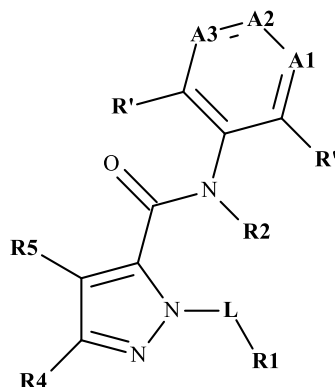


SULFOXIMINAS COMO INHIBIDORES DE Nav1.8

La invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general

(I)



(I)

que actúan como inhibidores de Nav1.8 y pueden usarse en el tratamiento del dolor.

La sensación normal de dolor (nocicepción) sirve principalmente como mecanismo de supervivencia, la forma de autoprotección del cuerpo, alertando contra (más) daños tisulares y enfermedades provocados por estímulos nocivos. Por ejemplo, el dolor agudo puede surgir cuando el entorno externo (temperatura, presión, sustancias químicas) activa receptores específicos de la modalidad (nociceptores) y canales iónicos dentro de la piel. Las terminales periféricas de las neuronas señalizadoras del dolor, cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal [GRD] y los ganglios del trigémino [TG], convierten los estímulos externos en potenciales generadores electroquímicos. Unos canales de sodio específicos y dependientes del voltaje (Nav) integran y amplifican estas señales generadoras hasta que se alcanza el

umbral para un potencial de acción [PA]. Por lo tanto, lo que comienza como un estímulo nocivo en la periferia en última instancia conduce al disparo de un potencial de acción que viaja hacia el sistema nervioso central, haciendo sinapsis primero en las neuronas de la médula espinal y después hacia el cerebro. Los Nav también actúan respaldando la propagación de los potenciales de acción a las terminales centrales de la médula espinal. Al final de su recorrido por la vía somatosensorial, el cerebro interpreta la señal de potencial de acción como dolor (Lumpkin y Caterina, *Nature* (2007), Vol. 445, págs. 858-865; y Crawford y Caterina *Toxicologic Pathology* (2020) 48(1)-174; Goodwin G y McMahon S.B. *Nature Reviews Neuroscience* (2021) Vol. 22, págs. 263-274; Bennett D.L. *et al. Physiol Rev* 99 (2019) Vol. 99, págs. 1079-1151).

El dolor neuropático persistente anormal surge como consecuencia de una lesión o enfermedad de esta vía somatosensorial. En respuesta a una lesión o una inflamación nerviosas, los cambios anormales en la expresión de los canales iónicos pueden provocar hiperexcitabilidad de las neuronas señalizadoras del dolor y sus nervios/axones, dando como resultado, por lo tanto, dolor patológico.

El canal de sodio activado por voltaje Nav1.8 es una diana terapéutica para la analgesia debido a su perfil de expresión restringido (casi exclusivo de los tejidos sensoriales periféricos), a su ubicación a lo largo de la vía del dolor (terminaciones nerviosas libres, nervio ciático y GRD), a su función fisiológica destacada en la señalización del dolor (respalda la carrera ascendente del PA y facilita el disparo repetitivo del PA) y a pruebas genéticas/farmacofenotípicas de respaldo (estudios en seres humanos/animales que demuestran que los

cambios en la función de Nav1.8 provocan cambios paralelos en la sensibilidad al dolor).

En cuanto a su perfil de expresión a lo largo de la vía del dolor, debido a que Nav1.8 se descubrió por primera vez predominantemente en neuronas sensoriales periféricas de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) y los ganglios del trigémino (GT), originalmente se denominó SNS (específico de neuronas sensoriales, por sus siglas en inglés) (Akopian A.N. *et al. Nature* (1996) Vol. 379, págs. 257-261) o PN3 (nervio periférico 3, por sus siglas en inglés) (Sangameswaran L. *et al. J. Biol. Chem.* (1996) Vol. 271, págs. 5953-5956).
 5 Además, Nav1.8 se localiza en las terminaciones nerviosas libres, donde se inicia la señalización del dolor en la piel (Persson A.K. *et al. Mol. Pain.* (2010) 6:84) y se ubica difusamente a lo largo de toda la longitud de los axones no mielinizados del nervio ciático (Rush A.M. *et al. Eur.J.Neurosci* (2005) Vol. 22, págs. 39-49).
 10

Por el contrario, Nav1.8 tiene una expresión mínima en el tejido no neuronal, tal como el corazón y el músculo esquelético, y en el SNC, incluyendo el cerebro y la médula espinal (9, 10, 338, 406) (Akopian A.N. citado anteriormente; Akopian A.N. *et al. Nat. Neurosci* (1999) Vol. 2, págs. 541-548; Novakovic S.D. *et al. J. Neurosci.* (1998) Vol. 18, págs. 2184-2187; y
 15 Sagameswaran L. citado anteriormente).
 20

En cuanto a su función fisiológica, Nav1.8 contribuye con la mayor parte de la corriente de entrada durante la fase ascendente de un potencial de acción de todo o nada en las neuronas sensoriales nociceptivas (Blair N.T. *et al. J. Neurosci.* (2003) Vol. 23, págs. 10338-10350 y Renganathan M *et al. J. Neurophysiol* (2001) Vol. 86, págs. 629-640), y también contribuye con la
 25

mayor parte de la corriente en los picos posteriores durante el disparo repetitivo en las neuronas de GRD (Choi J.S. *J. Neurophysiol* (2011) Vol. 106, págs. 3173-3184; y Tan Z.Y. *et al. J. Neurosci.* (2014) Vol. 34, págs. 7190-7197).

En cuanto a los estudios genéticos y farmacológicos, se descubrieron
 5 mutaciones de ganancia de función en Nav1.8 en pacientes con dolor neuropático crónico tal como neuropatía de fibras pequeñas (Faber C.G. *et al.* (2012) *Ann. Neurol* Vol. 71, págs. 26-39; Han C *et al. J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (2014) Vol. 85, págs. 499-505; y, Kist A.M. *et al. PLoS One* (2016) Vol. 11 e0161789); Eijkenboom I. *et al. J. Neurol Neurosurg Psychiatry* (2019)
 10 90 (3), págs. 342-352); los estudios de pérdida de función (inactivación génica) en ratones redujeron la sensibilidad al dolor, especialmente en la nocicepción (Laird J.M. *et al. J. Neurosci* (2002) *J. Neurosci* Vol. 22, págs. 8352-8356; Jarvis M.F. *et al. Proc Natl Acad Sci USA* (2007) Vol. 104, págs. 8520-8525; Joshi S.K. *et al. Pain* (2006) Vol. 123, págs. 75-82) y en modelos neuropáticos
 15 (Roza C. *et al. J Physiol* (2003) Vol. 550, págs. 921-926); los inhibidores de molécula pequeña selectivos de Nav1.8 redujeron el dolor en roedores, específicamente en modelos inflamatorios y neuropáticos (Jarvis *et al.* citado anteriormente; Kort M.E. *et al. Bioorg Med Chem Lett* (2010) Vol. 20, págs. 6812-6815; Scanio M.J. *et al. Bioorg Med Chem* (2010) Vol. 18, págs. 7816-
 20 7825; Payne C.E. *et al. Br J Pharmacol* (2015) Vol. 172, págs. 2654-2670).

