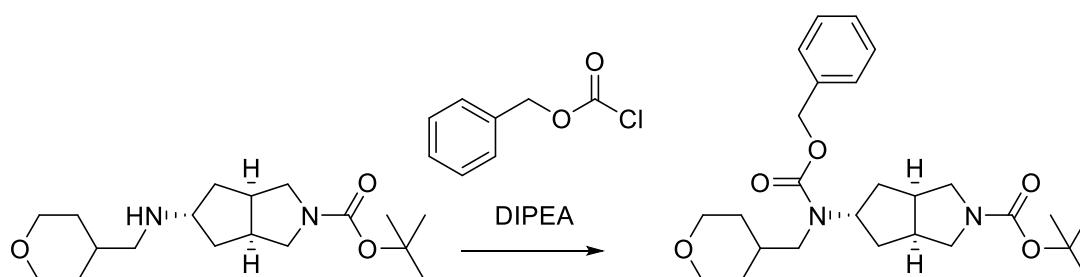
1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-5-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (3aR,5s,6aS)-5-aminohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,1 mmol) como sal de HCl y tetrahidro-2H-piran-4-se añadió carbaldehído (143 mg, 1,3 mmol) en DCM (6 ml) DIPEA (514 µl, 2,9 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió ácido acético (169 µL, 2,9 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de

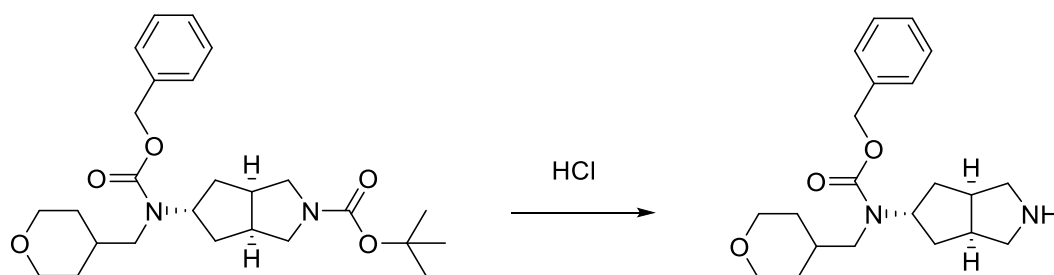
sodio (968 mg, 4,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron cuidadosamente solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los disolventes se evaporaron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante SCX (eluyendo con NH_3 2 N en MeOH) para producir (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((tetrahydro-2*H*-pirano-4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (359 mg, 97%) que no se purificó más. LCMS m/z = 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. Síntesis de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((benciloxi)carbonil)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



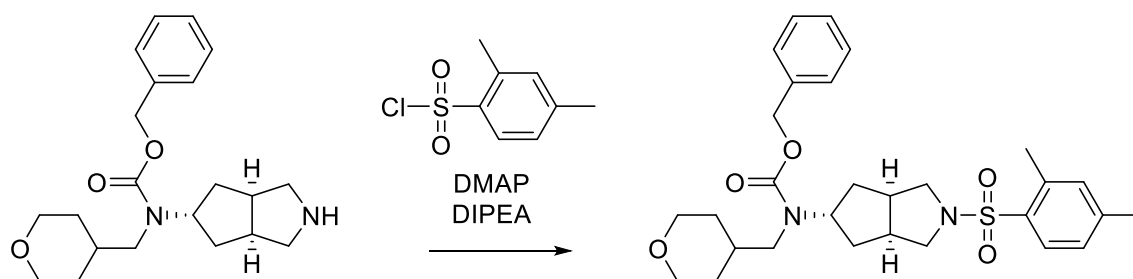
Se obtuvo (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((benciloxi)carbonil)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (212 mg, 83 %) a partir de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo y cloroformiato de bencilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 2. LCMS m/z = 481,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3. Síntesis de bencilo ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato



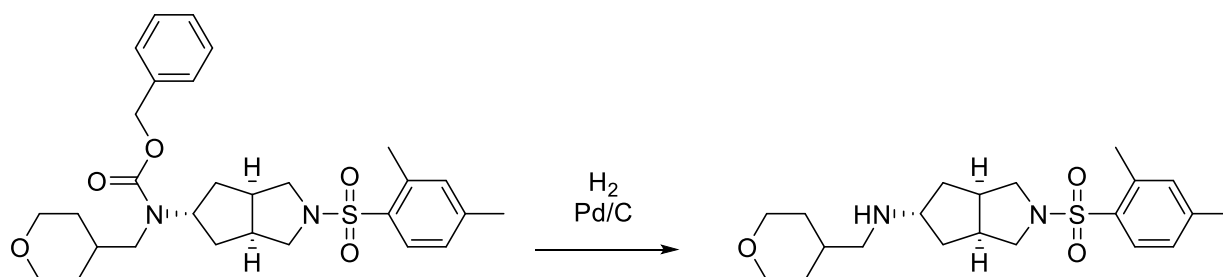
((3a*R*,5*s*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo se obtuvo como una sal de HCl, a partir de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((benciloxi)carbonil)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 3. LCMS m/z = 359,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. Síntesis de ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo



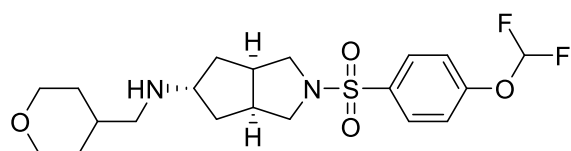
((3aR,5s,6aS)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo se obtuvo (45 mg, 73 %) a partir de ((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo y cloruro de 2,4-dimetilbencenosulfonilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 4. LCMS m/z = 527,2 $[M+H]^+$.

5. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((2,4-Dimetilfenil)sulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;

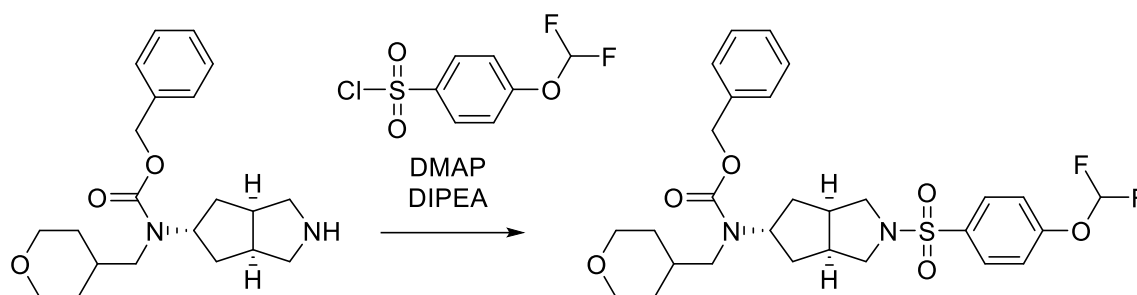


A una solución de ((3aR,5s,6aS)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (45 mg, 0,08 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (9 mg, 0,008 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H_2 (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H_2 durante 4 h. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) $\{H_2O\}$ al 95 % // (B) $\{MeCN\}$ al 5 % con NH_4OH al 0,2 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 25 % (A) / 75 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3aR,5s,6aS)-2-((2,4-dimetilfenil)sulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (16 mg, 47 %) como un aceite naranja. LCMS m/z = 393,3 $[M+H]^+$. t_R =1,43 min (TFA). t_R = 1,99 min (NH_4OH).

Ejemplo 8: (3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

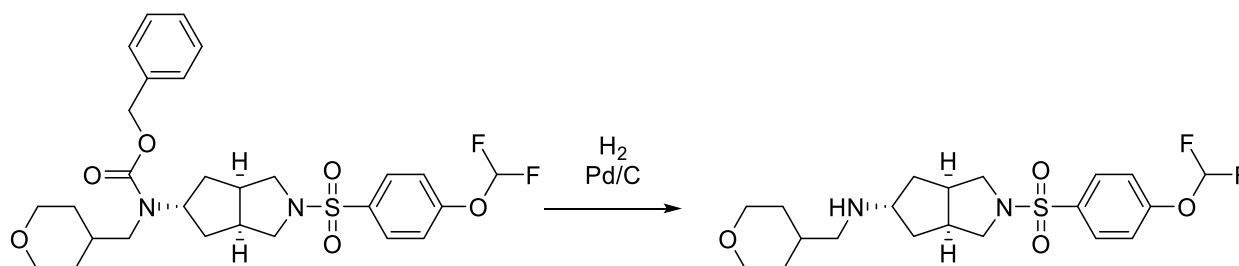


1. Síntesis de ((3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo



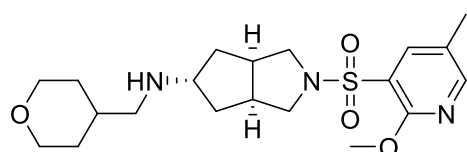
((3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo se obtuvo (46 mg, 71 %) a partir de bencilo ((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil) carbamato (Ejemplo 7, etapa 3) como una sal de HCl y cloruro de 4-(difluorometoxi)bencenosulfonyl siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 4. LCMS $m/z = 565,3 [M+H]^+$.

2. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

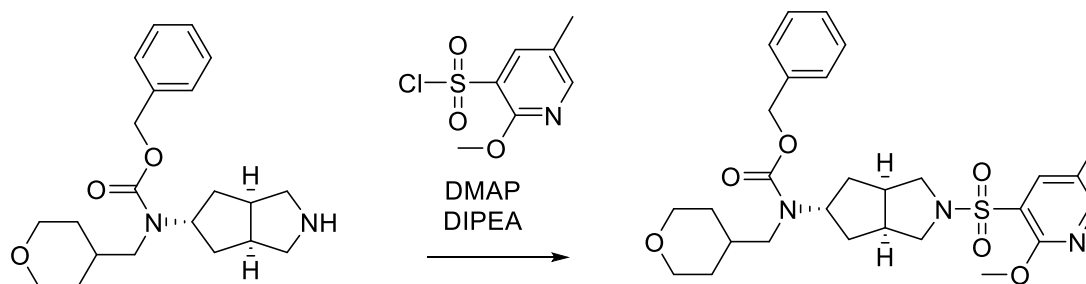


(3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un sólido naranja (16 mg, 46 %) a partir de ((3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7, etapa 5, excepto que el gradiente de HPLC utilizado fue de 95 % $\{H_2O\}$ / 5 % $\{MeCN\}$ con 0,2 % de NH_4OH a 30 % de $\{H_2O\}$ /70 % $\{MeCN\}$ con 0,2 % de NH_4OH . LCMS $m/z = 431,2 [M+H]^+$. $t_R=1,37$ min (TFA). $t_R=1,83$ min (NH_4OH).

Ejemplo 9: (3aR,5s,6aS)-2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina;

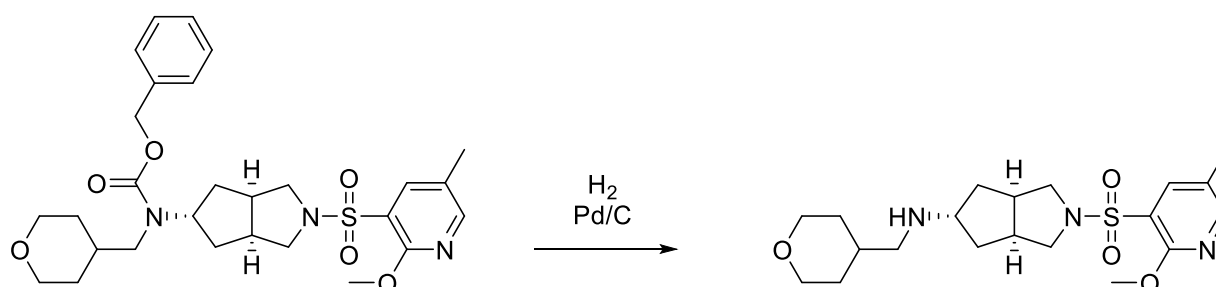


1. Síntesis de ((3aR,5s,6aS)-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo



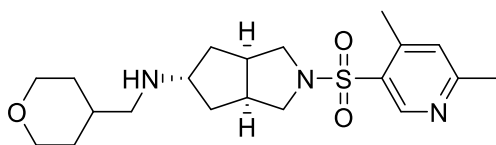
A una mezcla de ((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (40 mg, 0,1 mmol) (Ejemplo 7, etapa 3) como sal de HCl en THF se añadió DIPEA (79 μ l, 0,5 mmol) seguido de DMAP (1 mg, 0,01 mmol) y luego cloruro de 2-metoxi-5-metilpiridin-3-sulfonilo (33 mg, 0,2 mmol). Después de agitar a ta [temperatura ambiente] durante 1 día, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron para producir ((3aR,5s,6aS)-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo en bruto. LCMS m/z = 544,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

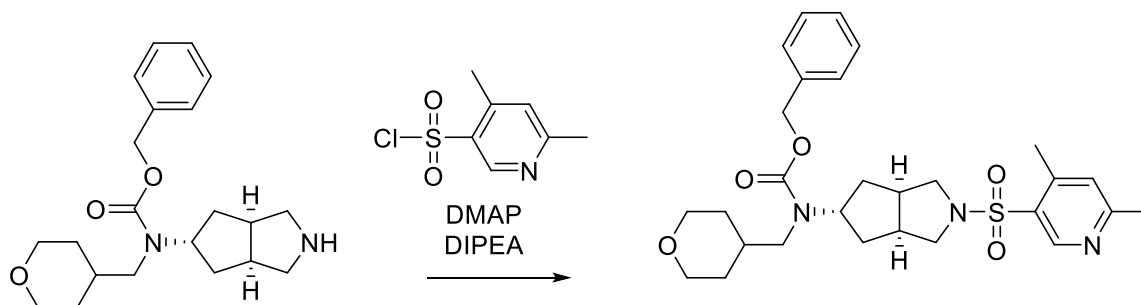


(3aR,5s,6aS)-2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un aceite de naranja (17 mg, 40 %) a partir de bencilo ((3aR,5s,6aS)-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7, etapa 5, excepto que el gradiente de HPLC utilizado fue del 95% { H_2O }/ 5 % { MeCN } con 0,2 % de NH_4OH a 35 % de { H_2O }/ 65 % { MeCN } con 0,2 % de NH_4OH . LCMS m/z = 410,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1,24 min (TFA). t_R =1,75 min (NH_4OH).

Ejemplo 10: (3aR,5s,6aS)-2-((4,6-Dimetilpiridin-3-il)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

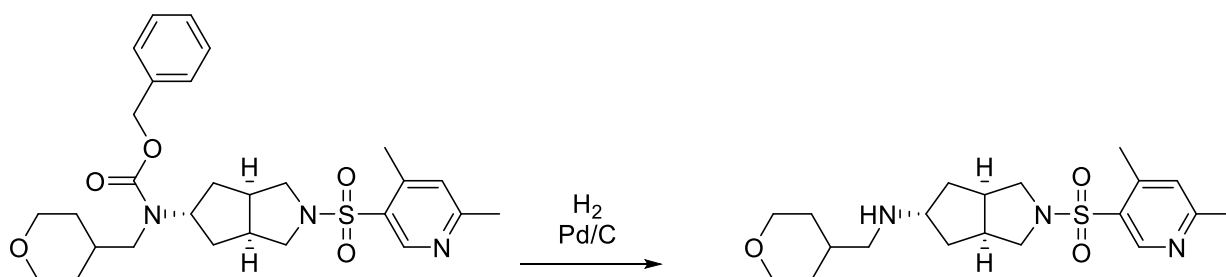


1. *Síntesis de ((3aR,5s,6aS)-2-((4,6-dimetilpiridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo*



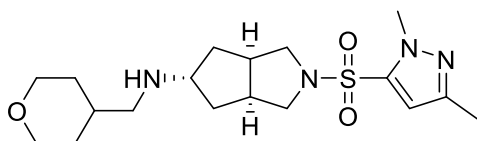
((3aR,5s,6aS)-2-((4,6-dimetilpiridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo se obtuvo en bruto, a partir de ((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (Ejemplo 7, etapa 3) como sal de HCl y cloruro de 4,6-dimetilpiridin-3-sulfonilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, etapa 1. LCMS m/z = 528,3 $[M+H]^+$.

2. *Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((4,6-dimetilpiridin-3-il)sulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina*

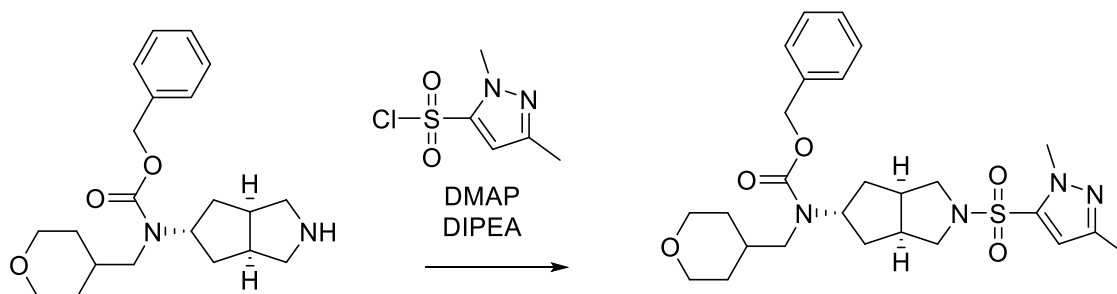


A una solución de ((3aR,5s,6aS)-2-((4,6-dimetilpiridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo en MeOH (3 mL) se añadió paladio sobre carbono al 10% (11 mg, 0,01 mmol).. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H_2 (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H_2 durante 2,5 h. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters Sunfire Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) $\{H_2O\}$ al 95 % // (B) $\{MeCN\}$ al 5 % con TFA al 0,1 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 60 % (A) / 40 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3aR,5s,6aS)-2-((4,6-dimetilpiridin-3-il)sulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (45 mg, 88 %) como un sólido blanco (sal TFA). LCMS m/z = 394,4 $[M+H]^+$. t_R =0,94 min (TFA). t_R =1,62 min (NH_4OH).