Actualmente, se usan inhibidores no selectivos del canal Nav para tratar la epilepsia, la arritmia cardíaca y el dolor crónico (Hille, B. *J. Gen. Physiol.* (1977) Vol. 69 pág. 497-515; Hille. B, *Ion Channels of Excitable Membranes* (1992) pág. 391-421; Sunderland, Mass., Sinauer Associates, Inc. 3ª ed;
 25 Hondeghem L.M. y Katzung B.G. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1984) Vol.

24. págs. 387-423; Catterall W.A. *Trends Pharmacol. Sci.* (1987) Vol. 8 pág.57-65), sin embargo, todos estos analgésicos tienen una eficacia limitada debido a los efectos secundarios adversos limitantes de la dosis relacionados con la inhibición de Nav1.1/Nav1.2/1.6 (responsables de convulsiones), la inhibición
5 de Nav1.4 (debilidad/parálisis muscular) y la inhibición de Nav1.5 (riesgo de arritmia).

Es necesario desarrollar un inhibidor de molécula pequeña selectivo de Nav1.8 como analgésico eficaz y seguro.

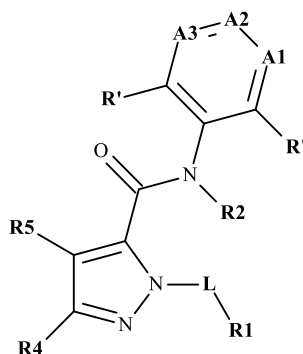
También se conocen inhibidores de Nav1.8 a partir de los documentos
10 WO 2020/092187, WO 2020/092667, WO 2009/049180, WO 2009/049183, WO 2009/049181 y WO 2021/113627.

Un objeto de la invención era proporcionar compuestos novedosos que fueran inhibidores, preferentemente inhibidores selectivos, de Nav1.8 y que preferentemente tuvieran ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior.
15 En particular, los compuestos novedosos deberían ser adecuados para su uso en el tratamiento del dolor.

Este objeto se ha conseguido gracias a la materia objeto de las reivindicaciones de la patente.

Se descubrió sorprendentemente que los compuestos de acuerdo con la
20 invención son inhibidores altamente potentes y selectivos del canal Nav1.8.

La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



(I)

en donde

- uno de **A1**, **A2** y **A3** representa C-**R3** y los otros dos de **A1**, **A2** y **A3**,
 5 independientemente entre sí, representan **CR'** o N;
R' representa independientemente H, F, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ u OCH₃;
L representa CH₂, CH(CH₃) o CH(CH₂CH₃);
R1 representa cicloalquilo C₃₋₁₀, bicicloalquilo de 4 a 11 miembros,
 espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10
 10 miembros o heterocicloalquilo de 5 a 11 miembros;
R2 representa H o alquilo C₁₋₆;
R3 representa S(O)(NR3a)R3b o S(NR3a)₂R3b;
R3a representa H, alquilo C₁₋₆, C(O)-alquilo C₁₋₅, C(O)-alquil C₁₋₅-NH₂,
 C(O)-alquil C₁₋₅-NH-CH₃, C(O)-alquil C₁₋₅-N(CH₃)₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₁₋₆-
 15 6-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o alquilen C₁₋₆-
 (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros);
R3b representa NH₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₁₋₆-
 cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o alquilen C₁₋₆-
 (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros);
 20 o **R3a** y **R3b** significan (CH₂)₃₋₅ y junto con los átomos a los que están

unidos forman un anillo;

R4 representa H, F, Cl, Br, CN, CHF₂, CH₂F, CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, bicicloalquilo de 4 a 11 miembros, espiroalquilo o biespiroalquilo de 5 a 11 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), NH₂, N(H)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, O-alquilo C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) u O-alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros);

R5 representa H, F, Cl, Br, CN, CHF₂, CH₂F, CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), NH₂, N(H)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, O-alquilo C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) u O-alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros);

en donde el alquilo C₁₋₆ y el alquilen C₁₋₆, en cada caso, independientemente entre sí, son lineales o ramificados;

en donde el alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, bicicloalquilo de 4 a 11 miembros, espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquilo de 5 a 11 miembros, en cada caso, independientemente entre sí, están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, CN, alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-OH, alquilen C₁₋₆-OCH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, C(O)-alquilo C₁₋₆, OH, =O, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₄-O-alquilen C₁₋₄-O-CH₃, alquilen C₀₋₄-O-(alquilen C₁₋₄-

O)₁₋₄-CH₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

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

5 En una realización preferida, el compuesto de acuerdo con la invención está presente en forma del compuesto libre. A efectos de la memoria descriptiva, "compuesto libre" significa preferentemente que el compuesto de acuerdo con la invención no está presente en forma de una sal. Los expertos en la materia conocen métodos para determinar si una sustancia química está
10 presente en forma del compuesto libre o en forma de una sal, tales como la RMN de estado sólido de ¹⁴N o ¹⁵N, difracción de rayos X, difracción de rayos X de polvo, IR, Raman, XPS. La RMN-¹H registrada en solución también puede usarse para valorar la presencia de protonación.

En otra realización preferida, el compuesto de acuerdo con la invención
15 está presente en forma de una sal fisiológicamente aceptable. A efectos de la presente memoria descriptiva, la expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere preferentemente a una sal obtenida a partir de un compuesto de acuerdo con la invención y un ácido o una base fisiológicamente aceptables.

De acuerdo con la invención, el compuesto de acuerdo con la invención
20 puede estar presente en cualquier forma posible incluyendo solvatos, cocristales y polimorfos. A efectos de la presente memoria descriptiva, el término "solvato" se refiere preferentemente a un aducto de (i) un compuesto de acuerdo con la invención y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo con (ii) equivalentes moleculares distintos de uno o más disolventes.

25 Además, el compuesto de acuerdo con la invención puede estar

presente en forma del racemato, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o cualesquier mezclas de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener uno o más estereocentros. El experto en la materia sabe al observar una estructura química si el compuesto representado tiene uno o más estereocentros o no.