Ejemplo 11: ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metilo) octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

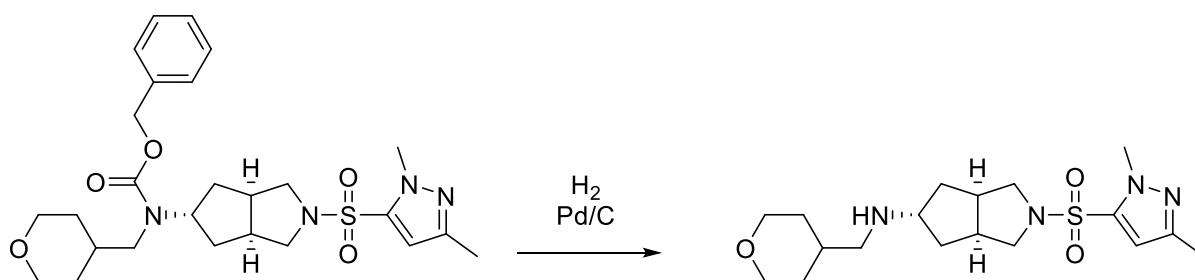


1. Síntesis de ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4,6-dimetilpiridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo



((3a *R*,5*s*,6a*S*)-2-((4,6-dimetilpiridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo se obtuvo en bruto, a partir de ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (Ejemplo 7, etapa 3) como sal de HCl y cloruro de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-sulfonilo siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 9, etapa 1. LCMS m/z = 517,2 $[M+H]^+$.

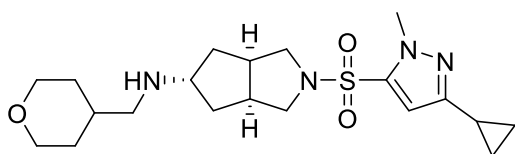
2. Síntesis de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina



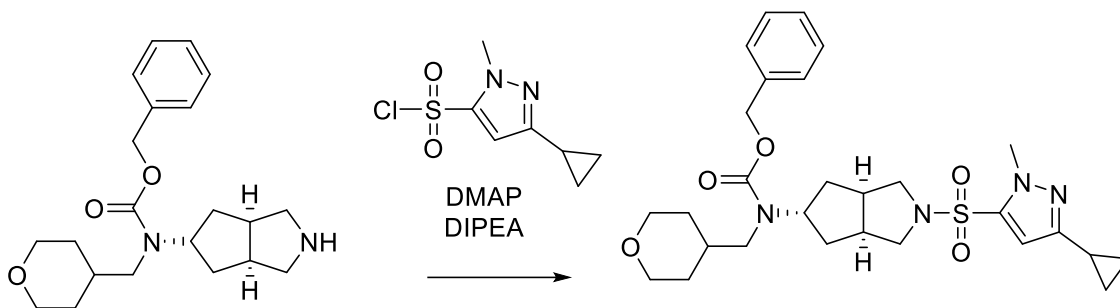
A una solución de ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo en MeOH (3 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (11 mg, 0,01 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H₂ (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H₂ durante 2,5 h. Se añadió más paladio sobre carbono al 10 % (11 mg, 0,01 mmol) y el recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H₂ (tres veces), luego se hidrogenó a la presión de globo de H₂ durante 2 h más. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters Sunfire Prep C18 5 µm OBD 30x100mm; Método: (A) {H₂O} al 95 % // (B) {MeCN} al 5 %

con TFA al 0,1 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 50 % (A) / 50 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonyl)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (20 mg, 40 %) como un sólido blanco (sal TFA). LCMS m/z = 383,3 $[M+H]^+$. t_R =1,13 min (TFA). t_R = 1,63 min (NH₄OH).

Ejemplo 12: (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonyl)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo) metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

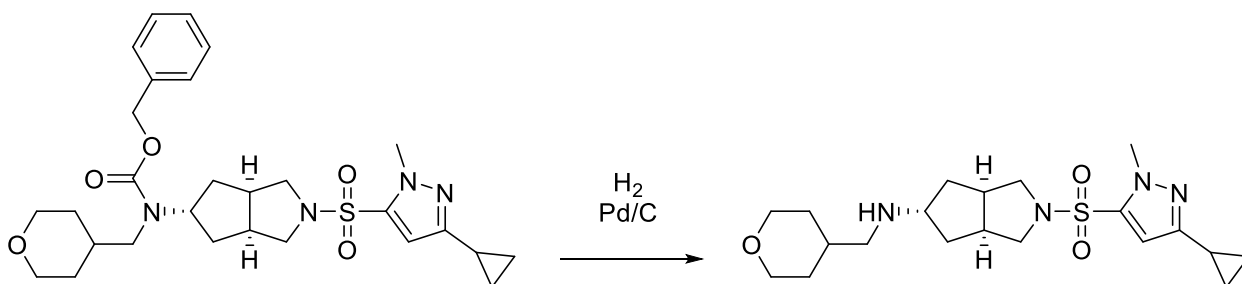


1. Síntesis de ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo



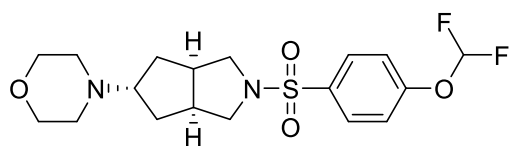
((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo se obtuvo en bruto, a partir de ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (Ejemplo 7, etapa 3) como sal de HCl y cloruro de 3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-sulfonyl siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 9, etapa 1. LCMS m/z = 543,3 $[M+H]^+$.

2. Síntesis de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonyl)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

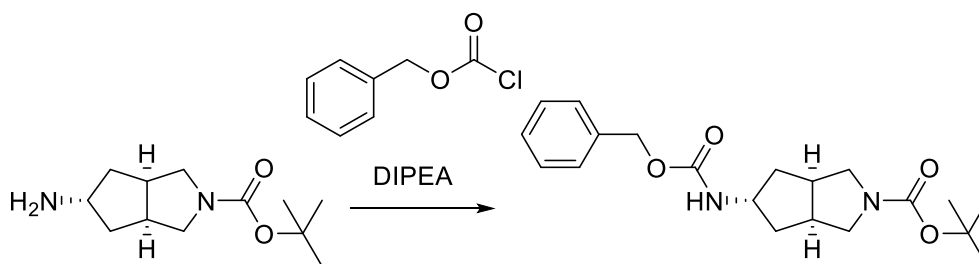


A una solución de ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-yl)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-yl)((tetrahydro-2*H*-piran-4-yl)methyl)carbamato de bencilo en MeOH (3 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (11 mg, 0,01 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H₂ (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H₂ durante 2,5 h. Se añadió más paladio sobre carbono al 10 % (11 mg, 0,01 mmol) y el recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H₂ (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H₂ durante 2 h más. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 µm OBD 30x100mm; Método: (A) {H₂O} al 95 % // (B) {MeCN} al 5 % con NH₄OH al 0,2 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 30 % (A) / 70 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-yl)sulfonyl)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-yl)methyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (13 mg, 31 %) como un sólido canela. LCMS *m/z* = 409,4 [M+H]⁺. *t_R*=1,33 min (TFA). *t_R*=1,84 min (NH₄OH).

Ejemplo 13: 4-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-yl)morfolina

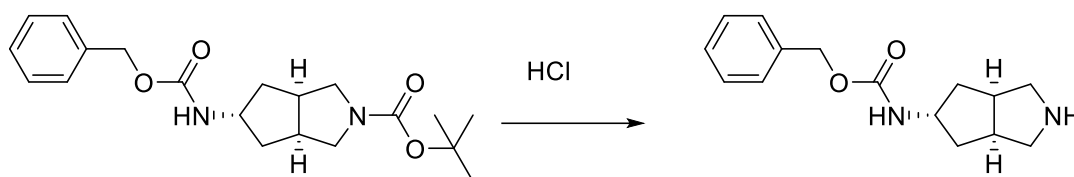


1. Síntesis de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



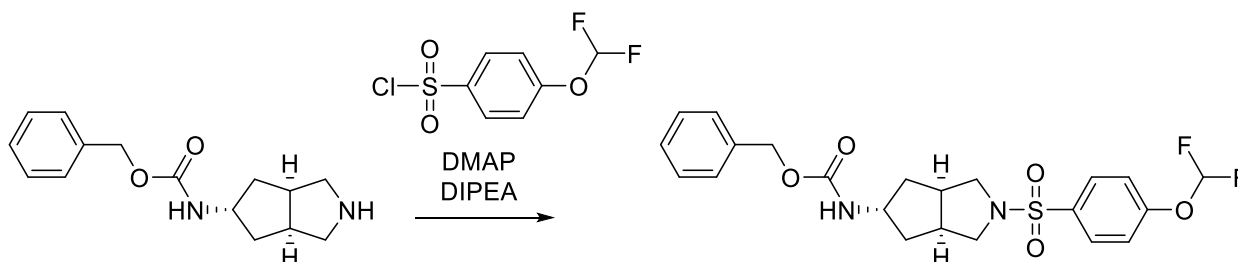
A una solución de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-aminohexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 1,8 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (1,1 ml, 6,2 mmol) seguido de cloroformato de bencilo (884 µl, 2,7 mmol) como solución 3 M en tolueno. Después de agitar a ta [temperatura ambiente] durante 30 h, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los orgánicos se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % 3:1 EtOAc/EtOH con 2 % NH₄OH en heptanos) para producir (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (529 mg, 83 %). LCMS *m/z* = 383,2 [M+Na]⁺.

2. *Síntesis de ((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo*



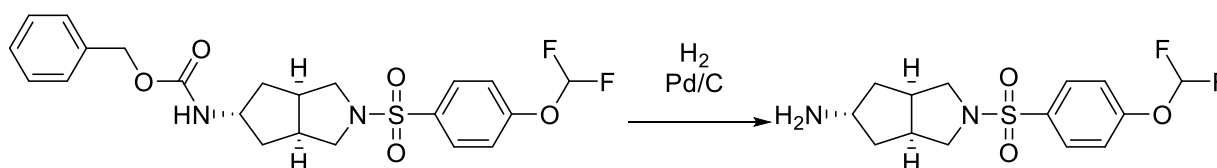
A una solución de (3aR,5s,6aS)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,6 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió HCl (1,4 ml, 5,6 mmol) como solución de dioxano 4 M. Después de agitar a ta durante 1 hora, la reacción se evaporó hasta la sequedad para producir ((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo como sal de HCl que se usó sin purificación adicional. LCMS $m/z = 261,1 [M+H]^+$.

3. *Síntesis de ((3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo*



A una mezcla de ((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo como sal HCl en THF (4 ml) se añadió DIPEA (483 μ l, 2,8 mmol) seguido de por DMAP (7 mg, 0,06 mmol) y luego cloruro de 4-(difluorometoxi)bencenosulfonyl (133 μ L, 0,8 mmol). Después de agitar a ta durante 1,25 h, la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % 3:1 de EtOAc/EtOH con 2 % de NH_4OH en heptanos) para producir bencil ((3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato (230 mg, 89%). LCMS $m/z = 467,1 [M+H]^+$.

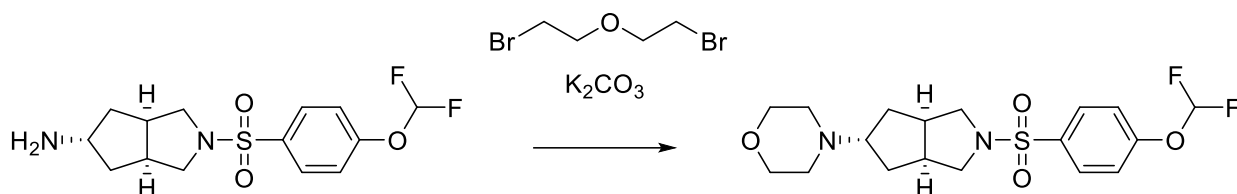
4. *Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina*



A una mezcla de ((3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo (230 mg, 0,5 mmol) en EtOAc (1 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 %

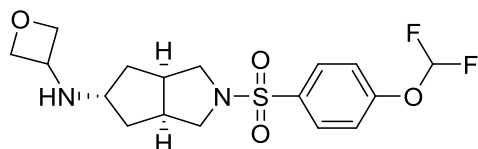
(52 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H_2 (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H_2 durante 1 día. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (52 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H_2 (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H_2 durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó para producir (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina en bruto (164 mg, supuesta al 100 %). LCMS m/z = 333,1 $[M+H]^+$.

5. *Síntesis de 4-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)morfolina*

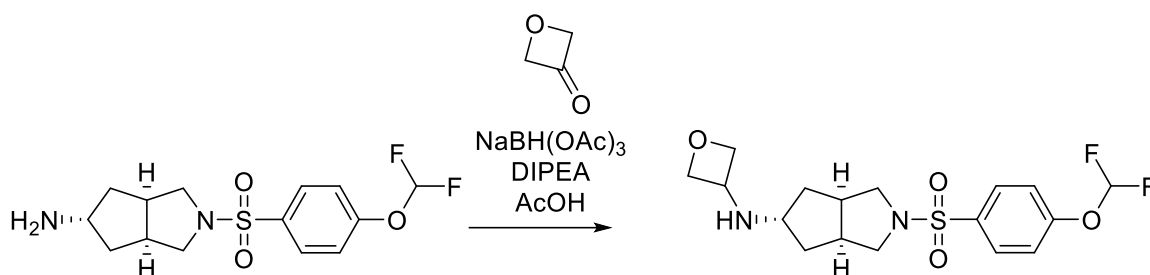


A una mezcla de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (41 mg, 0,1 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (23 μ l, 0,2 mmol) en MeCN (1,5 ml) se añadió K_2CO_3 (60 mg, 0,4 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 1 día, luego se enfrió y se filtró. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) 95 % $\{H_2O\}$ // (B) 5 % $\{MeCN\}$ con 0,2 % NH_4OH (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 35 % (A) / 65 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir 4-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)morfolina (30 mg, 61 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 403,2 $[M+H]^+$. t_R =1,29 min (TFA). t_R =1,66 min (NH_4OH).

Ejemplo 14: (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-*N*-(oxetan-3-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

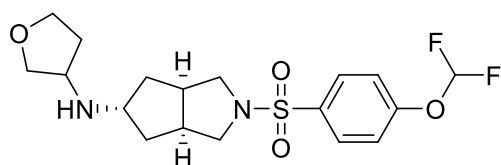


1. *Síntesis de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-*N*-(oxetan-3-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina*

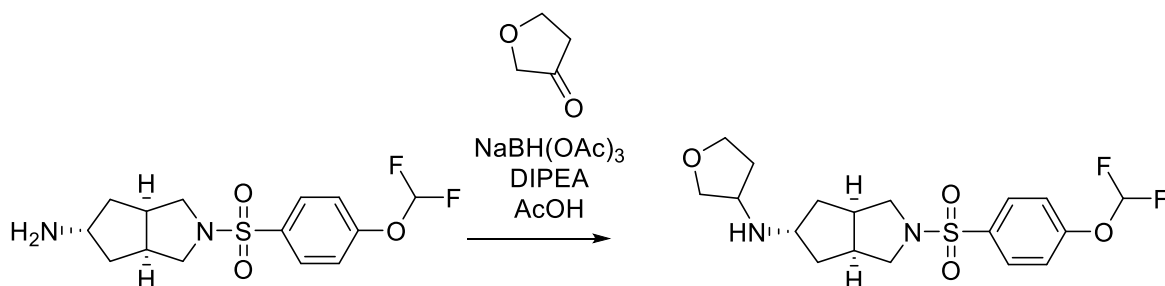


A una mezcla de (3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (41 mg, 0,1 mmol) (Ejemplo 13, etapa 4) y oxetan-3-ona (10 μ l, 0,2 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (43 μ l, 0,2 mmol) con agitación. Después de 15 min, se añadió ácido acético (21 μ L, 0,4 mmol) con agitación. Después de 15 min más, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (104 mg, 0,5 mmol) con agitación. Después de 1 día de agitación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) 95 % {H₂O} // (B) 5 % {MeCN} con 0,2 % NH₄OH (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 40 % (A) / 60 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-N-(oxetan-3-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (19 mg, 40 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 389,2 [M+H]⁺. t_R=1,26 min (TFA). t_R=1,53 min (NH₄OH).

Ejemplo 15: (3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-N-(tetrahidrofuran-3-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina



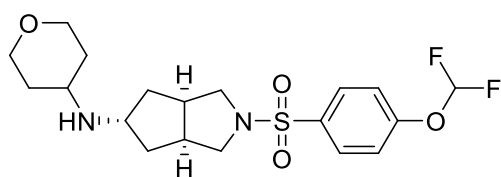
1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-N-(tetrahidrofurano-3-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina



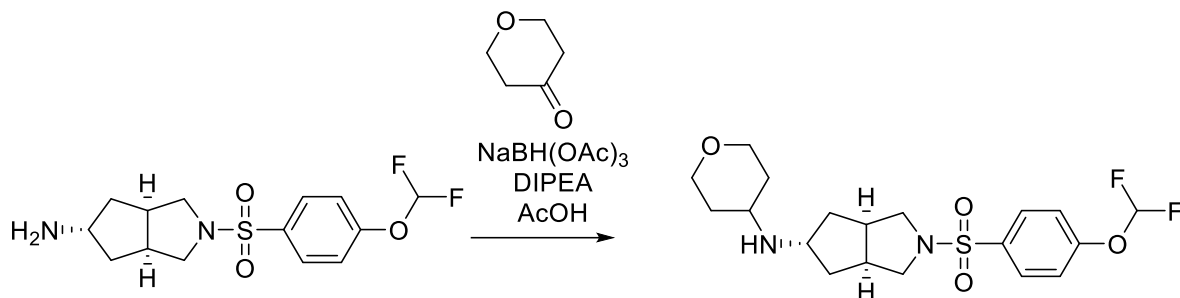
(3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonyl)-N-(tetrahidrofuran-3-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un sólido blanco (23 mg, 47 %) de (3aR,5s,6aS)-2-((4-

(difluorometoxi)fenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (Ejemplo 13, etapa 4) y dihidrofurano-3(2*H*)-ona, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que el gradiente de HPLC utilizado fue de 95 % {H₂O}/5 % {MeCN} con 0,2 % NH₄OH a 35 % {H₂O}/65 % {MeCN} con 0,2 % NH₄OH. LCMS *m/z* = 403,2 [M+H]⁺. *t_R*=1,29 min (TFA). *t_R*=1,62 min (NH₄OH).