Para algunos compuestos de acuerdo con la invención que tienen uno o más estereocentros y cuyas estructuras químicas se desvelan en los ejemplos de la presente solicitud, la estructura química incluye enlaces en negrita y/o enlaces discontinuos para indicar la orientación estructural relativa de aquellos sustituyentes conectados por los enlaces en negrita y/o enlaces discontinuos a la estructura superior. Si los enlaces en negrita y/o los enlaces discontinuos se representan en forma de cuña, la configuración estereoquímica absoluta del compuesto se conoce y se indica de este modo. Si los enlaces en negrita y/o los enlaces discontinuos se representan como un enlace recto (es decir, sin cuña), la configuración estereoquímica absoluta del compuesto no se ha determinado. En ese caso, los enlaces en negrita y/o los enlaces discontinuos simplemente sirven para indicar que este compuesto en particular está presente como un enantiómero o un diastereómero (por ejemplo, cis-diastereómero (es decir, una mezcla de dos cis-enantiómeros) o trans-diastereómero (es decir, una mezcla de dos trans-enantiómeros)). Todos los compuestos de acuerdo con la invención que tienen uno o más estereocentros pero cuyas estructuras químicas desveladas en los ejemplos de la presente solicitud no incluyen enlaces en negrita y/o enlaces discontinuos, están presentes como mezcla de los estereoisómeros respectivos.

La invención también incluye isómeros isotópicos de un compuesto de la

invención, en donde al menos un átomo del compuesto es reemplazado por un isótopo del átomo respectivo que es diferente del isótopo de origen natural predominante, así como cualesquier mezclas de isómeros isotópicos de un compuesto de este tipo. Son isótopos preferidos ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C y ^{14}C . Los isómeros isotópicos de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia.

De acuerdo con la invención, las expresiones "alquilo C_{1-6} " y "alquilo C_{1-4} " significan preferentemente residuos de hidrocarburos acíclicos y preferentemente saturados, que pueden ser lineales (es decir, no ramificados) o ramificados y que pueden estar sin sustituir o mono o polisustituidos (por ejemplo, di o trisustituidos), y que contienen de 1 a 6 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) y de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, respectivamente. Preferentemente, el alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-4} están saturados. Los grupos alquilo C_{1-6} preferidos se seleccionan del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 3-metilpentilo, 3-metilpent-2-ilo y 3-metilpent-3-ilo; más preferentemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo. Los grupos alquilo C_{1-6} particularmente preferidos se seleccionan de los grupos alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo C_{1-4} preferidos se seleccionan del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo,

isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

De acuerdo con la invención, las expresiones "alquileo C₁₋₆" y "alquileo C₁₋₄" se refieren a residuos alifáticos lineales o ramificados y preferentemente saturados que pueden estar sin sustituir o mono o
 5 polisustituidos (por ejemplo, di o trisustituidos) y que se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en CH₂, CH(CH₃), CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃), CH(CH₃)CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH(CH₃)CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)CH₂, CH₂CH₂CH(CH₃), CH₂CH₂CH₂CH₂, CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂, CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂, CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂, CH₂CH₂CH₂CH(CH₃),
 10 CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃) y CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂; más preferentemente CH₂, CH(CH₃), CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃) y CH(CH₃)CH₂, mucho más preferentemente CH₂ y CH(CH₃), y en particular CH₂. Preferentemente, alquileo C₁₋₆ se selecciona de alquileo C₁₋₄.

15 De acuerdo con la invención, las expresiones "cicloalquilo C₃₋₁₀" y "cicloalquilo C₃₋₆" preferentemente significan hidrocarburos alifáticos monocíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono como miembros del anillo y 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono como miembros del anillo, respectivamente, en donde los hidrocarburos en cada caso pueden estar
 20 saturados o insaturados (pero no ser aromáticos), sin sustituir o mono o polisustituidos.

Preferentemente, el cicloalquilo C₃₋₁₀ y el cicloalquilo C₃₋₆ están saturados. El cicloalquilo C₃₋₁₀ y el cicloalquilo C₃₋₆ pueden unirse a la estructura general superior respectiva a través de cualquier miembro del anillo
 25 deseado y posible del grupo cicloalquilo. El cicloalquilo C₃₋₁₀ y el cicloalquilo C₃₋

6 no están condensados con otros sistemas de anillos y no están unidos por puente.

Los grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 5 ciclooctilo, ciclónonilo y ciclodecilo. Los grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ preferidos se seleccionan de grupos cicloalquilo C₃₋₆.

De acuerdo con la invención, la expresión "cicloalquilo de 4 a 11 miembros" significa preferentemente hidrocarburos alifáticos bicíclicos que contienen 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono como miembros del anillo, 10 en donde los hidrocarburos en cada caso pueden estar saturados o insaturados (pero no ser aromáticos), sin sustituir o mono o polisustituidos. El sistema bicíclico puede compartir un enlace común (anillos hibridados) o puede estar unido por puente.

Preferentemente, el bicicloalquilo de 4 a 11 miembros está saturado. El 15 bicicloalquilo de 4 a 11 miembros puede unirse a la estructura general superior respectiva a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo cicloalquilo de 4 a 11 miembros.

Los grupos bicicloalquilo de 4 a 11 miembros preferidos se seleccionan del grupo que consiste en biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[1.1.1]pentilo, 20 biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[3.3.0]octilo.

De acuerdo con la invención, la expresión "espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros" significa hidrocarburos alifáticos espirocíclicos o diespirocíclicos que contienen 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono como 25 miembros del anillo, en donde los hidrocarburos en cada caso pueden estar

saturados o insaturados (pero no ser aromáticos), sin sustituir o mono o polisustituidos. El sistema espirocíclico comparte un átomo de carbono común que conecta los anillos. En el caso de un sistema diespirocíclico, hay tres anillos, mientras que dos de estos tres anillos comparten un átomo de carbono común que los conecta.

Preferentemente, el espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros está saturado. El espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros puede unirse a la estructura general superior respectiva a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros.

Los grupos espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros preferidos se seleccionan del grupo que consiste en espiro[2.2]pentilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[3.3]heptilo y diespiro[2.0.2.1]heptilo.

De acuerdo con la invención, las expresiones "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" y "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significan preferentemente residuos saturados o insaturados (pero no aromáticos) heterocicloalifáticos y monocíclicos, que tienen de 4 a 10, es decir, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros de anillo y 4 a 6, es decir, 4, 5 o 6 miembros del anillo, respectivamente, en donde en cada caso al menos uno, dado el caso también dos o tres átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH y N(alquilo C₁₋₄) tal como N(CH₃), en donde los átomos de carbono del anillo pueden estar sin sustituir o mono o polisustituidos. Preferentemente, el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros contienen un solo

heteroátomo o grupo heteroátomo dentro del anillo.

Preferentemente, los heterocicloalquilos de 4 a 10 miembros y los heterocicloalquilos de 4 a 6 miembros están saturados. El heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros no están
5 condensados con otros sistemas de anillo y no están unidos por puente.

El grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros pueden unirse a la estructura general superior a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo heterocicloalifático si no se indica otra cosa. En una realización preferida, los
10 heterocicloalquilos de 4 a 10 miembros y los heterocicloalquilos de 4 a 6 miembros están unidos a la estructura general superior mediante un átomo de carbono.

Los grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros preferidos se seleccionan del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahydrofuranilo,
15 tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiopiranilo, oxepanilo, piperidinilo, piperidinonilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinonilo, dioxanilo, piperazinilo, tetrahidropirrolilo, azepanilo, dioxepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, ditiolanilo, dihidropirrolilo,
20 dioxolanilo, dihidropiridinilo, dihydrofuranilo, dihydroisoxazolilo, dihydrooxazolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, N-metilpiridinonilo, pirazolidinilo, piranilo; dihydroquinolinilo, dihydroisoquinolinilo, dihydroindolinilo, dihydroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y tetrahydroindolinilo; más preferentemente oxetanilo, tetrahydrofuranilo,
25 tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dióxido de

tetrahidrotiopiraniilo, oxepaniilo, piperidinilo, piperidinoniilo, azetidiniilo, pirrolidiniilo, pirrolidinoniilo, 4-metilpiperaziniilo, morfolinoniilo, dioxaniilo, piperaziniilo y tetrahidropirrolilo.

Los grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros preferidos se
 5 seleccionan del grupo que consiste en oxetaniilo, tetrahidrofuraniilo, tetrahidropiraniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, tetrahidrotiopiraniilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, piperidinoniilo, azetidiniilo, pirrolidiniilo, pirrolidinoniilo, 4-metilpiperaziniilo, morfolinoniilo, dioxaniilo, piperaziniilo, tetrahidropirrolilo, tiazolidiniilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, ditiolaniilo,
 10 dihidropirrolilo, dioxolaniilo, dihidropiridinilo, dihidrofuraniilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, imidazolidiniilo, isoxazolidiniilo, oxazolidiniilo, N-metilpiridinoniilo, pirazolidiniilo y piraniilo; más preferentemente oxetaniilo, tetrahidrofuraniilo, tetrahidropiraniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, tetrahidrotiopiraniilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, piperidinoniilo, azetidiniilo, pirrolidiniilo, pirrolidinoniilo, 4-metilpiperaziniilo, morfolinoniilo, dioxaniilo, piperaziniilo y
 15 tetrahidropirrolilo.

De acuerdo con la invención, la expresión "heterobicicloalquilo de 5 a 11 miembros" significa preferentemente hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos) heteroalifáticos y bicíclicos que contienen 5, 6, 7, 8, 9, 10
 20 u 11 miembros del anillo, en donde en cada caso al menos uno, dado el caso también dos o tres átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH y N(alquilo C₁₋₄) tal como N(CH₃), en donde los átomos de carbono del anillo pueden estar sin sustituir o
 25 mono o polisustituidos. El sistema bicíclico puede compartir un enlace común

(anillos hibridados) o puede estar unido por puente.

Preferentemente, el heterobicicloalquilo de 5 a 11 miembros está saturado. El heterocicloalquilo de 5 a 11 miembros puede unirse a la estructura general superior respectiva a través de cualquier miembro del anillo deseado y
5 posible del grupo heterocicloalquilo de 5 a 11 miembros.

Un grupo heterobicicloalquilo preferentemente de 5 a 11 miembros es 2-oxa-biciclo[2.1.1]hexilo.

Con respecto a las expresiones "alquilo C₁₋₆", "alquilo C₁₋₄", "alquileno C₁₋₆", "alquileno C₁₋₄", "cicloalquilo C₃₋₁₀", "cicloalquilo C₃₋₆", "bicicloalquilo de 4
10 a 11 miembros", "espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros", "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros", "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" y "heterocicloalquilo de 5 a 11 miembros", el término "sustituido" se refiere, en el sentido de la invención, con respecto a los residuos o grupos correspondientes, a la sustitución única (monosustitución) o múltiple
15 (polisustitución), por ejemplo, la disustitución, trisustitución o tetrasustitución; más preferentemente a la monosustitución, disustitución o trisustitución; de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente entre sí por al menos un sustituyente. En caso de una sustitución múltiple, es decir, en caso de residuos polisustituidos, tales como residuos di- o trisustituidos, estos
20 residuos pueden estar polisustituidos en átomos diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo, trisustituidos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF₃, CH₂CF₃ o disustituidos como en el caso del 1,1-difluorociclohexilo o en diversos puntos, como en el caso del 1-cloro-3-fluorociclohexilo. La sustitución múltiple puede realizarse usando el mismo sustituyente o usando
25 sustituyentes diferentes.

Si un residuo se multiplica dentro de una molécula, después este residuo puede tener respectivamente diversos significados para diversos sustituyentes: si, por ejemplo, tanto **R4** como **R5** indican alquilo C₁₋₆, entonces el alquilo C₁₋₆ puede representar, por ejemplo, metilo para **R4** y puede representar 2-propilo para **R5**.

De acuerdo con la invención, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆, alquilen C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, bicicloalquilo de 4 a 11 miembros, espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquilo de 5 a 11 miembros, en cada caso, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono o polisustituidos, más preferentemente sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, CN, alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-OH, alquilen C₁₋₆-OCH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, C(O)-alquilo C₁₋₆, OH, =O, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₄-O-alquilen C₁₋₄-O-CH₃, alquilen C₀₋₄-O-(alquilen C₁₋₄-O)₁₋₄-CH₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; preferentemente F, CH₃, CF₃, CF₂H, CFH₂, OCH₃, CN, =O, OH, NH₂, N(CH₃)₂ y oxetanilo; más preferentemente F, CH₃, CF₃, CF₂H y CFH₂; y mucho más preferentemente CF₃.

Preferentemente, los grupos alquilen C₁₋₆ están sin sustituir.

De acuerdo con la invención, uno de **A1**, **A2** y **A3** representa C-**R3** y los otros dos de **A1**, **A2** y **A3**, independientemente entre sí, representan CH o N.

En realizaciones preferidas,

(i) **A1** representa C-**R3**; **A2** representa N; y **A3** representa CR',

preferentemente CH;

- (ii) **A1** representa C-**R3**; **A2** representa CR', preferentemente CH; y **A3** representa CR', preferentemente CH; o
- (iii) **A1** representa C-**R3**; **A2** representa N; y **A3** representa N; o
- 5 (iv) **A1** representa C-**R3**; **A2** representa CR', preferentemente CH; y **A3** representa N; o
- (v) **A1** representa CR', preferentemente CH; **A2** representa C-**R3**; y **A3** representa CR', preferentemente CH; o
- (vi) **A1** representa N, **A2** representa C-**R3** y **A3** representa CR',
10 preferentemente CH; o
- (vii) **A1** representa N, **A2** representa C-**R3** y **A3** representa N.