Ejemplo 16: (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

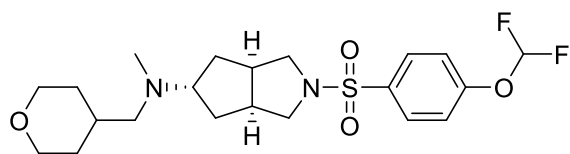


1. Síntesis de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

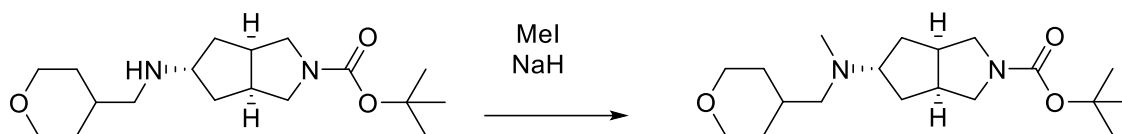


(3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina como un sólido blanco (23 mg, 45 %) a partir de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (Ejemplo 13, etapa 4) y tetrahydro-4*H*-piran-4-ona, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15. LCMS *m/z* = 417,2 [M+H]⁺. *t_R*=1,33 min (TFA). *t_R*=1,69 min (NH₄OH).

Ejemplo 17: (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-*N*-metil-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

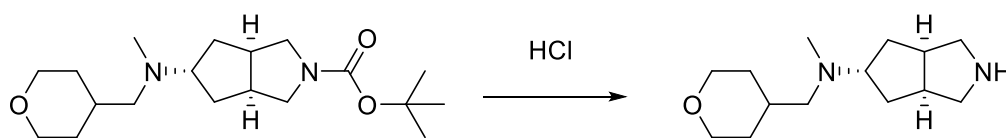


1. Síntesis de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(metil((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo



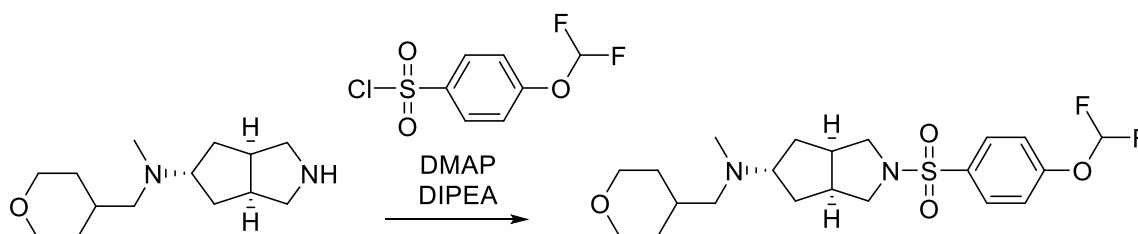
A una solución de (3aR,5s,6aS)-5-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butil (78 mg, 0,2 mmol) (Ejemplo 7, etapa 1) en DMF (2 ml) se añadió NaH al 60 % (19 mg, 0,5 mmol) seguido de yodometano (16 μ l, 0,3 mmol). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por SCX (eluyendo con NH₃ 2N en MeOH) para producir (3aR,5s,6aS)-5-(metil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butil en bruto (73 mg, 91 %). LCMS m/z = 339,2 [M+H]⁺.

2. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociopenta[c]pirrol-5-amina



A una solución de (3aR,5s,6aS)-5-(metil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)hexahidrociopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*butilo (73 mg, en bruto) en DCM (2 ml) se añadió HCl (543 μ l, 2,2 mmol) como solución 4M en dioxano. La reacción se agitó durante 1 día a ta. La reacción se evaporó hasta la sequedad para producir (3aR,5s,6aS)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociopenta[c]pirrol-5-amina en bruto como supuesta sal de bis-HCl. LCMS m/z = 239,2 [M+H]⁺.

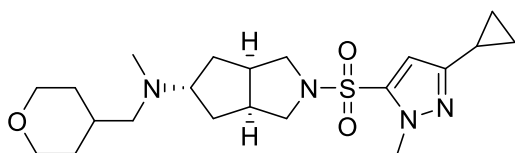
3. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociopenta[c]pirrol-5-amina



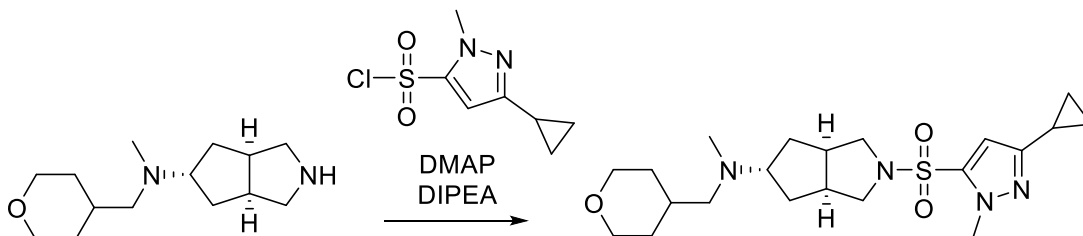
A una mezcla de (3aR,5s,6aS)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociopenta[c]pirrol-5-amina (supuestos 34 mg, 0,1 mmol) como sal de bis-HCl en THF (1 ml), se añadió DIPEA (110 μ l, 0,6 mmol) seguido de DMAP (1 mg, 0,01 mmol) y luego cloruro

de 4-(difluorometoxi)bencenosulfonilo (40 μ l, 0,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, luego la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) 95 % $\{\text{H}_2\text{O}\}$ // (B) 5 % $\{\text{MeCN}\}$ con 0,2 % NH_4OH (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 25 % (A) / 75 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (14 mg, 28 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 445,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R = 1,45 min (TFA). t_R = 2,18 min (NH_4OH).

Ejemplo 18: (3aR,5s,6aS)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo) metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

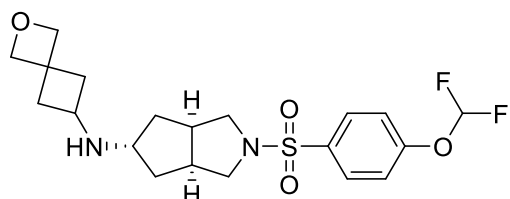


1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

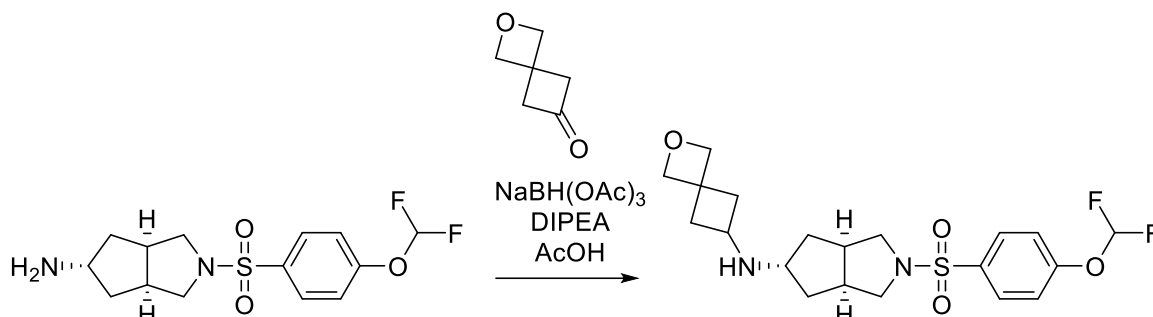


A una mezcla de (3aR,5s,6aS)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (supuestos 34 mg, 0,1 mmol), (Ejemplo 17, etapa 2) como sal de bis-HCl en THF (1 mL) se añadió DIPEA (110 μ L, 0,6 mmol) seguido de DMAP (1 mg, 0,01 mmol) y luego 3-ciclopropil-1-cloruro de metil-1H-pirazol-5-sulfonilo (55 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, luego se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por prep-HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) $\{\text{H}_2\text{O}\}$ al 95 % // (B) $\{\text{MeCN}\}$ al 5 % con NH_4OH al 0,2 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 30 % (A) / 70 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3aR,5s,6aS)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (12 mg, 23 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 423,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R = 1,37 min (TFA). t_R = 2,13 min (NH_4OH).

Ejemplo 19: (3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

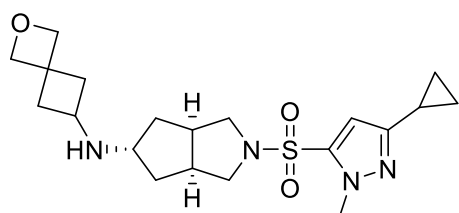


1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

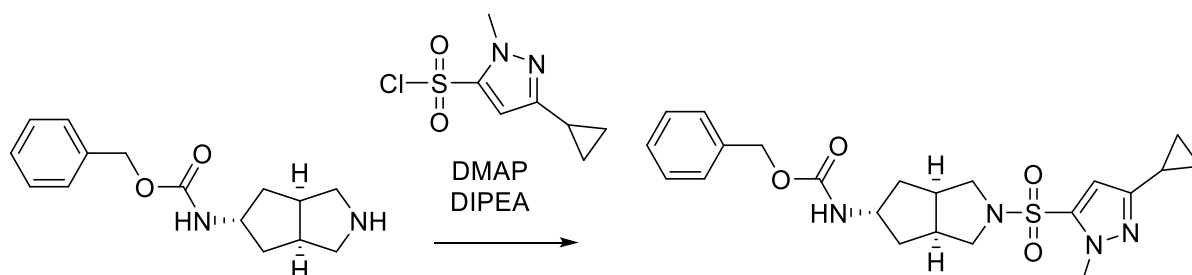


(3aR,5s,6aS)-2-((4-(Difluorometoxi)fenil)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un aceite amarillo (17 mg, 45 %) a partir de (3aR,5s,6aS)-2-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (Ejemplo 13, etapa 4) y 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15. LCMS $m/z = 429,2$ $[M+H]^+$. $t_R = 1,40$ min (TFA). $t_R = 1,83$ min (NH₄OH).

Ejemplo 20: (3aR,5s,6aS)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il) octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

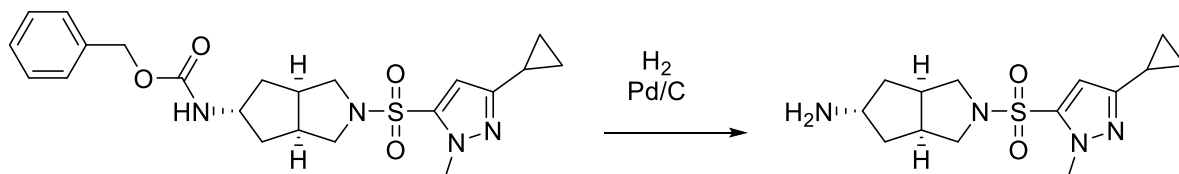


1. Síntesis de ((3aR,5s,6aS)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo



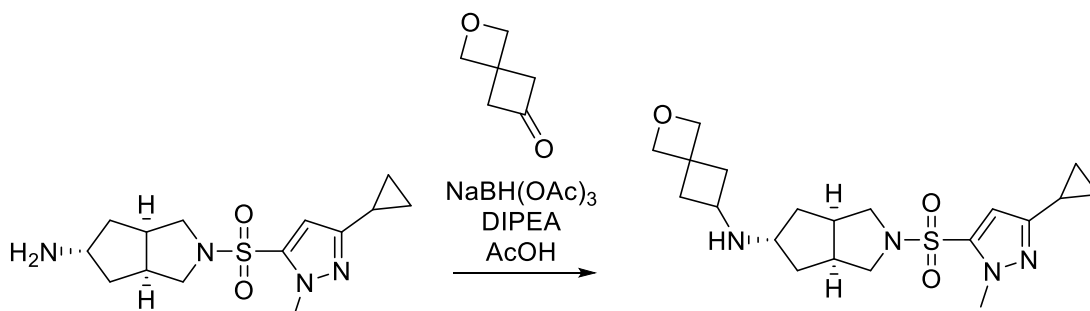
Se obtuvo ((3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato de bencilo (141 mg, 89 %) a partir de ((3*aR*,5*s*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato de bencilo (Ejemplo 13, etapa 2) como sal de HCl y Cloruro de 3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-sulfonilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, etapa 3. LCMS *m/z* = 445,2 [M+H]⁺.

2. Síntesis de ((3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina



A una mezcla de ((3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il) carbamato de bencilo (141 mg, 0,3 mmol) en EtOAc (10 ml) de paladio sobre carbono al 10 % (34 mg, 0,03 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H₂ (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H₂ durante 1 día. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó para producir (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]bruto pirrol-5-amina (88 mg, 90 %). LCMS *m/z* = 311,1 [M+H]⁺.

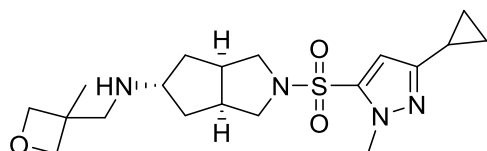
3. Síntesis de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina



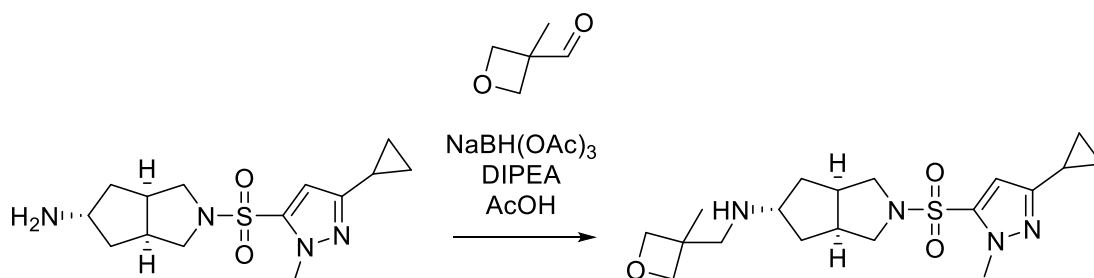
A una mezcla de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (22 mg, 0,07 mmol) y 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona (9 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (32 µl, 0,2 mmol) con agitación. Después de 15 min, se añadió ácido acético (10 µL, 0,2 mmol) con agitación. Después de 15 min más, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,3 mmol) con agitación. Después de 2,5 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 µm OBD 30x100mm; Método: (A) {H₂O} al 95 %

// (B) {MeCN} al 5 % con NH₄OH al 0,2 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 35 % (A) / 65 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (12 mg, 43 %) como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 407,3 [M+H]⁺. *t_R* = 1,45 min (TFA). *t_R* = 1,71 min (NH₄OH).

Ejemplo 21: (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

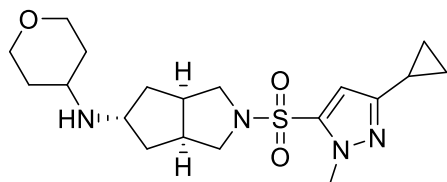


1. Síntesis de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

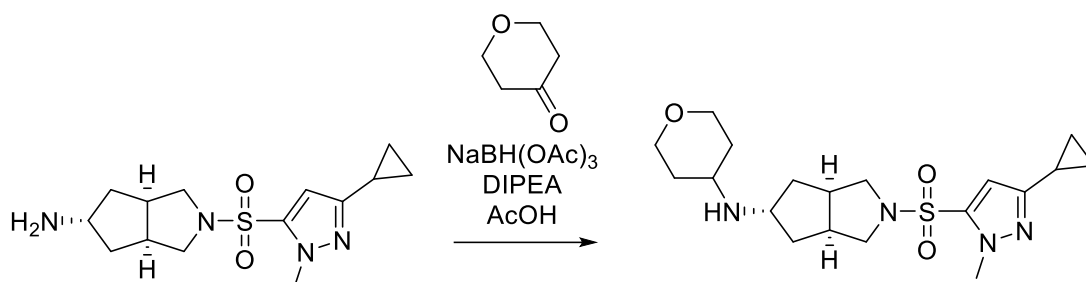


(3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina se obtuvo como un sólido blanco (13 mg, 48 %) a partir de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (Ejemplo 20, etapa 2) y 3-metiloxetano-3-carbaldehído siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, etapa 3. LCMS *m/z* = 395,3 [M+ H]⁺. *t_R* = 1,44 min (TFA). *t_R* = 1,78 min (NH₄OH).

Ejemplo 22: (3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

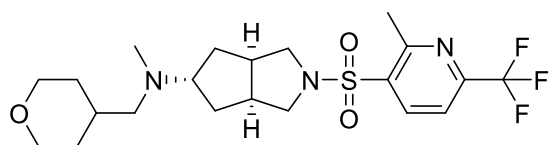


1. Síntesis de ((3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato de bencilo

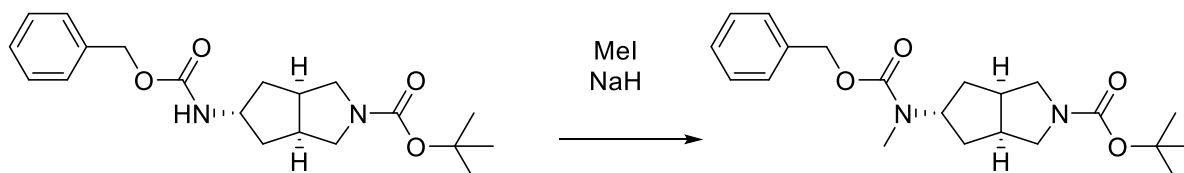


A una mezcla de (3aR,5s,6aS)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (22 mg, 0,07 mmol) (Ejemplo 20, etapa 2) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (7 μ L, 0,08 mmol) en DCM (2 mL) se añadió DIPEA (32 μ L, 0,2 mmol) con agitación. Después de 15 min, se añadió ácido acético (11 μ L, 0,2 mmol) con agitación. Después de 15 min más, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,3 mmol) con agitación. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters Sunfire Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) {H₂O} al 95 % // (B) {MeCN} al 5 % con TFA al 0,1 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 45% (A) / 55% (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3aR,5s,6aS)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1-H-pirazol-5-il)sulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (11 mg, 30 %) como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS m/z = 395,3 [M+H]⁺. t_R = 1,45 min (TFA). t_R = 1,74 min (NH₄OH).