De acuerdo con la invención, **R'** representa independientemente H, F, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ u OCH₃.

En realizaciones preferidas, **R'** representa H.

- 15 De acuerdo con la invención, **L** representa CH₂, CH(CH₃) o CH(CH₂CH₃).

En realizaciones preferidas, **L** representa CH₂.

- De acuerdo con la invención, **R1** representa cicloalquilo C₃₋₁₀,
bicicloalquilo de 4 a 11 miembros, espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11
20 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 5 a 11 miembros.

En realizaciones preferidas, **R1** representa cicloalquilo C₃₋₁₀, sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de F, CH₃, OCH₃, CN, CHF₂ y CF₃.

- 25 Preferentemente, **R1** se selecciona de ciclopropilo, metil ciclopropilo,

dimetil ciclopropilo, fluoro ciclopropilo, difluoro ciclopropilo, trifluorometil
 ciclopropilo, trifluorometil metil ciclopropilo, metil difluoro ciclopropilo,
 trifluorometil difluoro ciclopropilo, dimetil difluoro ciclopropilo, ciclobutilo, metil
 5 ciclobutilo, dimetil ciclobutilo, fluoro ciclobutilo, difluoro ciclobutilo, trifluorometil
 difluoro ciclobutilo, dimetil difluoro ciclobutilo, ciclopentilo, metil ciclopentilo,
 dimetil ciclopentilo, fluorociclopentilo, difluoro ciclopentilo, trifluorometil
 ciclopentilo, trifluorometil metil ciclopentilo, metil difluoro ciclopentilo,
 trifluorometil difluoro ciclopentilo, dimetil difluoro ciclopentilo, ciclohexilo, metil
 10 ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, fluoro ciclohexilo, difluoro ciclohexilo,
 trifluorometil ciclohexilo, trifluorometil metil ciclohexilo, metil difluoro ciclohexilo,
 trifluorometil difluoro ciclohexilo, dimetil difluoro ciclohexilo, cicloheptilo, metil
 cicloheptilo, dimetil cicloheptilo, fluorocicloheptilo, difluoro cicloheptilo,
 trifluorometil cicloheptilo, trifluorometil metil cicloheptilo, metil difluoro
 15 cicloheptilo, trifluorometil difluoro cicloheptilo, dimetil difluoro cicloheptilo,
 ciclooctilo, metil ciclooctilo, dimetil ciclooctilo, fluoro ciclooctilo, difluoro
 ciclooctilo, trifluorometil ciclooctilo, trifluorometil metil ciclooctilo, metil difluoro
 ciclooctilo, trifluorometil difluoro ciclooctilo, dimetil difluoro ciclooctilo,
 ciclononilo, metil ciclononilo, dimetil ciclononilo, fluoro ciclononilo, difluoro
 20 ciclononilo, trifluorometil ciclononilo, trifluorometil metil ciclononilo, metil difluoro
 ciclononilo, trifluorometil difluoro ciclononilo, dimetil difluoro ciclononilo,
 ciclodecilo, metil ciclodecilo, dimetil ciclodecilo, fluoro ciclodecilo, difluoro
 ciclodecilo, trifluorometil ciclodecilo, trifluorometil metil ciclodecilo, metil difluoro
 ciclodecilo, trifluorometil difluoro ciclodecilo y dimetil difluoro ciclodecilo.

25 Más preferentemente, **R1** se selecciona de ciclopropilo, dimetil

ciclopropilo, trifluorometil metil ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometil ciclobutilo, metil trifluorometil ciclobutilo, difluoro ciclobutilo, metil difluoro ciclobutilo, ciclopentilo, difluoro ciclopentilo, metil difluoro ciclopentilo, trifluorometil ciclopentilo, trifluorometil difluoro ciclopentilo, ciclohexilo, difluoro ciclohexilo y
 5 metil difluoro ciclohexilo.

En realizaciones preferidas, **R1** representa cicloalquilo C₃₋₁₀, sustituido con CH₃ y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de F, OCH₃, CN, CHF₂ y CF₃, en donde el átomo de carbono de cicloalquilo C₃₋₁₀, que está
 10 sustituido con CH₃, está unido a **L**. Los representantes preferidos incluyen, pero sin limitación, el metil difluoro ciclobutilo y el metil difluoro ciclopentilo.

En realizaciones más preferidas, **R1** representa un bicicloalquilo de 4 a 11 miembros, sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de F, CH₃, OCH₃,
 15 CN, CHF₂ y CF₃.

Preferentemente, **R1** se selecciona de biciclo[1.1.1]pentilo, metil biciclo[1.1.1]pentilo, metoxi biciclo[1.1.1]pentilo, difluorometil biciclo[1.1.1]pentilo, trifluorometil biciclo[1.1.1]pentilo, fluoro biciclo[1.1.1]pentilo, difluoro biciclo[1.1.1]pentilo, metil difluoro biciclo[1.1.1]pentilo, trifluorometil
 20 difluoro biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.0]pentilo, metil biciclo[2.1.0]pentilo, trifluorometil biciclo[2.1.0]pentilo, fluoro biciclo[2.1.0]pentilo, difluoro biciclo[2.1.0]pentilo, metil difluoro biciclo[2.1.0]pentilo, trifluorometil difluoro biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, metil biciclo[3.1.0]hexilo, trifluorometil biciclo[3.1.0]hexilo, fluoro biciclo[3.1.0]hexilo, difluoro biciclo[3.1.0]hexilo, metil
 25 difluoro biciclo[3.1.0]hexilo, trifluorometil difluoro biciclo[3.1.0]hexilo,

biciclo[2.2.0]hexilo, metil biciclo[2.2.0]hexilo, trifluorometil biciclo[2.2.0]hexilo, fluoro biciclo[2.2.0]hexilo, difluoro biciclo[2.2.0]hexilo, metil difluoro biciclo[2.2.0]hexilo, trifluorometil difluoro biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, metil biciclo[2.1.1]hexilo, trifluorometil biciclo[2.1.1]hexilo, fluoro biciclo[2.1.1]hexilo, difluoro biciclo[2.1.1]hexilo, fluoro biciclo[2.1.1]hexilo, difluoro biciclo[2.1.1]hexilo, metil difluoro biciclo[2.1.1]hexilo, trifluorometil difluoro biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[4.1.0]heptilo, metil biciclo[4.1.0]heptilo, trifluorometil biciclo[4.1.0]heptilo, fluoro biciclo[4.1.0]heptilo, difluoro biciclo[4.1.0]heptilo, metil difluoro biciclo[4.1.0]heptilo, trifluorometil difluoro biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, metil biciclo[2.2.1]heptilo, trifluorometil biciclo[2.2.1]heptilo, fluoro biciclo[2.2.1]heptilo, difluoro biciclo[2.2.1]heptilo, metil difluoro biciclo[2.2.1]heptilo, trifluorometil difluoro biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.0]octilo, metil biciclo[3.3.0]octilo, trifluorometil biciclo[3.3.0]octilo, fluoro biciclo [3.3.0]octilo, difluoro biciclo [3.3.0]octilo, metil difluoro biciclo[3.3.0]octilo y trifluorometil difluoro biciclo[3.3.0]octilo.

Más preferentemente, **R1** se selecciona de biciclo[1.1.1]pentilo, trifluorometil-biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.0]pentilo, difluoro biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, difluoro biciclo[3.1.0]hexilo, metil difluoro biciclo[3.1.0]hexilo, trifluorometil difluoro biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.2.0]hexilo, metil biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, fluoro biciclo[2.1.1]hexilo, difluoro biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[4.1.0]heptilo, difluoro biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, fluoro biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.3.0]octilo y fluoro biciclo [3.3.0]octilo.

En otras realizaciones preferidas, **R1** representa espiroalquilo o diespiroalquilo de 5 a 11 miembros, sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres,

cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de F, CH₃, OCH₃, CN, CHF₂ y CF₃.

Preferentemente, **R1** se selecciona de espiro[2.2]pentilo, metil espiro[2.2]pentilo, fluoro espiro[2.2]pentilo, difluoro espiro[2.2]pentilo, metil difluoro espiro[2.2]pentilo, espiro[2.3]hexilo, metil espiro[2.3]hexilo, fluoro espiro[2.3]hexilo, difluoro espiro[2.3]hexilo, metil difluoro espiro[2.3]hexilo, espiro[3.3]heptilo, metil espiro[3.3]heptilo, fluoro espiro[3.3]heptilo, difluoro espiro[3.3]heptilo, metil difluoro espiro[3.3]heptilo y diespiro[2.0.2.1]heptilo.

Más preferentemente, **R1** se selecciona de espiro[2.2]pentilo, difluoro espiro[2.2]pentilo, espiro[2.3]hexilo, metil espiro[2.3]hexilo, fluoro espiro[2.3]hexilo, metil difluoro espiro[2.3]hexilo, espiro[3.3]heptilo y diespiro[2.0.2.1]heptilo.

En realizaciones aún más preferidas, **R1** representa un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de F, CH₃, OCH₃, CN, CHF₂ y CF₃.

Preferentemente, **R1** se selecciona de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiopiranilo, oxepanilo, piperidinilo, piperidinonilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinonilo, dioxanilo, piperazinilo, tetrahidropirrolilo, azepanilo, dioxepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, ditiolanilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, N-metilpiridinonilo, pirazolidinilo, piranilo; dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo,

dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y tetrahydroindolinilo.

En otras realizaciones todavía más preferidas, **R1** representa heterobícicloalquilo de 5 a 11 miembros, sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de F, CH₃, OCH₃, CN, CHF₂ y CF₃.

Preferentemente, **R1** representa 2-oxa-bíciclo[2.1.1]hexilo o metil 2-oxa-bíciclo[2.1.1]hexilo.

De acuerdo con la invención, **R2** representa H o alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, **R2** representa H.

De acuerdo con la invención, **R3** representa S(O)(NR3a)**R3b** o S(NR3a)₂**R3b**, preferentemente S(O)(NR3a)**R3b**.

S(O)(NR3a)**R3b** define sulfoximinas o sulfonimidamidas, mientras que S(NR3a)₂**R3b** define las tiodiiminas.

De acuerdo con la invención, **R3a** representa H, alquilo C₁₋₆, C(O)-alquilo C₁₋₅, C(O)-alquil C₁₋₅-NH₂, C(O)-alquil C₁₋₅-NH-CH₃, C(O)-alquil C₁₋₅-N(CH₃)₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros).

En realizaciones preferidas, **R3a** representa H, alquilo C₁₋₆, C(O)-alquilo C₁₋₅, C(O)-alquil C₁₋₅-NH₂, C(O)-alquil C₁₋₅-NH-CH₃, C(O)-alquil C₁₋₅-N(CH₃)₂. Preferentemente, **R3a** representa H, CH₃, C(O)CH₃ o C(O)CH₂NHCH₃.

De acuerdo con la invención, **R3b** representa NH₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros);

En realizaciones preferidas, **R3b** representa NH₂, alquilo C₁₋₆ o

cicloalquilo C₃₋₁₀. Preferentemente, **R3b** representa NH₂, CH₃, CH₂CH₃ o ciclopropilo.

De acuerdo con la invención, **R3a** y **R3b** pueden significar como alternativa (CH₂)₃₋₅ y junto con los átomos a los que están unidos forman un
5 anillo.

Preferentemente, **R3a** y **R3b** significan (CH₂)₃ y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo.

Cuando **R3** representa S(NR**3a**)₂**R3b**, **R3a** representa preferentemente H (es decir, S(NH)₂**R3b**) y **R3b** representa preferentemente alquilo C₁₋₆ (es
10 decir, S(NH)₂-alquilo C₁₋₆).

De acuerdo con la invención, **R4** representa H, F, Cl, Br, CN, CHF₂, CH₂F, CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, bicicloalquilo de 4 a 11 miembros, espiroalquilo o biespiroalquilo de 5 a 11 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, alquileno C₁₋₆-
15 (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), NH₂, N(H)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, O-alquilo C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) u O-alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros).

En realizaciones preferidas, **R4** representa alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, **R4** se selecciona de CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CH₃, CHFCH₃, CF₂CF₃, CHFCH₂CF₃, CH(CHF₂)(CH₃), CH(CH₂F)(CH₃), CH(CF₃)(CH₃), CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂.
20

Más preferentemente, **R4** representa CF₂CH₃.

En otras realizaciones preferidas, **R4** representa cicloalquilo C₃₋₁₀, sin
25 sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes,

independientemente entre sí, seleccionados de F, CH₃, OCH₃, CN, CHF₂ y CF₃.