Ejemplo 23: (3aR,5s,6aS)-N-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina



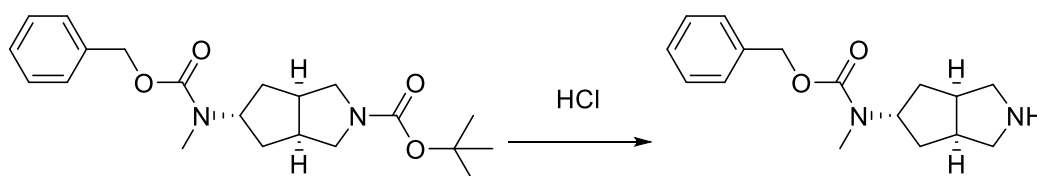
1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-5-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (3aR,5s, 6aS)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (123 mg, 0,3 mmol) (Ejemplo 13, etapa 1) en DMF (3 ml) se añadió NaH al 60 % (109 mg, 2,7 mmol). La suspensión se agitó durante 10 min y luego se añadió yodometano (53 μ L, 0,9 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a ta, luego se inactivó mediante la adición de

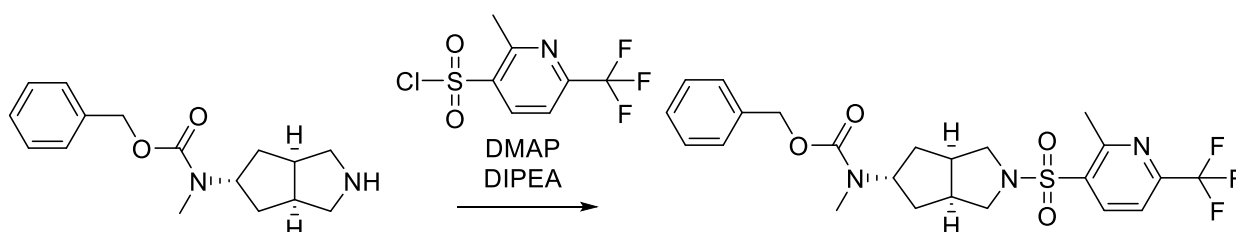
una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % 3:1 EtOAc/EtOH con 2 % NH₄OH en heptanos) para producir (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg, 85 %). LCMS *m/z* = 397,3 [M+Na]⁺.

2. Síntesis de metil((3a*R*,5*s*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato de bencilo



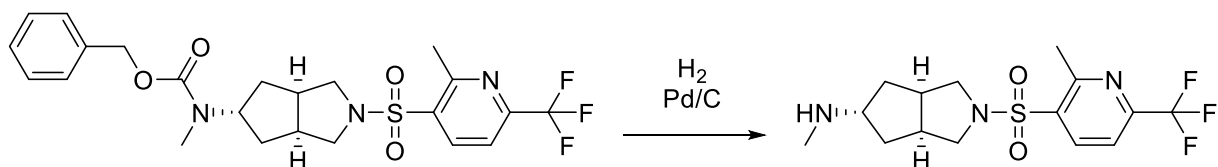
A una solución de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg, 0,3 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió HCl (728 µl, 2,9 mmol) como 4M en dioxano. La reacción se agitó durante de 2 h a ta. La reacción se evaporó hasta la sequedad para producir metil((3a*R*,5*s*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato de bencilo en bruto como sal de HCl. LCMS *m/z* = 275,2 [M+H]⁺.

3. Síntesis de metil((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato de bencilo



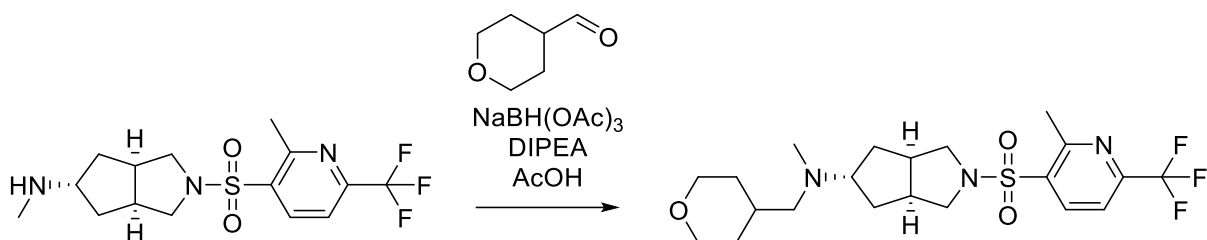
A una mezcla de metil((3a*R*,5*s*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato de bencilo como sal de HCl en DCM (2,5 mL) se añadió DIPEA (157 µL, 0,9 mmol) seguido de cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (101 mg, 0,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, luego la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos) para producir bencil metil ((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato (132 mg, 92%). LCMS *m/z* = 498,2 [M+H]⁺.

4. Síntesis de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina



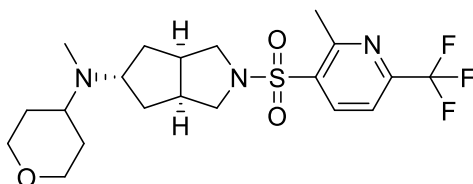
Se obtuvo (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina, 97 mg, cuantitativo, a partir de metil((3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)carbamato de bencilo, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, etapa 4. LCMS m/z = 364,2 $[M+H]^+$.

5. Síntesis de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

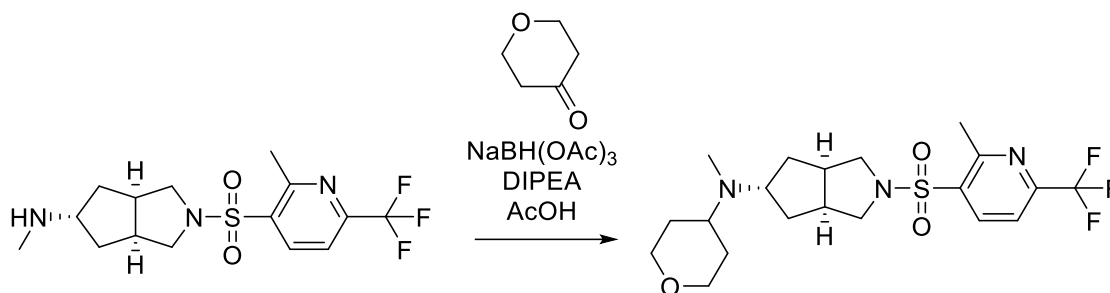


A una mezcla de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (24 mg, 0,07 mmol) y tetrahydro-2*H*-piran-4-carbaldehído (12 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (35 μ l, 0,2 mmol) con agitación. Después de 15 min, se añadió ácido acético (11 μ L, 0,2 mmol) con agitación. Después de 15 min más, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,3 mmol) con agitación. Después de 1 día de agitación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters Sunfire Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) $\{\text{H}_2\text{O}\}$ al 95 % // (B) $\{\text{MeCN}\}$ al 5 % con TFA al 0,1 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 40 % (A) / 60 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-metil-2-((2-metil-6(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (23 mg, 62 %) como aceite amarillo (sal de TFA). LCMS m/z = 462,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,57 min (TFA). t_R = 2,24 min (NH_4OH).

Ejemplo 24: (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pirano-4-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

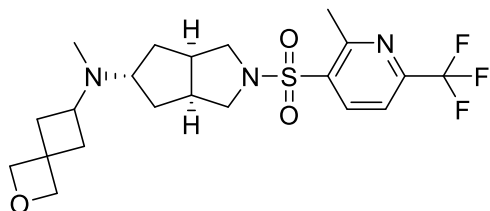


1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-N-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

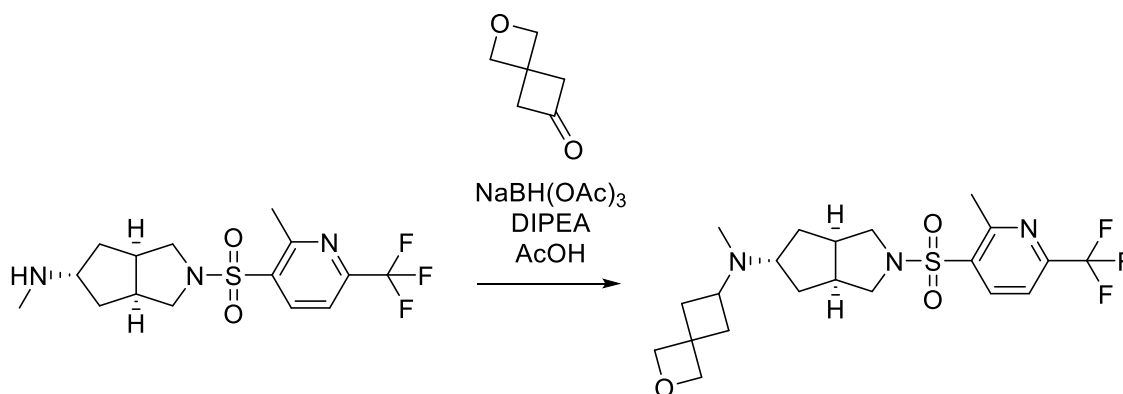


(3aR,5s,6aS)-N-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un aceite amarillo, como una sal de TFA (6 mg, 16 %) a partir de (3aR,5s,6aS)-N-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (Ejemplo 23, etapa 4), y tetrahidro-4H-piran-4-ona, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa 5. LCMS $m/z = 448,3$ $[M+H]^+$. $t_R=1,54$ min (TFA). $t_R=1,94$ min (NH_4OH).

Ejemplo 25: (3aR,5s,6aS)-N-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il) octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina



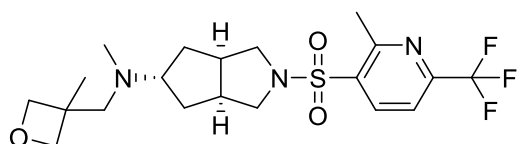
1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-N-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina



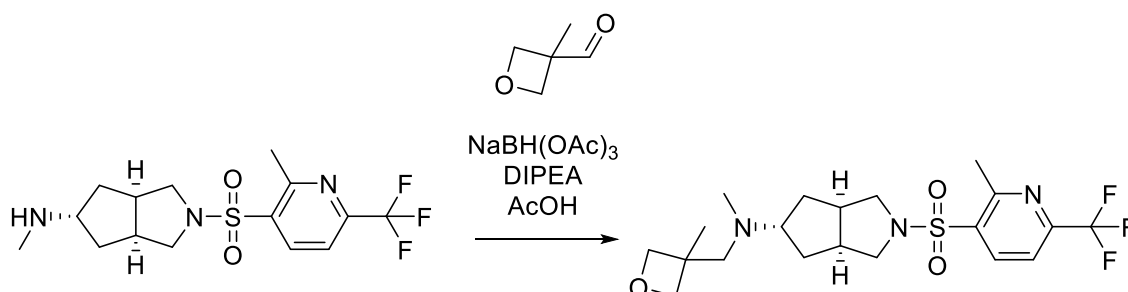
A una mezcla de (3aR,5s,6aS)-N-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (24 mg, 0,07 mmol) (Ejemplo 23, etapa 4) y 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona (12 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (35 μ l, 0,2 mmol) con

agitación. Después de 15 min, se añadió ácido acético (11 μ L, 0,2 mmol) con agitación. Después de 15 min más, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,3 mmol) con agitación. Después de 1 día de agitación a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD 30x100mm; Método: (A) $\{\text{H}_2\text{O}\}$ al 95 % // (B) $\{\text{MeCN}\}$ al 5 % con NH_4OH al 0,2 % (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal al 25 % (A) / 75 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min) para producir (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (13 mg, 41 %) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 460,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R = 1,52 min (TFA). t_R = 1,94 min (NH_4OH).

Ejemplo 26: (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

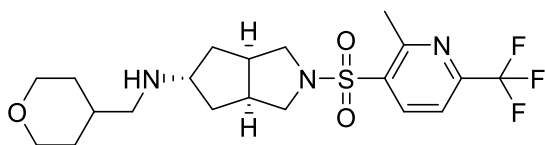


1. Síntesis de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

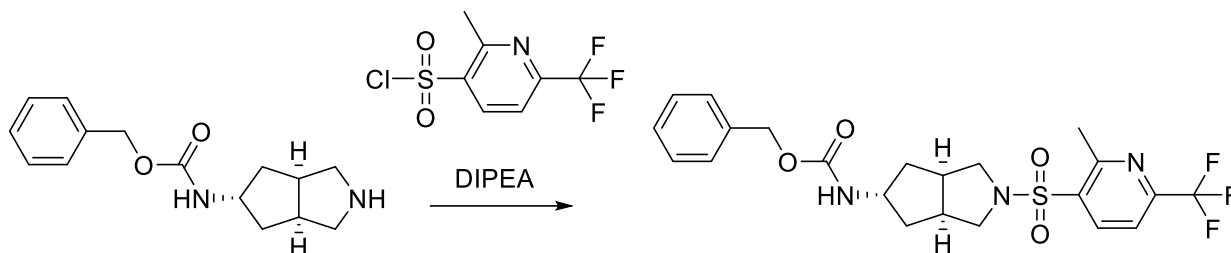


(3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-Metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina se obtuvo como un sólido blanco (15 mg, 51 %) a partir de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-*N*-metil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina (Ejemplo 23, etapa 4) y 3-metiloxetano-3-carbaldeído, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25, excepto el gradiente de HPLC utilizado que fue Método: (A) 90 % $\{\text{H}_2\text{O}\}$ // (B) 10 % $\{\text{MeCN}\}$ con 0,2 % de NH_4OH (las condiciones iniciales se mantienen durante 0,5 min) y luego un gradiente lineal hasta el 20 % (A)/80 % (B) durante 7,5 min (velocidad de flujo: 50 ml/min). LCMS m/z = 448,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R = 1,50 min (TFA). t_R = 2,14 min (NH_4OH).

Ejemplo 27: (3a*R*,5*s*,6a*S*)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-pirano-4-il)metil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-amina

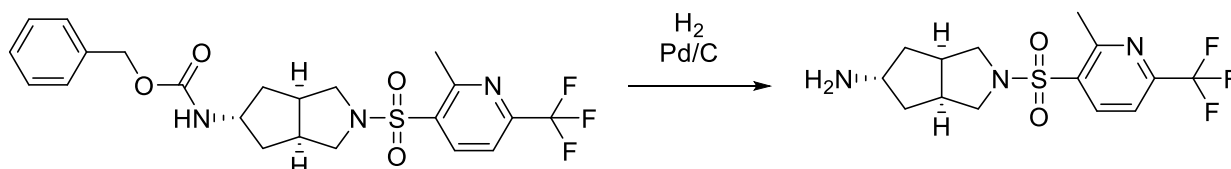


1. Síntesis de ((3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo



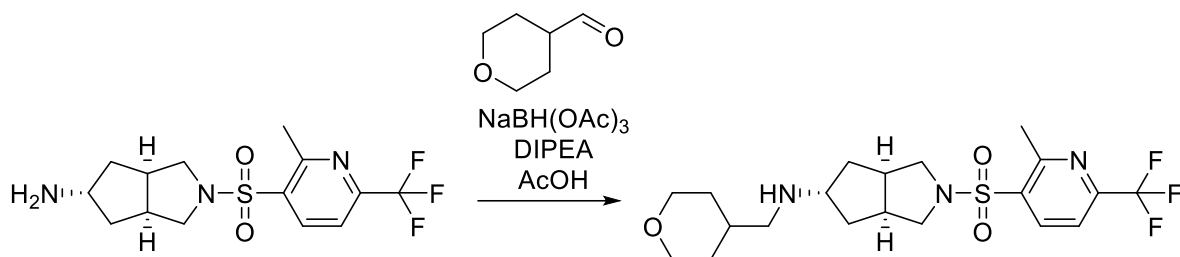
Se obtuvo ((3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo (235 mg, 77 %) a partir de ((3aR,5s,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo (Ejemplo 13, etapa 2) como sal de HCl y cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-sulfonilo, siguiendo el método descrito en el Ejemplo 23, etapa 3. LCMS m/z = 484,1 $[M+H]^+$.

2. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina



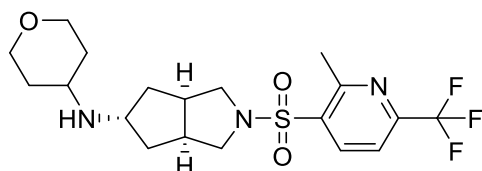
A una mezcla de ((3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)carbamato de bencilo (235 mg, 0,5 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (52 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H_2 (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H_2 durante 1 día. La reacción se filtró a través de Celite®. A la solución se añadió paladio sobre carbono al 10 % (52 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con H_2 (tres veces), luego se hidrogenó a presión de globo de H_2 durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite®, que luego se lavó con EtOAc. Los disolventes se evaporaron para producir (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (149 mg, 88%). LCMS m/z = 350,1 $[M+H]^+$.

3. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

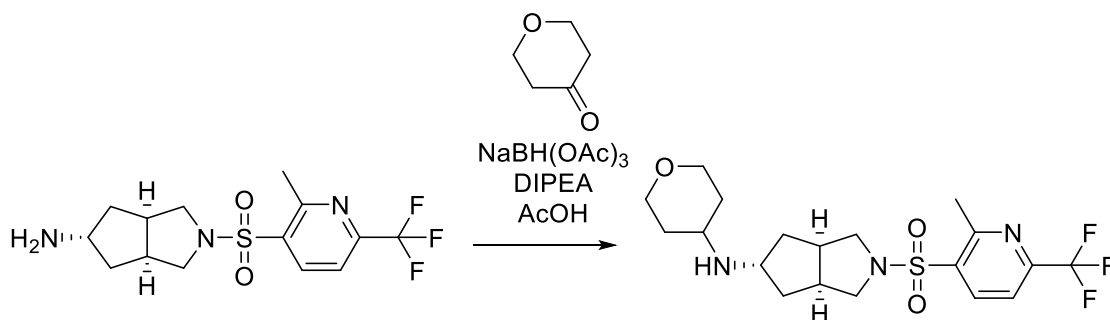


(3aR,5s,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un sólido blanquecino (10 mg, 58 %) a partir de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-il)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina y tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25. LCMS m/z = 448,1 $[M+H]^+$. t_R = 1,70 min (TFA). t_R = 2,21 min (NH₄OH).