Preferentemente, **R4** se selecciona de ciclopropilo, metil ciclopropilo, difluorometil ciclopropilo, trifluorometil ciclopropilo, ciano ciclopropilo, metoxi ciclopropilo, fluoro ciclopropilo, difluoro ciclopropilo, trifluoro ciclopropilo, 5 ciclobutilo, metil ciclobutilo, difluorometil ciclobutilo, trifluorometil ciclobutilo, ciano ciclobutilo, metoxi ciclobutilo, fluoro ciclobutilo, difluoro ciclobutilo, trifluoro ciclobutilo, ciclopentilo, metil ciclopentilo, difluorometil ciclopentilo, trifluorometil ciclopentilo, ciano ciclopentilo, metoxi ciclopentilo, fluorociclopentilo, difluoro ciclopentilo, trifluoro ciclopentilo, ciclohexilo, metil ciclohexilo, difluorometil 10 ciclohexilo, trifluorometil ciclohexilo, ciano ciclohexilo, metoxi ciclohexilo, fluoro ciclohexilo, difluoro ciclohexilo y trifluoro ciclohexilo.

Más preferentemente, **R4** se selecciona de ciclopropilo, metil ciclopropilo, difluorometil ciclopropilo, trifluorometil ciclopropilo, ciano ciclopropilo, metoxi ciclopropilo, fluoro ciclopropilo, difluoro ciclopropilo, trifluoro 15 ciclopropilo, ciclobutilo, difluoro ciclobutilo, ciclopentilo y difluoro ciclopentilo.

En realizaciones aún más preferidas, **R4** representa un bicicloalquilo de 4 a 11 miembros, sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de F, CH₃, OCH₃, CN, CHF₂ y CF₃.

20 Preferentemente, **R4** representa biciclo[1.1.1]pentilo.

En otras realizaciones todavía más preferidas, **R4** representa espiroalquilo de 5 a 11 miembros, sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes, independientemente entre sí, seleccionados de F, CH₃, OCH₃, CN, CHF₂ y CF₃.

25 Preferentemente, **R4** representa espiro[2.2]pentilo o espiro[2.3]hexilo.

En otras realizaciones preferidas, **R4** representa O-alquilo C₁₋₆, sin
sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o más F. Preferentemente, **R4** se
selecciona de O-CHF₂, O-CH₂F, O-CF₃, O-CH₂CHF₂, O-CH₂CH₂F, O-CH₂CF₃,
O-CF₂CH₃, O-CHFCH₃, O-CF₂CF₃, O-CHFCF₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃ u O-
5 CH(CH₃)₂.

Más preferentemente, **R4** representa O-CHF₂.

De acuerdo con la invención, **R5** representa H, F, Cl, Br, CN, CHF₂,
CH₂F, CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀,
heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a
10 miembros), NH₂, N(H)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, O-alquilo C₁₋₆, O-
cicloalquilo C₃₋₁₀, O-alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, O-(heterocicloalquilo de 4 a
6 miembros) u O-alquilen C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros).

En realizaciones preferidas, **R5** representa alquilo C₁₋₆ o Cl.

Preferentemente, **R5** representa CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F,
15 CH₂CF₃, CF₂CH₃, CHFCH₃, CF₂CF₃, CHFCF₃, CH(CHF₂)(CH₃),
CH(CH₂F)(CH₃), CH(CF₃)(CH₃), CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o Cl.

Más preferentemente, **R5** representa CF₃, CHF₂, CH₃ o Cl.

En una realización particular preferida, el compuesto de acuerdo con la
invención se selecciona del grupo que consiste en

- 1 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-
metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 3 1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(S-
metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 4 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-
metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 5 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 7 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 9 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 11 1-((4,4-difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 13 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-((2-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 15 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 17 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 21 3-ciclopropil-1-((2-fluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 23 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 25 3-ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 27 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 29 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 31 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-((3-

- (trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 33 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(difluorometoxi)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 34 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida
- 36 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 44 1-((4,4-difluoro-1,2-dimetilciclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 45 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 46 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 47 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(6-(S-metilsulfonimidoil)piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 48 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(etilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 49 N-(2-(ciclopropanosulfonimidoil)piridin-4-il)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 50 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 51 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(1-oxido-4,5-dihidro-3H-1λ⁶-isotiazol-1-il)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida

- 52 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-sulfamidimidoilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 53 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(metil(fenil)-λ6-sulfanodiimina))-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 54 N-(3-(N-acetil-S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 55 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metil-N-(metilglicil)sulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 56 3-ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 57 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 58 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 59 3-ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 60 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclopentil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 61 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 62 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 63 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-N-(2-(S-

- metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 64 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 65 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 66 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-(difluorometil)ciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 67 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-3-(2-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 68 3-(1-cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 69 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 70 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 71 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metoxiciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 72 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,3-difluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 73 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(1,2,2-trifluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 74 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,2-difluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 75 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 76 4-cloro-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 77 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 78 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 79 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespiro[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 80 3-ciclopropil-1-(diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 81 3-ciclopropil-1-((1,2-dimetilciclopropil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 82 3-ciclopropil-1-((1-metil-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 83 1-(biciclo[2.1.0]pentan-1-ilmetil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 84 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.3]hexan-5-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 85 3-ciclopropil-1-((5-metilspiro[2.3]hexan-5-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 86 3-ciclopropil-1-((1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 87 3-ciclopropil-1-((1-fluoroespiro[2.3]hexan-5-il)metil)-N-(2-(S-

- metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 88 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 89 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 90 3-ciclopropil-1-((5,5-difluorobiciclo[2.1.0]pentan-2-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 91 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.3]hexan-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 92 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilspiro[2.3]hexan-4-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 93 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[3.3]heptan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 94 3-ciclopropil-1-((2-metilbiciclo[2.2.0]hexan-2-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 95 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 96 3-ciclopropil-1-((4,4-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 97 3-ciclopropil-1-((5-fluorooctahidropentalen-2-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 98 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 99 3-ciclopropil-1-((4,4-difluoro-2-metilciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 100 3-ciclopropil-1-((4,4-difluoro-2-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 101 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-5-metilbiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 102 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-5-(trifluorometil)biciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 103 3-ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 104 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 105 3-ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 106 3-ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 107 3-ciclopropil-1-((4,4-difluorobiciclo[4.1.0]heptan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 108 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 109 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 110 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 111 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-

- N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 112 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 113 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 114 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 115 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 116 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 117 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(difluorometil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 118 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(2,2,3-trifluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 119 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(2,2,3-trifluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida

- 120 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(2,2,3-trifluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 121 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(2,2,3-trifluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 122 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 123 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 124 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 125 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 126 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 127 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-fluoro-5-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 128 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-fluoro-5-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 129 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 130 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-(difluorometil)sulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 131 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-N-(3-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 132 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 133 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 134 3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1-((2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 135 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 136 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoro-espiro[2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 137 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-

carboxamida

- 138 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 139 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 140 1-((2-acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 141 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 142 N-(2-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 143 3-(*terc*-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 144 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 145 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 146 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 147 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-

carboxamida

- 148 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 150 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metil-N-(oxetano-3-carbonil)sulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 151 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(N-(2-hidroxiacetil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 152 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(N-(2,3-dihidroxipropil)-S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 153 1-((2-azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
en forma del compuesto libre o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el compuesto de acuerdo con la invención es un inhibidor de Nav1.8. En el sentido de la invención, la expresión "inhibidor de Nav1.8" significa preferentemente que el compuesto respectivo presenta en un ensayo de pinzamiento zonal un valor de CI50 sobre Nav1.8 de como máximo 10 μM ($10 \cdot 10^{-6}$ mol/l); más preferentemente como máximo 1 μM ; aún más preferentemente como máximo 500 nM (10^{-9} mol/l); incluso más preferentemente como máximo 100 nM; y preferentemente como máximo 10 nM.