Ejemplo 28: (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(tetrahidro-2H-pirano-4--il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

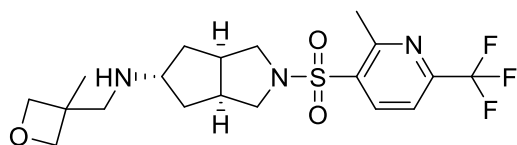


1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

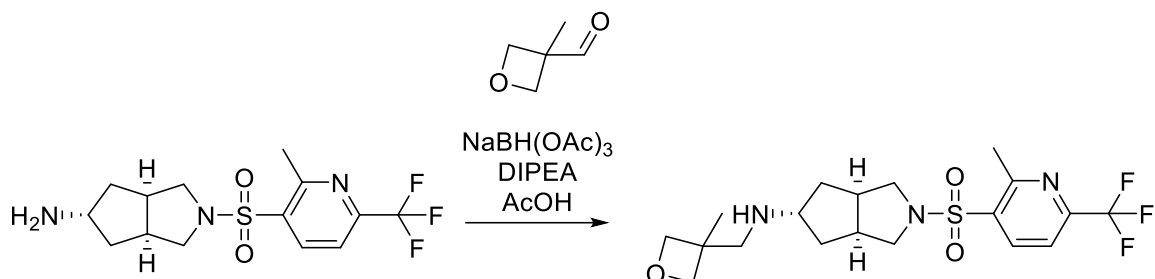


(3aR,5s,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un sólido blanco (11 mg, 67 %) a partir de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il) sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (Ejemplo 27, etapa 2) y tetrahidro-4H-piran-4-ona, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25, excepto que el gradiente de HPLC utilizado fue del 95 % {H₂O}/ 5 % {MeCN} con 0,2 % de NH₄OH a 30 % de {H₂O}/ 70 % {MeCN} con 0,2 % de NH₄OH. LCMS m/z = 434,1 $[M+H]^+$. t_R = 1,66 min (TFA). t_R = 2,04 min (NH₄OH).

Ejemplo 29: (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((3-metiloxetan-3-il)metilo)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

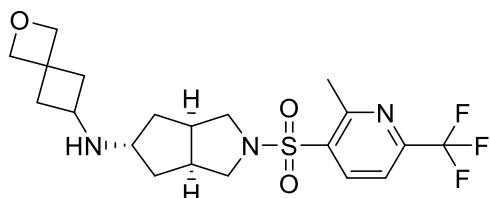


1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

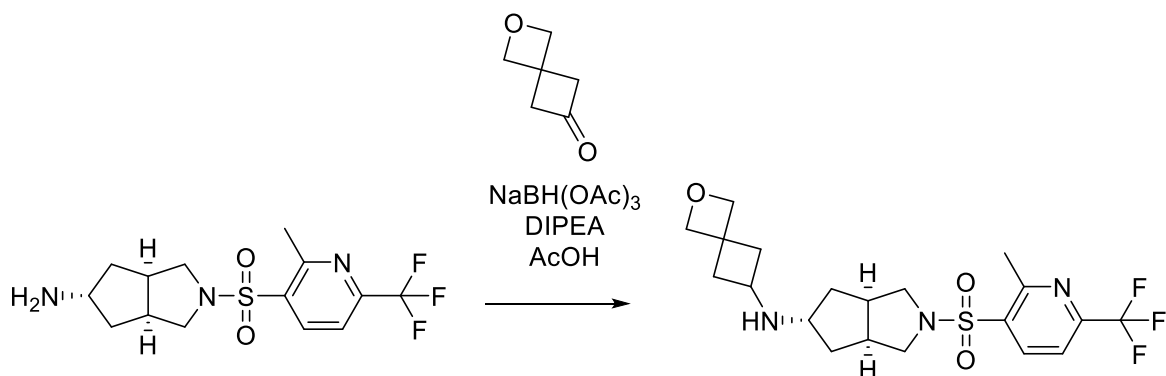


(3aR,5s,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un sólido blanco (18 mg, 48 %) a partir de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il) sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (Ejemplo 27, etapa 2) y 3-metiloxetano-3-carbaldehído siguiendo el método descrito en el Ejemplo 25. LCMS $m/z = 434,3$ $[M+H]^+$. $t_R = 1,50$ min (TFA). $t_R = 1,93$ min (NH_4OH).

Ejemplo 30: (3aR,5s,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

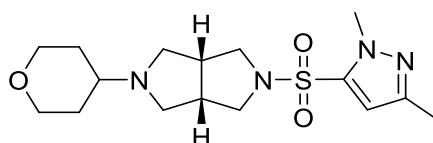


1. Síntesis de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina

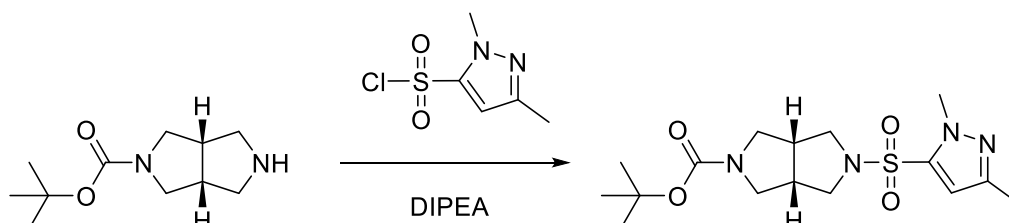


(3aR,5s,6aS)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina se obtuvo como un sólido amarillo (23 mg, 61 %) a partir de (3aR,5s,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il) sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-amina (Ejemplo 27, etapa 2) y 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25, excepto que el gradiente de HPLC utilizado fue del 95 % {H₂O}/ 5 % {MeCN} con 0,2 % de NH₄OH a 30 % de {H₂O}/ 70 % {MeCN} con 0,2 % de NH₄OH. LCMS m/z = 446,3 [M+H]⁺. t_R = 1,49 min (TFA). t_R = 1,78 min (NH₄OH).

Ejemplo 31: (3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c] pirrol

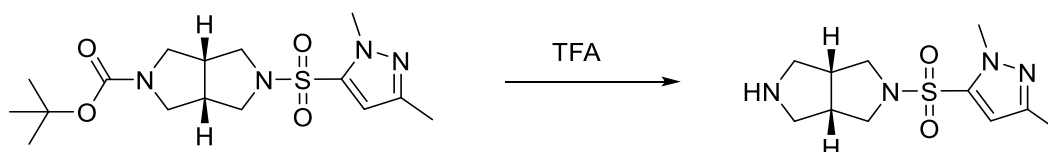


1. Síntesis de (3aR,6aS)-5-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (156 mg, 0,73 mmol) y cloruro de 2,5-dimetilpirazol-3-sulfonilo (136 mg, 0,70 mmol) en DCM (4 mL) se añadió DIPEA (0,24 µl, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-100 % en heptano) para producir (3aR,6aS)-5-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (225 mg, 87 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 393,2 [M+Na]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 6,64—6,56 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,61-3,41 (m, 4H), 3,18 (br dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

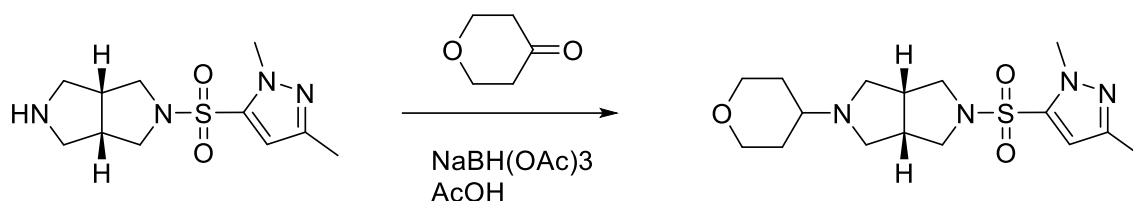
2. Síntesis de (3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



A un vial de reacción que contiene (3aR,6aS)-5-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (215 mg, 0,58 mmol) en

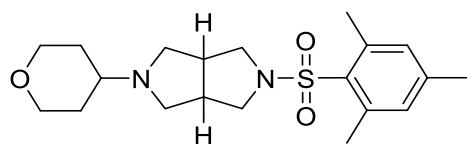
1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (3 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (89 μ l, 1,16 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida y se coevaporó con MeCN (x3) para producir (3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)octahidropirrol [3,4-c]pirrol, (sal de TFA) como un sólido blanco (296 mg, 100 %). LCMS m/z = 271,1 [M+H]⁺.

3. Síntesis de (3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



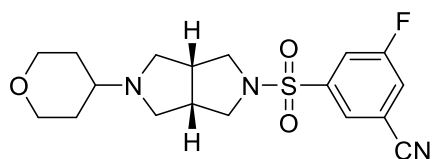
A una mezcla de tetrahydro-4H-piran-4-ona (14 mg, 0,14 mmol) y (3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)octahidropirrol[3,4-c]pirrol, como sal de TFA (47 mg, 0,093 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (48 μ l, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió ácido acético (16 μ l, 0,28 mmol) y la solución se agitó durante otros 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (78 mg, 0,37 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado, se diluyó con DCM y se agitó durante 5 min. Se eliminó la capa acuosa, se lavó la fase orgánica con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH 3/1) para producir (3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (21 mg, 64 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 355,2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 6,59 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,40 (td, J = 11,8, 2,3 Hz, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 9,5, 7,5 Hz, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 6H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 32: 2-(Mesitilsulfonyl)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

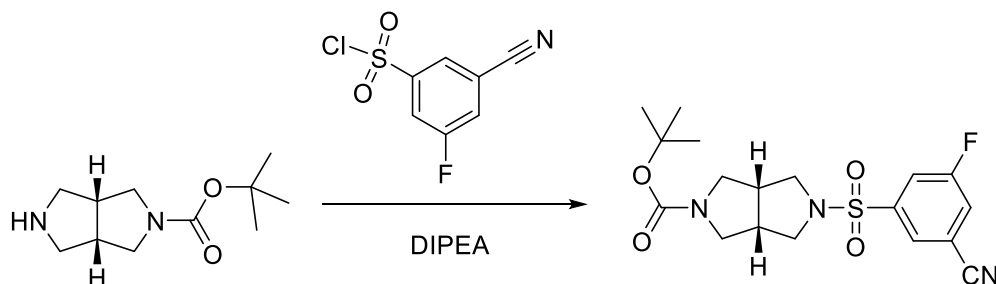


Se obtuvo 2-(mesitilsulfonyl)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (20 mg, 37 %) a partir de hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo, cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonyl y tetrahydro-4H-piran-4-ona, siguiendo una secuencia de reacción similar a las descritas en el Ejemplo 31, etapas 1-3. LCMS m/z = 379,2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 7,04 – 6,90 (m, 2H), 3,92-3,74 (m, 2H), 3,29 (td, J = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 4H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,39 (qd, J = 12,0, 4,5 Hz, 2H).

Ejemplo 33: 3-Fluoro-5-(((3aR,6aS)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)benzonitrilo

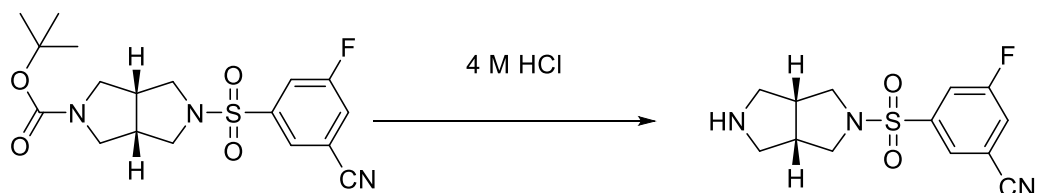


1. Síntesis de (3aR,6aS)-5-((3-ciano-5-fluorofenil)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A un vial que contiene (3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de *terc*-butilo (431 mg, 2,0 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió gota a gota DIPEA (1,3 mL, 7,5 mmol) a $< 5^{\circ}\text{C}$. Después de 5 min, se añadió cuidadosamente a la solución fría cloruro de 3-ciano-5-fluorobencenosulfonilo (540 mg, 2,5 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se calentó a 23°C y se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de solución acuosa de hidróxido de sodio 1M. La mezcla se agitó a 23°C durante 20 min, luego la mezcla bifásica se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y concentración a presión reducida, el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó con (EtOAc al 10-75 % en heptano) para producir (3aR,6aS)-5-((3-ciano-5-fluorofenil)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (740 mg, 92 %) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,32-8,28 (m, 1H), 8,16 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 3H), 3,16-2,68 (m, 7H), 1,35 (s, 9H).

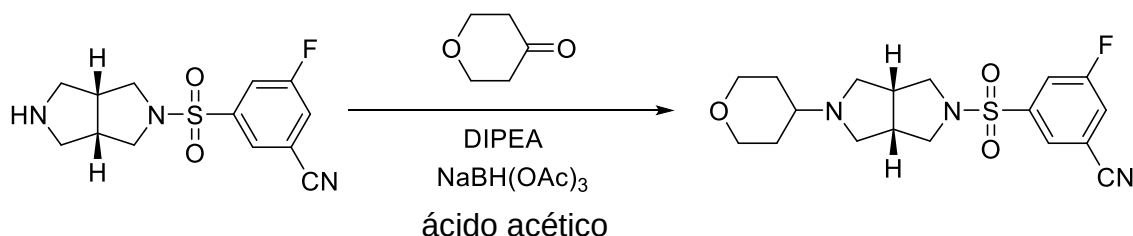
2. Síntesis de 3-fluoro-5-(((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)benzonitrilo



A un vial que contiene (3aR,6aS)-5-((3-ciano-5-fluorofenil)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (292 mg, 0,7 mmol) en MeOH anhidro (4 ml) se añadió gota a gota HCl 4M en dioxano (0,55 ml) a 23°C . Una vez completada la adición, la reacción se agitó a 23°C durante 21 h. La mezcla se filtró para producir 3-fluoro-5-(((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-

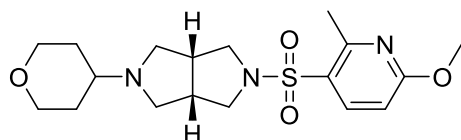
2(1*H*)-il)sulfonil)benzonitrilo (sal de HCl) (180 mg) como un sólido blanco, que se usó sin purificación. LCMS m/z = 296,1 $[M+H]^+$.

3. *Síntesis de 3-fluoro-5-(((3*aR*,6*aS*)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)sulfonil)benzonitrilo*

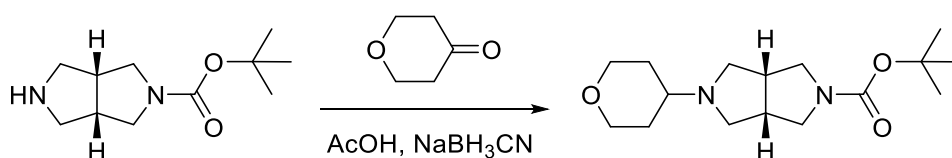


Un vial que contiene 3-fluoro-5-(((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)sulfonil)benzonitrilo (102 mg, 0,3 mmol) como sal de HCl en MeOH anhidro (3 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo, luego se añadió DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol). Después de 20 min, se añadieron tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (0,06 ml, 0,65 mmol) y ácido acético (0,1 ml, 1,7 mmol) a la mezcla enfriada. Después de 15 min, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (326 mg, 1,5 mmol) a la solución enfriada y la reacción se agitó a <5 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min y luego se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó con (40-100 % 3:1 EtOAc/EtOH en heptano) para producir 3-fluoro-5-(((3*aR*,6*aS*)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)sulfonil)benzonitrilo como un sólido blanco (62 mg, 50 %). LCMS m/z = 380,2 $[M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ (ppm) 7,91 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,63 (ddd, *J* = 1,5, 2,5, 7,8 Hz, 1H), 3,85 (br t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,42--2,39 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 34: (3*aR*,6*aS*)-2-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol

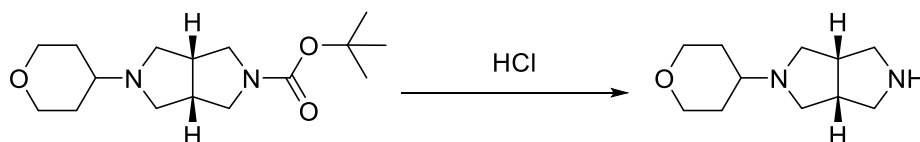


1. *Síntesis de (3*aR*,6*aS*)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo*



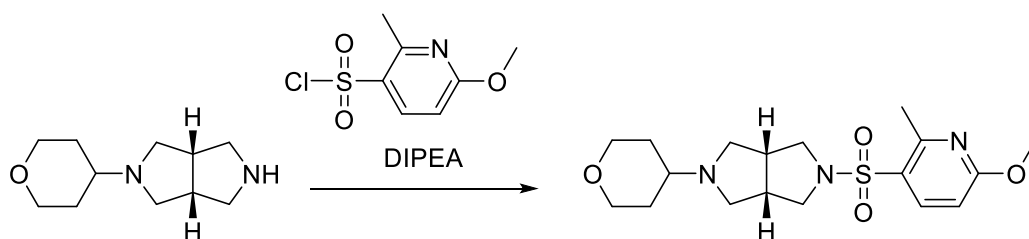
A una solución de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (637 mg, 6,4 mmol) y (3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (900 mg, 4,2 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió ácido acético (0,1 ml) y cianoborohidruro de sodio (1,1 g, 17,0 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se calentó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución ac. de NaHCO₃ (hasta pH = 8), diluido con agua (150 mL) y extraído con DCM (3 x 90 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para producir el residuo, que se purificó por cromatografía en columna (0% a 10% MeOH en DCM) para producir (3*aR*, 6*aS*)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 88 %) como un sólido amarillo claro. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,09-3,94 (m, 2H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 3,11-2,81 (m, 3H), 2,50-2,28 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

2. Síntesis de (3*aR*,6*aS*)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol



Una solución de (3*aR*,6*aS*)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,7 mmol) en HCl 1N/MeOH (30 ml) se agitó a 19 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir (3*aR*,6*aS*)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol (450 mg, como sal de HCl) como un sólido marrón que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm): 4,10-3,93 (m, 3H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,49-3,34 (m, 7H), 2,08 (br d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 1,84-1,68 (m, 1H).

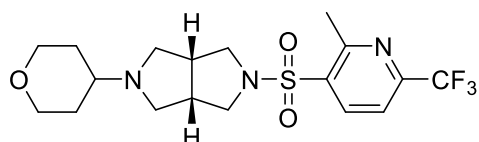
3. Síntesis de (3*aR*,6*aS*)-2-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol



A una solución de (3*aR*,6*aS*)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol (90 mg, 0,4 mmol) como sal de HCl y se añadió cloruro de 6-metoxi-2-metil-piridin-3-sulfonilo (86 mg, 0,4 mmol) en DCM (2 ml) DIPEA (270 µl, 1,6 mmol) a 20 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM del 0 % al 10 %). El producto se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm 10µm; Condición: (A) agua (NH₄HCO₃)-(B) MeCN; Inicio B: 25; Final B: 55; Tiempo de gradiente (min): 8; Velocidad de flujo (ml/min): 30) para producir ((3*aR*,6*aS*)-2-((6-metoxi-

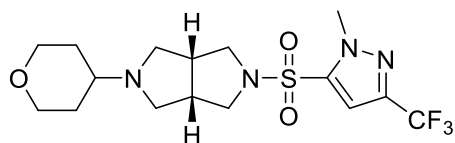
2-metilpiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol (61 mg, 41 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 382,1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm): 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 3H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H).

Ejemplo 35: (3*aR*,6*aS*)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol



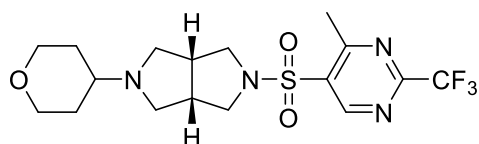
(3*aR*,6*aS*)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol se obtuvo como un sólido blanco (72 mg, 44 %) a partir de cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo y (3*aR*,6*aS*)-2-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el gradiente de HPLC utilizado fue (A) agua (NH_4HCO_3)-(B) MeCN; Comienzo B: 31; Final B: 61; Tiempo de gradiente (min): 8; Velocidad de flujo (ml/min): 30). LCMS m/z : 420,0 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm): 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 4H), 3,23-3,09 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 3H), 2,90-2,75 (m, 4H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,61-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 36: (3*aR*,6*aS*)-2-((1-Metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol



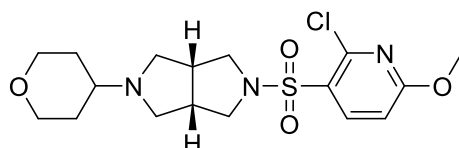
Se obtuvo (3*aR*,6*aS*)-2-((1-Metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol como un sólido blanco (32 mg, 20 %) a partir de cloruro de 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-sulfonilo y (3*aR*,6*aS*)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el material en bruto se purificó por prep-HPLC (Columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; Condición: (A) agua (NH_3H_2O)-(B) MeCN; Comienzo B: 32; Final B: 62; Tiempo de gradiente (min): 8; Velocidad de flujo (ml/min); 30) (dos veces). LCMS m/z = 409,1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,00 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,02-2,73 (m, 4H), 2,51-2,24 (m, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 37: (3aR,6aS)-2-((4-Metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



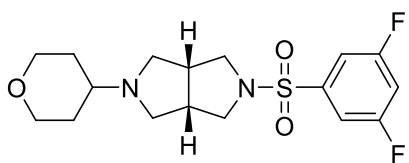
Se obtuvo (3aR,6aS)-2-((4-Metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como un sólido blanco, 6 mg, 4 % a partir de cloruro de 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-5-sulfonilo y (3aR,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5µm, Condición: (A) agua (NH₄HCO₃)-(B) MeCN, 30 %~60 %; Velocidad de flujo (ml/min): 25). LCMS m/z = 421,1 [M+H]⁺, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,24 (s, 1H), 3,96 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,20 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,45 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,73 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,51 (br s, 2H).

Ejemplo 38: (3aR,6aS)-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



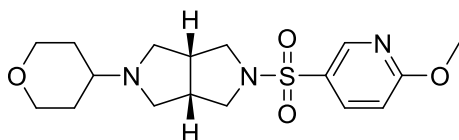
Se obtuvo (3aR,6aS)-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como un sólido blanco, a partir de cloruro de 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-sulfonil y (3aR,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5µm, Condición: (A) agua (NH₄HCO₃)-(B) MeCN, Comienzo B: 24 %; Final B: 54 %, Velocidad de flujo (ml/min): 25). LCMS m/z = 402,1 [M+H]⁺, ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (br dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 2H), 3,45-3,32 (m, 4H), 3,22 (dd, J = 8,0, 12,0 Hz, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,36-2,12 (m, 3H), 1,82 (br dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H).

Ejemplo 39: (3aR,6aS)-2-((3,5-Difluorofenil)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



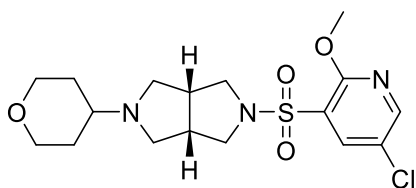
Se obtuvo (3aR,6aS)-2-((3,5-difluorofenil)sulfonyl)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como un sólido blanco (65 mg, 34 %) a partir de cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonyl y (3aR,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Boston Prime C18 150*30mm*5µm, Condición: (A) agua (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-(B) MeCN, Velocidad de flujo (ml/min): 25). LCMS m/z = 373,1 [M+H]⁺, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,37-7,32 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 4H), 2,88-2,78 (m, 4H), 2,29-2,19 (m, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H).

Ejemplo 40: (3aR,6aS)-2-((6-Metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



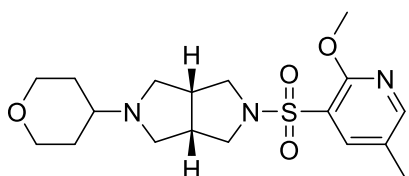
Se obtuvo (3aR,6aS)-2-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como un sólido blanco 22 mg, al 17 % a partir de cloruro de 6-metoxipiridin-3-sulfonyl y (3aR,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Welch Xtimate C18 150*25mm*5µm, Condición: agua (NH₄HCO₃)-MeCN, Velocidad de flujo (ml/min): 25). LCMS m/z = 368,1 [M+H]⁺, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 3,03 (m, 3H), 2,83-2,82 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H).

Ejemplo 41: (3aR,6aS)-2-((5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)sulfonyl)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



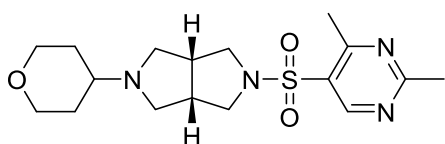
Se obtuvo (3aR,6aS)-2-((5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como un sólido blanco (50 mg, al 27 %) a partir de cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonil y (3aR,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Welch Xtimate C18 150*25mm*5µm, Condición: agua (NH₄HCO₃)-MeCN, Velocidad de flujo (ml/min): 25). LCMS m/z = 402,1 [M+H]⁺, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,26 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 4H), 2,32-2,31 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 42: (3aR,6aS)-2-((2-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



Se obtuvo (3aR,6aS)-2-((2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como un sólido blanco (61 mg, al 35 %) a partir de cloruro de 2-metoxi-5-metil-piridin-3-sulfonil y (3aR,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Welch Xtimate C18 150*25mm*5µm, Condición: agua (NH₄HCO₃)-MeCN, Velocidad de flujo (ml/min): 25). LCMS m/z = 382,1 [M+H]⁺, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,12-8,11 (m, 1H), 8,00-7,99 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 3H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 2H).

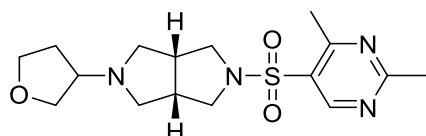
Ejemplo 43: (3aR,6aS)-2-((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



Se obtuvo (3aR,6aS)-2-((2,4 dimetilpirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como un sólido blanco, (55 mg, 41 %) a partir de cloruro de 2,4-dimetilpirimidina-5-sulfonilo y (3aR,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como sal de HCl (Ejemplo 34, etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, etapa 3, excepto que el material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Columna: Welch

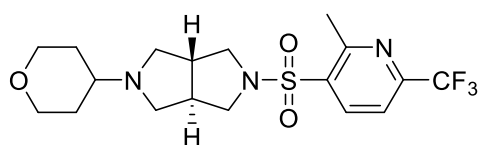
Xtimate C18 150*25mm*5µm, Condición: (A) agua (NH₄HCO₃)-(B) MeCN; Comienzo B:15; Final B:45; Velocidad de flujo (ml/min): 25). LCMS m/z = 367,1 [M+H]⁺, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,98 (s, 1H), 3,95 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,34 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,73 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H).

Ejemplo 44: (3aR,6aS)-2-((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydrofuran-3-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

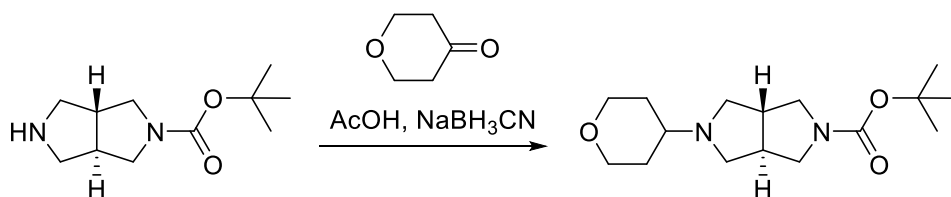


Se obtuvo (3aR,6aS)-2-((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydrofuran-3-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol como un sólido blanco (58 mg, 18 %) a partir de(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de 2,4-dimetilpirimidina-5-sulfonilo en la etapa 1 y tetrahydrofuran-3-ona en la etapa 3, siguiendo una secuencia de reacción similar a la descrita en el Ejemplo 31. El material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10µm; Condición: (A) agua (NH₄HCO₃)-(B) MeCN; Comienzo B: 10; Final B: 40; Velocidad de flujo (ml/min): 50). LCMS m/z = 353,1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,98 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H).

Ejemplo 45: (3aR,6aR)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



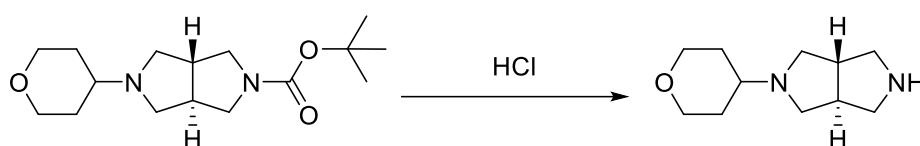
1. Síntesis de (3aR,6aR)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de tetrahydro-4H-piran-4-ona (177 mg, 1,8 mmol) y (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 1,2 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió ácido acético

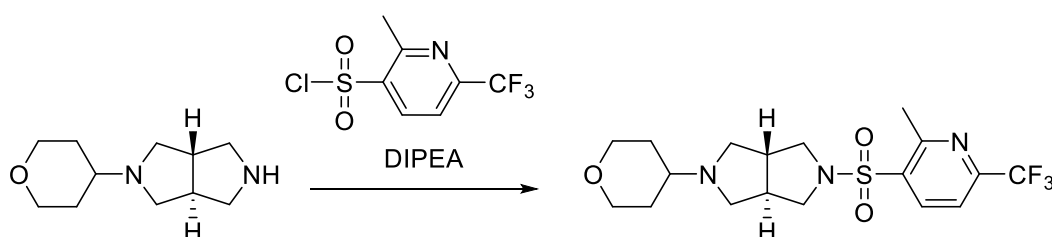
(0,1 ml) y cianoborohidruro de sodio (296 mg, 4,7 mmol) a 16 °C y la reacción se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (hasta pH = 8), diluido con agua (150 mL) y extraído con DCM (90 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con Combiflash® (MeOH en DCM del 0 % al 10 %) para producir (3aR,6aR)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 86 %) como un aceite de color amarillo pálido. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,97-3,95 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,45-3,44 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 3H), 1,91-1,90 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

2. Síntesis de (3aS,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



Una solución de (3aR,6aR)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,337 mmol) en HCl/MeOH (30 ml) se agitó a 19 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para producir (3aS,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (80 mg, en bruto, como la sal de HCl) como un sólido marrón. ¹H-NMR: (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 4,17-3,99 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 2H), 2,89-2,57 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,93-1,68 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 1H)

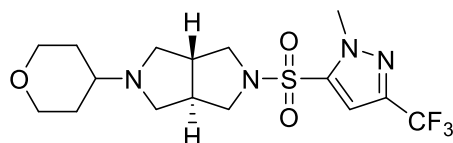
3. Síntesis de (3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



A una solución de (3aS,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (72 mg, 0,3 mmol, sal de HCl) y se añadió cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (80 mg, 0,3 mmol) en DCM (5 ml) DIPEA (159 mg, 1,2 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para producir el residuo, que se purificó mediante prep-HPLC (Columna: Waters xbridge 150*25 mm 10 µm; Condición: (A) agua (NH₄HCO₃)-(B) MeCN; Comienzo B: 31; Final B: 61; Tiempo de gradiente (min): 8; velocidad de flujo (ml/min): 30) para producir (3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (59 mg, 42 %) como sólido amarillo claro LCMS m/z = 420,0 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,65 (dd, J = 6,3, 8,6 Hz, 2H),

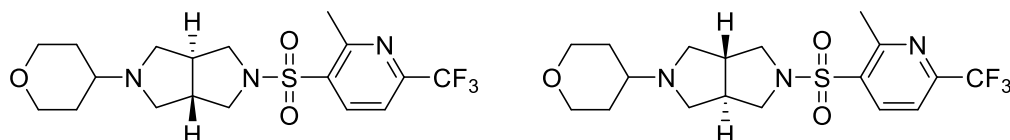
3,46-3,34 (m, 2H), 3,09 (dd, $J = 8,8, 10,8$ Hz, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,74 (tt, $J = 3,9, 11,1$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 9,3, 10,6$ Hz, 2H), 2,35-2,21 (m, 2H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,60-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 46: (3aR,6aR)-2-((1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



A una solución de (3aS,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (90 mg, 0,5 mmol, sal de HCl) (Ejemplo 45, etapa 3) y se añadió cloruro de 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-sulfonilo (114 mg, 0,5 mmol) en DCM (4 ml) DIPEA (178 mg, 1,4 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para producir el residuo, que se purificó por prep-HPLC (Columna: Phenomenex C18 150*25mm*10µm; Condición: (A) agua (NH₄HCO₃)-(B) MeCN; Comienzo B: 24; Final B: 54; Tiempo de gradiente (min): 8; Velocidad de flujo (ml/min): 30) y purificado adicionalmente por prep-HPLC (Columna: Phenomenex luna C18 150*25mm*10µm; Condición: (A) agua (FA)-(B) MeCN; Comienzo B: 9; Final B: 39; Tiempo de gradiente (min): 10; Velocidad de flujo (mL/min): 25) para producir (3aR, 6aR)-2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (43 mg, 20 %, sal de formiato) como un sólido blanquecino. LCMS $m/z = 409,1$ $[M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,47 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,49-3,36 (m, 4H), 3,29-3,17 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,51-2,35 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H).

Ejemplos 47 y 48: (3aS,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol y (3aR,6aR)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

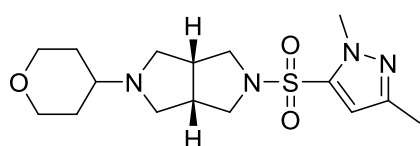


Rac-(3aR,6aR)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol se resolvió mediante purificación SFC quiral usando una (Columna: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um); Fase móvil: del 15 % al 15 % de Neu-ETOH; Velocidad de flujo (ml/min): 150; temperatura de la columna: 35°C) para producir: (3aS,6aS)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (150 mg, 33,4%, $R_f = 2,024$ min). LCMS $m/z = 420.1$ $[M+H-56]^+$. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.65 (t,

J=10.0 Hz, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H). La quiralidad compuesta se asignó arbitrariamente.

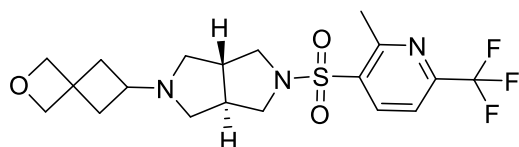
(3aR,6aR)-2-((2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (120 mg, 26.7%, R_f = 2.054 min). LCMS m/z = 420.1 $[M+H-56]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.67 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H). La quiralidad compuesta se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 49: Rac-(3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

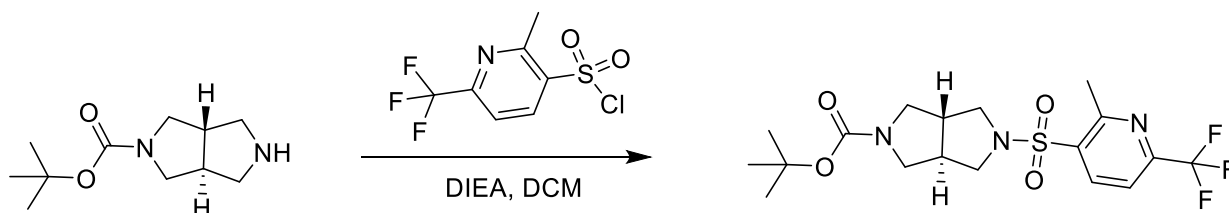


Se obtuvo Rac-(3aR,6aS)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (18 mg, rendimiento 63 %) como un sólido blanco, a partir de cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-sulfonilo y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato *terc*-butilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33 (etapa 1-3), excepto que el material en bruto se purificó mediante una columna de fase normal (4 g, EtOAc/EtOH 3/1 100 %). LCMS m/z = 355.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ (ppm) 6.50-6.67 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.40 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.93 (br dd, J = 9.5, 7.5 Hz, 2H), 2.82 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.18-2.35 (m, 6H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.40-1.57 (m, 2H).

Ejemplo 50: Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



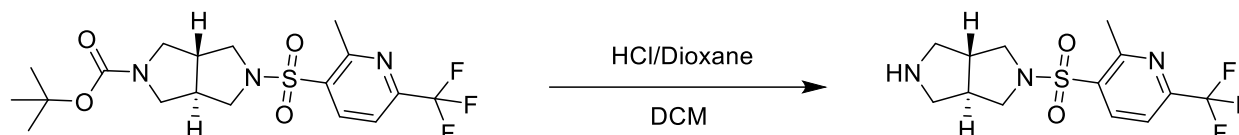
Síntesis de (3aR,6aR)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de rac-terc-butilo



A una solución de (3aR,6aR)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de rac-terc-butilo (300 mg, 1.41 mmol) y DIEA (547.93 mg, 4.24 mmol) en DCM (15 ml) se añadió cloruro de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (366.91 mg, 1.41 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó

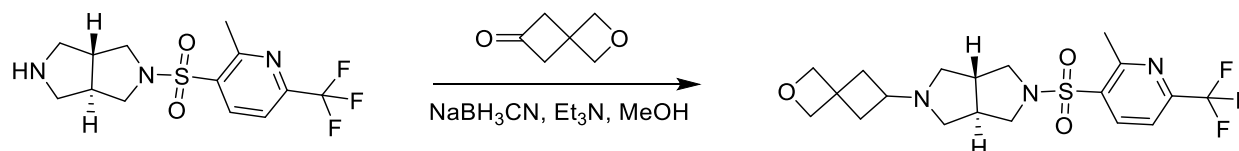
hasta 20 °C y se agitó durante 1 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante columna ultrarrápida (MeOH en DCM = 0 % ~ 6 %) para producir el compuesto deseado (300 mg, 48,7 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 380.0 $[M+H-56]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 3H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.11 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Síntesis de Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



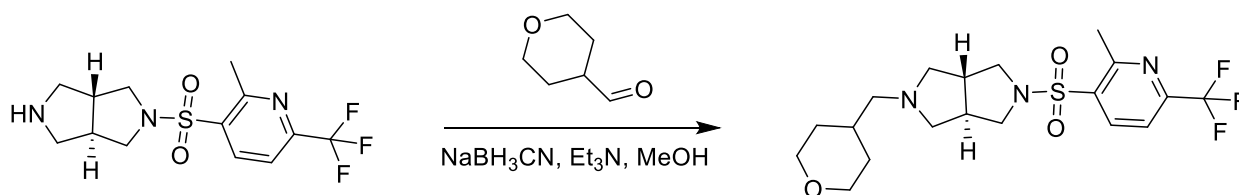
A una solución de (3aR,6aR)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (100 mg, 229.64 μmol) en DCM (3 ml) se añadió HCl/dioxano (1.5 ml), la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. La mezcla se concentró para producir el compuesto deseado (85 mg, en bruto, sal de HCl) como un sólido blanco. LCMS m/z = 336.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.68-2.42 (m, 2H).

Síntesis de Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



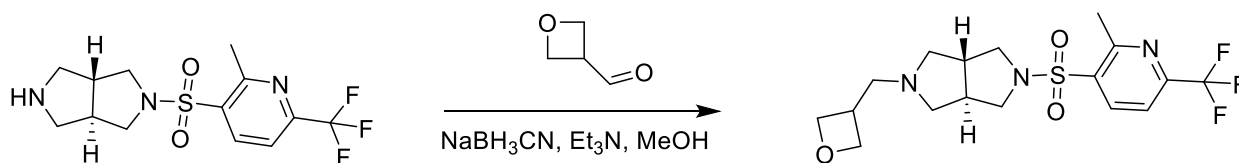
Se añadió 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ona (72.38 mg, 645.50 μmol) a una solución de Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (80 mg, 215.17 μmol , sal de HCl) y Et_3N (21.77 mg, 215.17 μmol) en MeOH (2 ml) (72.38 mg, 645.50 μmol) y la solución se ajustó a pH = 5~6 por adición de ácido acético a 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió el NaBH_3CN (67.61 mg, 1.08 mmol) a 25 °C, luego la mezcla se agitó durante 6 h. La mezcla se neutralizó con $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ a pH = 7, se filtró y se purificó por prep-HPLC (Columna: C18-1 150*30mm*5 μm ; Condiciones: agua ($\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN; Inicio B: 30; Fin B: 60; Velocidad de flujo: 25 ml/min) para producir el compuesto deseado (30 mg, 32.3 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 432.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.14 (br s, 1H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.87 (br s, 2H), 2.52-2.23 (m, 6H), 2.08 (br s, 2H).

Ejemplo 51: Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



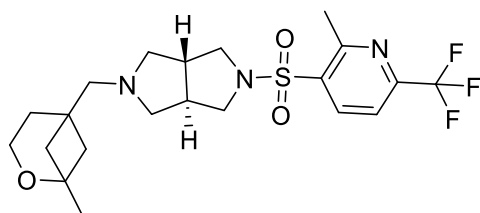
Se añadió tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (73.68 mg, 645.50 μmol) a una solución de Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonilo)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (80 mg, 215.17 μmol , sal de HCl) y Et₃N (21.77 mg, 215.17 μmol) en MeOH (2 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió NaBH₃CN (67.61 mg, 1.08 mmol) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla se neutralizó con NH₃.H₂O a pH = 7, se filtró y se purificó por prep-HPLC (Columna: C18-1 150*30mm*5 μm ; Condiciones: agua (NH₃.H₂O + NH₄HCO₃)-ACN; Comienzo B: 36; Final B: 66; Velocidad de flujo: 25 ml/min) para producir el compuesto deseado (30 mg, 32.1 %) como un sólido blanco. LCMS m/z = 434.1 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.88 (br s, 2H), 2.57 (br s, 4H), 2.34 (br s, 2H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.33-1.19 (m, 2H).

Ejemplo 52: Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(oxetan-3-ilmetil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

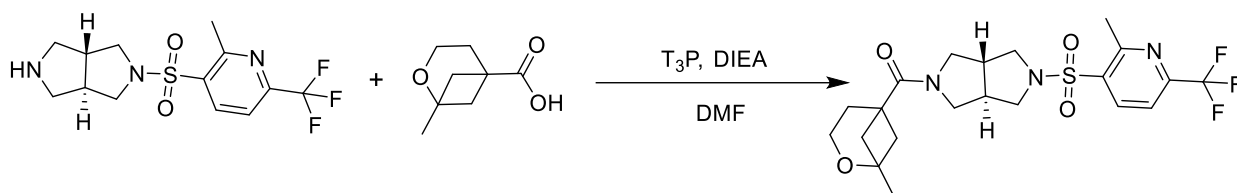


Se obtuvo rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-5-(oxetan-3-ilmetil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (20 mg, rendimiento 23 %) como un sólido blanco, de Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol y oxetano-3-carbaldehído, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 51**. LCMS m/z = 406.1 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.13-2.96 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H).

Ejemplo 53: Rac-(3aR,6aR)-2-((1-metil-2-oxabicyclo[3.1.1]heptán-5-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.



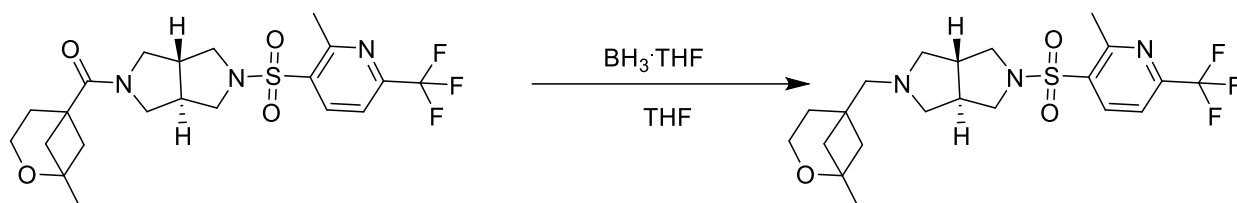
Síntesis de Rac-((3aR,6aR)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-metil-2-oxabicyclo[3.1.1]heptan-5-il)metanona



Se disolvió una mezcla de Rac-(3aR,6aR)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (150,00 mg, 447.30 μ mol) y T3P (426.97 mg, 670.95 μ mol, 399.41 μ l, 50 % de pureza) en DMF (2 mL) y DIPEA (289.05 mg, 2.24 mmol, 389.55 μ l) y se calentó a 80 °C durante 10^{min}. A la mezcla naranja anterior se le añadió una solución de ácido 1-metil-2-oxabicyclo[3.1.1]heptano-5-carboxílico (83.83 mg, 536.76 μ mol) en DMF (2 ml) y la reacción se agitó durante 1 h más a 80 °C, luego se enfrió a TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con solución sat. ac. NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

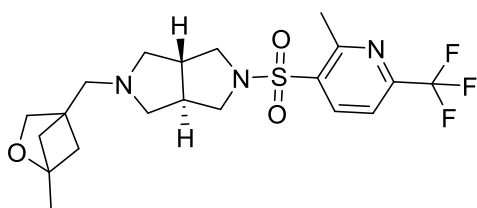
El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (12 g de SiO₂, 50-100 % de EtOH:EtOAc 1:3 en heptano) para proporcionar el compuesto deseado (152 mg, 72 %). LCMS m/z = 474.0 [M⁺H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (br d, 1H, J=8.2 Hz), 7.68 (br d, 1H, J=8.2 Hz), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.84 (br dd, 1H, J=6.9, 10.8 Hz), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 4H), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 6H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.25 (s, 3H).

Síntesis de Rac-(3aR,6aR)-2-((1-metil-2-oxabicyclo[3.1.1]heptán-5-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.

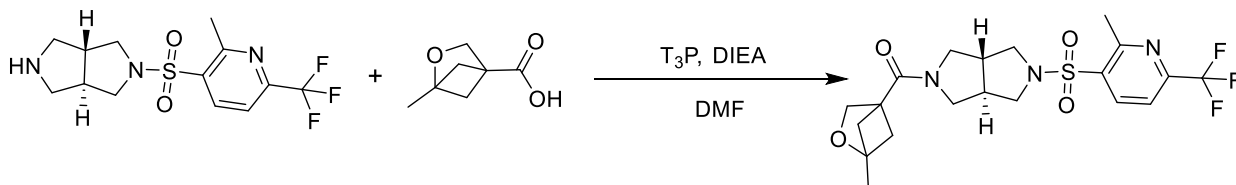


Se disolvió rac-[(3aS,6aS)-5-[[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(1-metil-2-oxabicyclo[3.1.1]heptan-5-il)metanona (135.28 mg, 285.70 μ mol) en THF (1 ml). Se añadió gota a gota borano 1 M en THF (1.14 ml, 1,14 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió a TA y se inactivó con la adición de 5 ml de MeOH. La reacción se volvió a calentar hasta 50 °C y se agitó durante la noche. Luego, la reacción se enfrió a TA y el solvente se eliminó *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (12 g de SiO₂, 50-100 % de EtOH:EtOAc 1:3 en heptano) para proporcionar el compuesto deseado (102 mg, 78 %). LCMS m/z = 474.0 [M⁺H]⁺. ¹H NMR (CHLOROFORM-d, 500 MHz): δ 8.29 (br d, 1H, J=7.9 Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.9 Hz), 3.98 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.5-3.6 (m, 2H), 2.99 (br t, 2H, J=9.5 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.79 (br s, 2H), 2.5-2.7 (m, 4H), 2.26 (br s, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.52 (br dd, 2H, J=7.8, 17.2 Hz), 1.15 (s, 3H).

Ejemplo 54: **Rac-(3aR,6aR)-3a-metil-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol.**

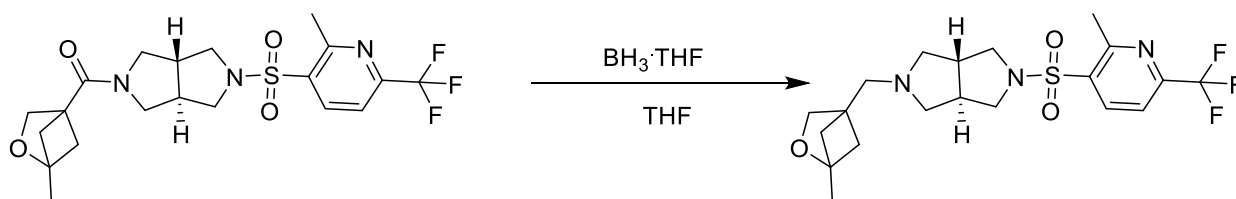


Síntesis de Rac-((3aR,6aR)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metanona



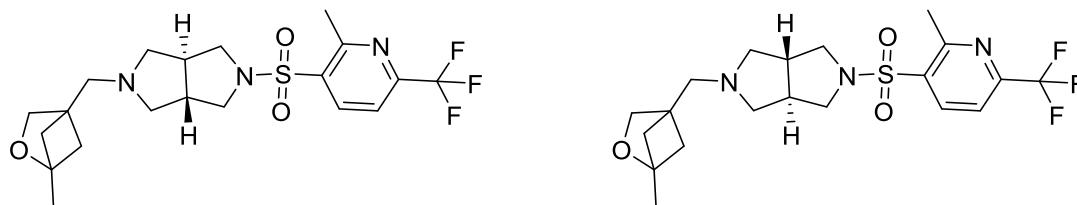
Se obtuvo rac-((3aR,6aR)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metanona a partir de Rac-((3aS,6aS)-5-[[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]sulfonil]-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol (150 mg, 447.30 umol) y ácido 1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico (76.30 mg, 536.76 umol) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 53, etapa 1**. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (12 g de SiO₂, 50-100 % de EtOH:EtOAc 1:3 en heptano) para proporcionar el material deseado (165 mg, 80 %). LCMS m/z = 460.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CHLOROFORM-d, 500 MHz): ¹H NMR ¹H NMR (CHLOROFORM-d, 500 MHz) δ 8.39 (br d, 1H, J=7.9 Hz), 7.68 (br d, 1H, J=7.9 Hz), 3.8-4.0 (m, 3H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.2-2.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.45 (s, 3H).

Síntesis de Rac-(3aR,6aR)-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



Se obtuvo Rac-(3aR,6aR)-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (74 mg, 76 %) a partir de Rac-((3aR,6aR)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metanona siguiendo un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 53 etapa 2**. LCMS m/z = 446.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CHLOROFORM-d, 500 MHz): δ 8.28 (br d, 1H, J=7.9 Hz), 7.58 (br d, 1H, J=8.2 Hz), 3.4-3.7 (m, 4H), 2.7-3.1 (m, 7H), 2.2-2.7 (m, 4H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.35 (s, 3H).

Ejemplos 55 y 56: (3aS,6aS)-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol y (3aR,6aR)-3a-metil-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

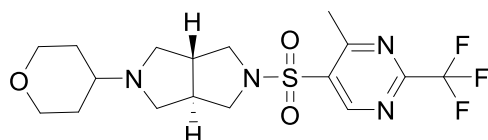


Se resolvió rac-(3aR,6aR)-3a-metil-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol mediante purificación quiral por SFC utilizando un CHIRALPAK OX-H 30x250mm, 5µm. Método: IPA al 20 % con DEA al 0,1 % en CO₂ (Velocidad de flujo: 100 ml/min, ABPR 120 bar, MBPR 60 psi, temperatura de la columna 40 °C) para obtener:

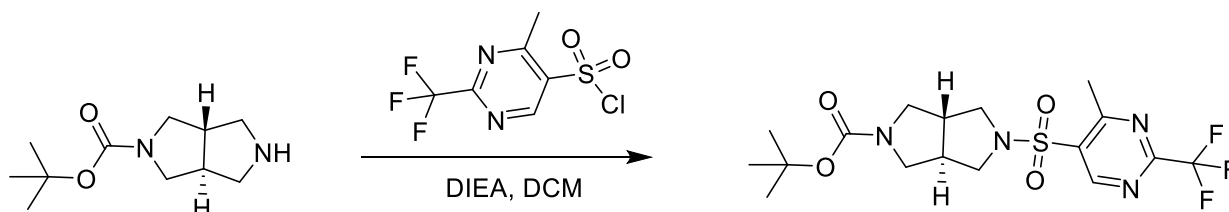
(3aS,6aS)-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (19,7 mg, 31,8 %, R_f = 2,33 min.). LCMS m/z = 446,2 [M+H]⁺. La quiralidad compuesta se asignó arbitrariamente.

(3aR,6aR)-3a-metil-2-((1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (20,2 mg, 32,6%, R_f = 2,52 min.). LCMS m/z = 446,2 [M+H]⁺. La quiralidad compuesta se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 57: Rac-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



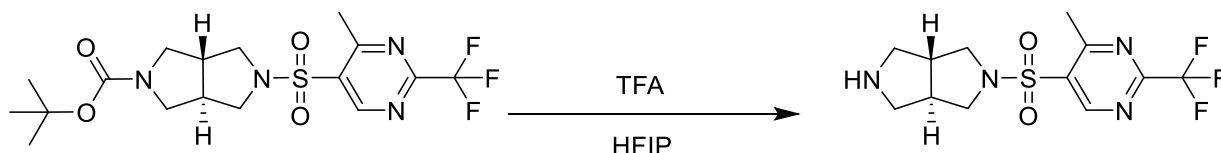
Síntesis de (3aR,6aR)-5-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de rac-terc-butilo



A una solución de cloruro de 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-5-sulfonilo (200 mg, 780.34 µmol, 0.5 sal de oxalato) y DIPEA (302.56 mg, 2.34 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió Rac-(3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (350 mg, 1.34 mmol) de terc-butilo a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para producir el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo en EtOAc del 0 % al 30 %) para producir

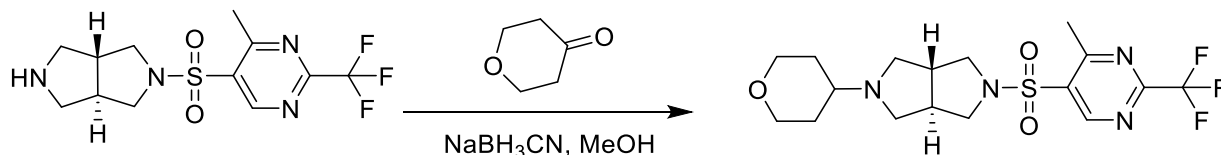
el compuesto deseado (190 mg, 55.79 %) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 381.0 $[M+H-t-Bu]^+$. ^1H NMR (CHLOROFORM- d , 500 MHz): δ ppm 9.18 (s, 1 H), 3.78-3.61 (m, 4 H), 3.20-3.13 (m, 2 H), 3.03 (br t, $J=10.4$ Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 2.37-2.23 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

Síntesis de *Rac*-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



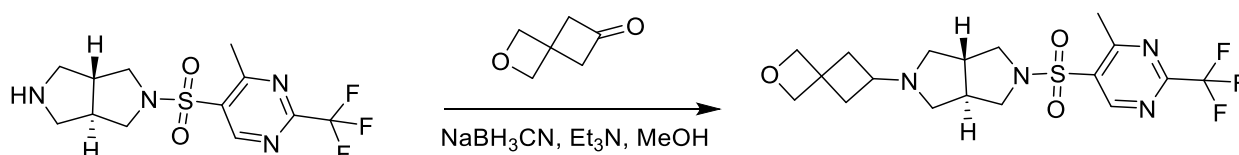
A una solución de (*3aR,6aR*)-5-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *Rac*-terc-butilo (180 mg, 412.42 μ mol) en HFIP (5 ml) se añadió TFA (141.08 mg, 1.24 mmol, 94.75 μ l) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para producir el compuesto deseado (180 mg, sal TFA bruta) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 337.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CHLOROFORMO- d , 500 MHz): δ ppm 10.04-9.95 (m, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 3.85-3.78 (m, 2 H), 3.65-3.54 (m, 2 H), 3.33-3.20 (m, 2 H), 3.13-3.03 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.64-2.57 (m, 2 H).

Síntesis de *Rac*-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



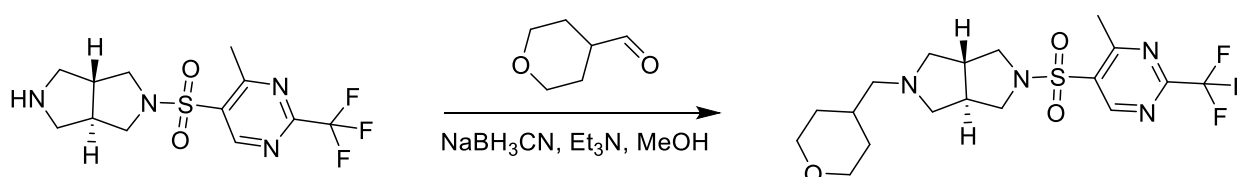
Se obtuvo *Rac*-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (28 mg, rendimiento 48 %) como un sólido blanco, a partir de *Rac*-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol y tetrahydro-4H-piran-4-ona, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 51**. LCMS m/z = 421.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.17 (s, 1H), 3.99 (br d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H).

Ejemplo 58: *Rac*-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



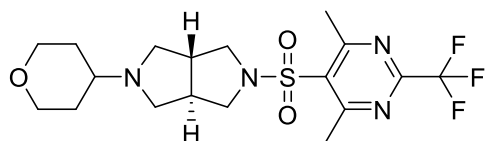
Se obtuvo **Rac-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol** (21,6 mg, rendimiento 36. 7%) como sólido blanco, a partir de **Rac-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol** y 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona, siguiendo un procedimiento similar descrito en el **Ejemplo 51**. LCMS $m/z = 433.1$ $[M+H]^+$. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9.18 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.56-2.25 (m, 6H), 2.21-1.98 (m, 2H).

Ejemplo 59: Rac-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

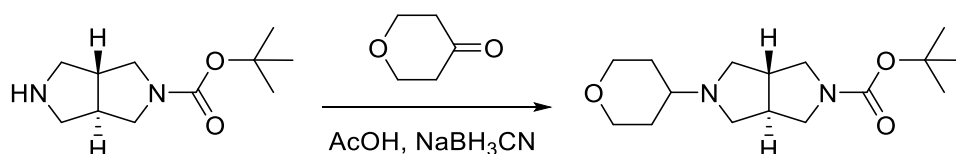


Se obtuvo **(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol** (22 mg, rendimiento 37.5%) como sólido blanco, a partir de **Rac-(3aR,6aR)-2-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol** y tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído, siguiendo un procedimiento similar descrito en el **Ejemplo 51**. LCMS $m/z = 435.1$ $[M+H]^+$. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9.16 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.36 (td, $J = 12.0$ Hz, 1.6Hz, 2H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.69-2.51 (m, 4H), 2.28-2.43 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.31-1.20 (m, 2H).

Ejemplo 60: (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3, 4-c]pirrol



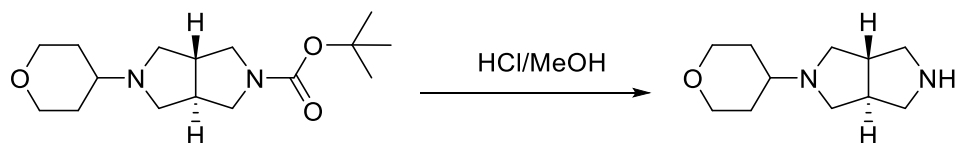
Síntesis de (3aR,6aR)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Se obtuvo **(3aR,6aR)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo** (300 mg, rendimiento del 86.0 %) a partir de **(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo** y tetrahydro-4H-piran-4-ona, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo 34, etapa 1**. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.97-3.95 (m, 2H), 3.88-3.85 (m,

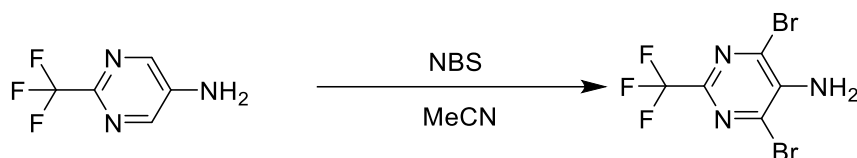
2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 3H), 1.91-1.90 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.57-1.55(m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Síntesis de (3aS,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



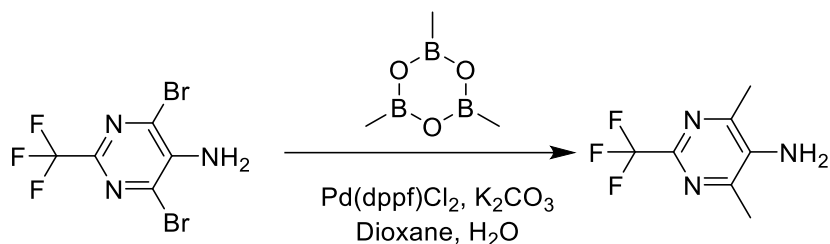
Se obtuvo (3aS,6aS)-2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (80 mg, 100 %, sal de HCl) a partir de terc-butilo (3aR,6aR)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(^{1H})-carboxilato y HCl en MeOH, siguiendo un procedimiento similar al descrito en **el Ejemplo 34, etapa 2**. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.17-3.99 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.89-2.57 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.93-1.68 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H).

Síntesis de 4,6-dibromo-2-(trifluorometil)pirimidin-5-amina



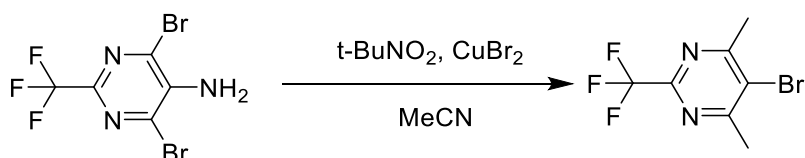
A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidin-5-amina (2.5 g, 15.33 mmol) en MeCN (40 ml) se le añadió NBS (6.00 g, 33.72 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc de 0% a 30%) para dar el compuesto deseado (2,5 g, 50,83 % de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS m/z = 321.6 [M+H]⁺.

Síntesis de 4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-amina



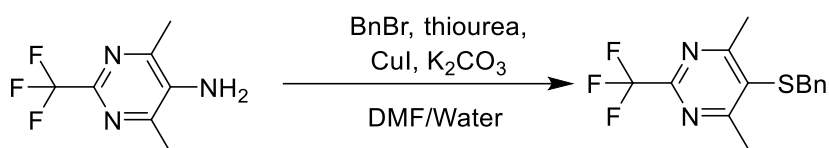
A una solución de 4,6-dibromo-2-(trifluorometil)pirimidin-5-amina (7.82 g, 31.16 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2.5 g, 7.79 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (20 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (570.05 mg, 779.08 μmol) y K₂CO₃ (2,69 g, 19.48 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla se concentró para producir el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo del 0 % al 30 %) para producir el compuesto deseado (1.4 g, rendimiento 94.0 %) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 192.1 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.04-3.50 (m, 2H), 2.46 (s, 6H).

Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina



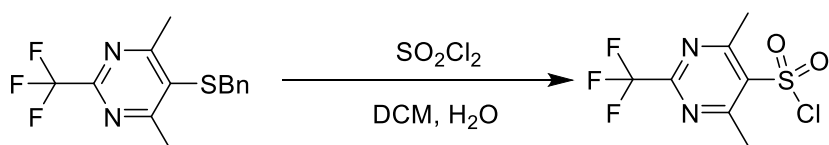
A una solución de 4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-amina (1,4 g, 7.32 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadió CuBr_2 (2.45 g, 10.99 mmol) y nitrito de terc-butilo (1.13 g, 10.99 milimoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para producir el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo del 0 % al 10 %) para producir el compuesto deseado (1 g, rendimiento 53 %) como aceite incoloro. LCMS $m/z = 254.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.74 (s, 6H).

Síntesis de 5-(benciltio)-4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina



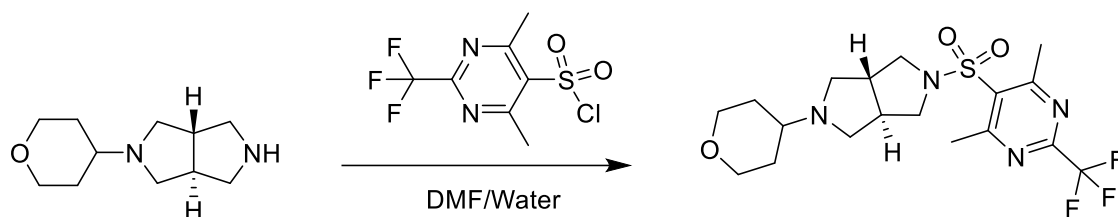
A una solución a 20°C de BnBr (905.35 mg, 5.29 mmol) y 5-bromo-4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina (900 mg, 3.53 mmol) en DMF (40 ml) y agua (0.2 mL) se añadió K_2CO_3 (1.95 g, 14.12 mmol), tiourea (671.56 mg, 8.82 mmol) y CuI (100.81 mg, 529.34 μmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 0.5 h. La mezcla de se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para producir el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo del 0 % al 10 %) para producir el compuesto deseado (0,8 g, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $m/z = 298.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.28-7.19 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.53 (s, 6H).

Síntesis de cloruro de 4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina-5-sulfonilo



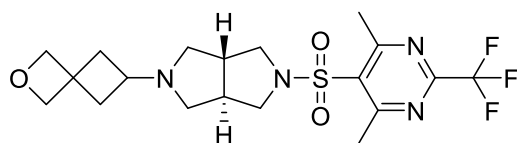
Se añadió cloruro de sulfurilo (2.00 g, 14.78 mmol) en DCM (2 ml) a una solución a 0 °C de 5-(benciltio)-4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina (630 mg, 2.11 mmol) en agua (4 ml) y DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0-15 °C durante 12 horas. Se diluyó la mezcla con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (40 x 3 ml). La fase acuosa se neutralizó con NaHCO_3 y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el compuesto deseado (600 mg, en bruto) como un sólido amarillo. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.07 (s, 6H).

Síntesis de (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

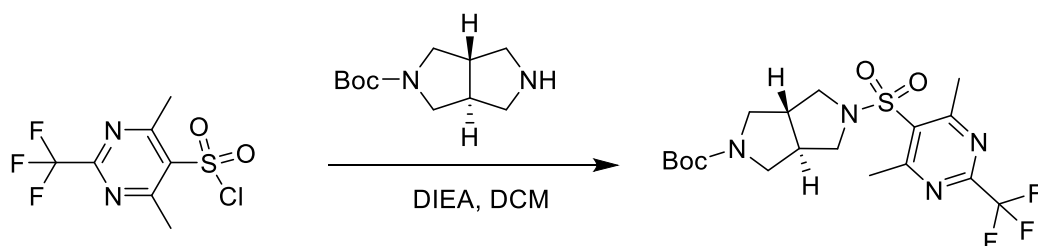


Se añadió cloruro de 4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina-5-sulfonilo (129.80 mg, 472.61 μmol) a una solución de (3aS,6aS)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)octahidropirrol [3,4-c]pirrol (100 mg, 429.65 μmol , sal de HCl) y DIEA (166.58 mg, 1.29 mmol, 224.50 μl) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Columna: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; Condición: agua (NH_4HCO_3)-ACN; Comienzo B: 31; Final B: 61; Velocidad de flujo (ml/min): 25) para producir el compuesto deseado (50 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): δ ppm 4.97-4.93 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H).

Ejemplo 61: (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

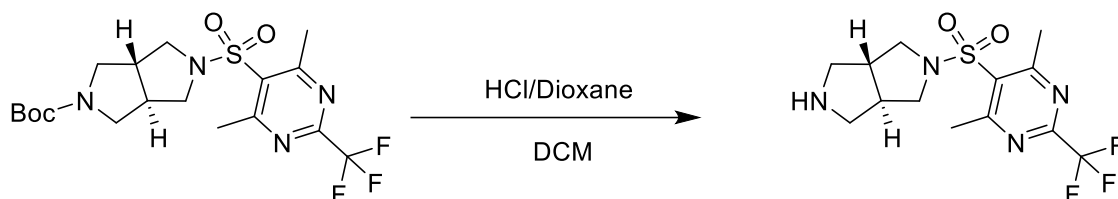


Síntesis de (3aR,6aR)-5-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



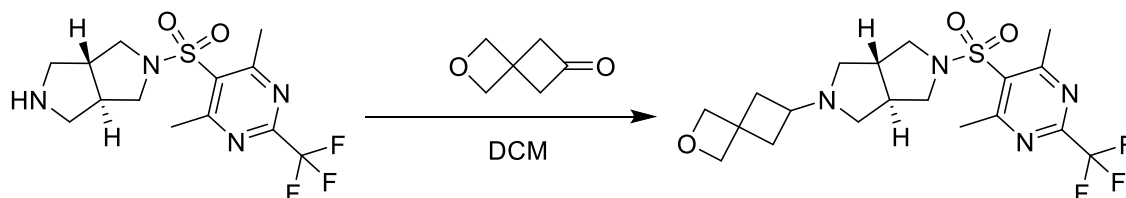
Se añadió (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (274.37 mg, 998.98 μmol) a una solución de 4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidina Cloruro de-5-sulfonilo (200 mg, 665.99 μmol , sal de oxalato) y DIEA (258.22 mg, 2.00 mmol, 348.00 μl) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para producir el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 a 3/1) para producir el producto deseado (110 mg, 244.19 μmol , 36.7% de rendimiento) como un amarillo sólido. LCMS m/z = 395.1 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): δ ppm 3.74-3.70 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.38-2.35 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Síntesis de (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



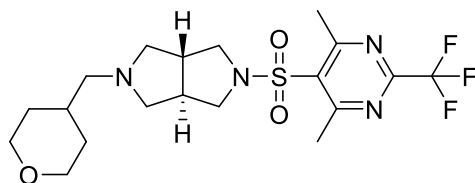
A una solución de (3aR,6aR)-5-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 244.19 μmol) en DCM (3 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 3 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para producir el compuesto 4 (120 mg, sal de HCl) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 351.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



Se añadió 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ona (34.78 mg, 310.22 μmol) a una solución de (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (60 mg, 155.11 μmol , sal de HCl) y TEA (31.39 mg, 310.22 μmol , 43.24 μl) en MeOH (2 ml). El pH de la solución se ajustó a pH = 5-6 mediante la adición de HOAc. La reacción se agitó durante 30 min, luego se añadió NaBH_3CN (19.49 mg, 310.22 μmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante prep-HPLC (Columna: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; Condición: agua (NH_4HCO_3)-ACN; Comienzo B: 32; Final B: 60; Velocidad de flujo (ml/min): 25) para producir el compuesto deseado (25 mg, 36.1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 447.1 $[\text{M}+\text{tBu}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): δ ppm 4.70 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.31-2.28 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 2H).

Ejemplo 62: (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



Se obtuvo (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)sulfonil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (21 mg, 30%) a partir de (3aR,6aR)-2-((4,6-dimetil-2-

Número de ejemplo	Ensayo funcional de EBP
1	+++
2	++
3	+++
4	++
5	+++
6	++
7	+++
8	++
9	++
10	+
11	NT
12	++
13	+
14	+
15	++
16	+++
17	++
18	NT
19	++
20	++
21	+++
22	NT
23	+++
24	NT
25	NT
26	NT
27	+++
28	+++
29	+++
30	++
31	++
32	+++
33	+
34	+++
35	+++

36	NT
37	NT
38	NT
39	++
40	NT
41	NT
42	NT
43	NT
44	NT
45	++
46	++
47	++
48	++
49	+
50	+++
51	+++
52	+
53	++
54	++
55	++
56	++
57	++
58	++
59	++
60	+++
61	+++
62	+++

*+ significa >0,5 μ M; ++ significa 0,1-0,5 μ M; +++ significa <0,1 μ M; NT = No probado