Un ensayo preferentemente para someter a ensayo la potencia de los

compuestos y el método para determinar una CI50 sobre Nav1.8 se describe en la parte experimental a continuación.

En una realización preferida, el compuesto de acuerdo con la invención es un inhibidor selectivo de Nav1.8. En el sentido de la invención, la expresión
5 "inhibidor selectivo del Nav1.8" significa preferentemente que el compuesto respectivo no presenta ninguna actividad inhibidora sobre Nav1.1, Nav1.2, Nav1.4, Nav1.5 y Nav1.6. El experto en la materia conoce formas adecuadas para determinar si un compuesto presenta efectos inhibidores sobre cualquiera de Nav1.1, Nav1.2, Nav1.4, Nav1.5 y Nav1.6.

10 La invención se refiere, por lo tanto, a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en la inhibición de Nav1.8.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento del dolor. Otro aspecto más de la invención se refiere a un método de tratamiento del dolor; que
15 comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un sujeto que lo necesite, preferentemente a un ser humano.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención como medicamento.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención. Preferentemente, la forma farmacéutica comprende un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más excipientes farmacéuticos tales como portadores, aditivos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables; y, opcionalmente, uno o más
25 principios activos farmacológicos adicionales. Son ejemplos de portadores,

aditivos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables adecuados las cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. Los expertos en la materia conocen estas sustancias (véase H. P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Editio Cantor Aulendoff).

5 La forma farmacéutica de acuerdo con la invención es preferentemente para la administración sistémica, tópica o local, preferentemente para la administración oral. Por lo tanto, la forma farmacéutica puede estar en forma de un líquido, semisólido o sólido, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables, gotas, zumos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones,
10 comprimidos, parches, películas, cápsulas, emplastos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma de partículas múltiples, por ejemplo, en forma de microgránulos o gránulos, si procede, prensado en comprimidos, decantados en cápsulas o suspendidos en un líquido, y también pueden administrarse tal cual.

15 La forma farmacéutica de acuerdo con la invención se prepara preferentemente con la ayuda de medios, dispositivos, métodos y procesos convencionales conocidos en la técnica. La cantidad del compuesto de acuerdo con la invención que ha de administrarse al paciente puede variar y depende, por ejemplo, del peso o la edad del paciente y también del tipo de
20 administración, la indicación y la gravedad del trastorno. Preferentemente se administran de 0,001 a 100 mg/kg, más preferentemente de 0,05 a 75 mg/kg, mucho más preferentemente de 0,05 a 50 mg de un compuesto de acuerdo con la invención por kg de peso corporal del paciente.

 Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a la forma
25 farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento del

dolor. Otro aspecto más de la invención se refiere a un método de tratamiento del dolor; que comprende la administración de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención a un sujeto que lo necesite, preferentemente a un ser humano.

5 EJEMPLOS

Protocolos experimentales

En las descripciones de los protocolos experimentales se usan las siguientes abreviaturas: ABPR = regulador automático de contrapresión; ADDP = 1'-(azodicarbonil)dipiperidina, ac. = acuoso; Boc = *tert*-butiloxicarbonilo;

10 Brettphos-Pd-G3 = [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'- triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1' -bifenil)]paladio(II)-metanosulfonato -metanosulfonato;

DAST = trifluoruro de dietilaminosulfuro, DCE = dicloroetano, DCM = diclorometano; DIAD = diisopropilazodicarboxilato; DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMP = peryodinano de

15 Dess-Martin, DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno, EDC o EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, EtOAc = acetato de etilo; Et₂O = dietil éter; EtOH = etanol; h = hora; HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; Hex = hexano; HMPA = hexametilfosforamida, HPLC = cromatografía de líquidos de

20 alto rendimiento; HOBt = hidroxibenzotriazol; ITX = isopropiltioxantona; KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio; LAH = hidruro de litio y aluminio, CLEM = cromatografía de líquidos-espectrometría de masas; LiHMDS = bis(Trimetilsilil)amida de litio; MeCN = acetonitrilo; MeI = yoduro de metilo; MeOH = metanol; MeSO₂Cl = cloruro de metanosulfonilo; min = minuto; Ms =

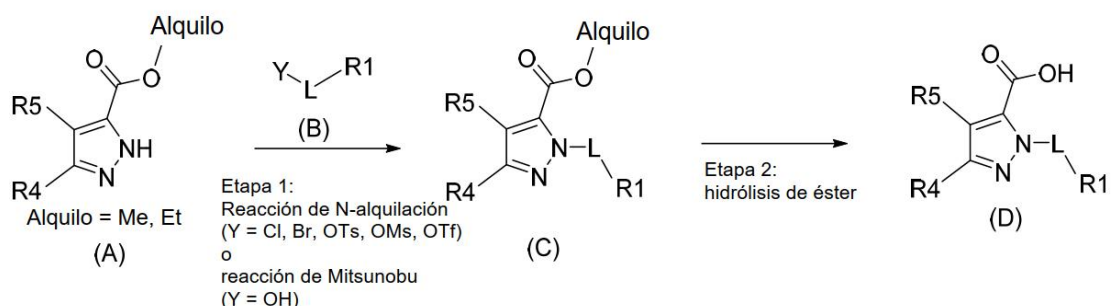
25 metanosulfonilo; MTBE = metil *tert*-butil éter; NIS = *N*-yodosuccinimida; NMO =

N-óxido de N-metilmorfolina, RMN = resonancia magnética nuclear; FN = fase normal; PE = éter de petróleo; PG = grupo protector; PIDA = (diacetoxiyodo)benceno; prep. = preparativa; ta = temperatura ambiente; t_R = tiempo de retención; sat. = saturado; SEM = 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SFC = cromatografía de fluidos supercríticos; MP = material de partida; TBAF = fluoruro de tetra-n-butilamonio; TBDMS = *tert*-butildimetilsililo; TCFH = hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio, TEA = trietilamina; Tf = trifluorometilsulfonilo; TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano; TMSCF₃ = trifluorometiltrimetilsilano; Ts = p-toluenosulfonilo.

10 Esquemas de síntesis generales

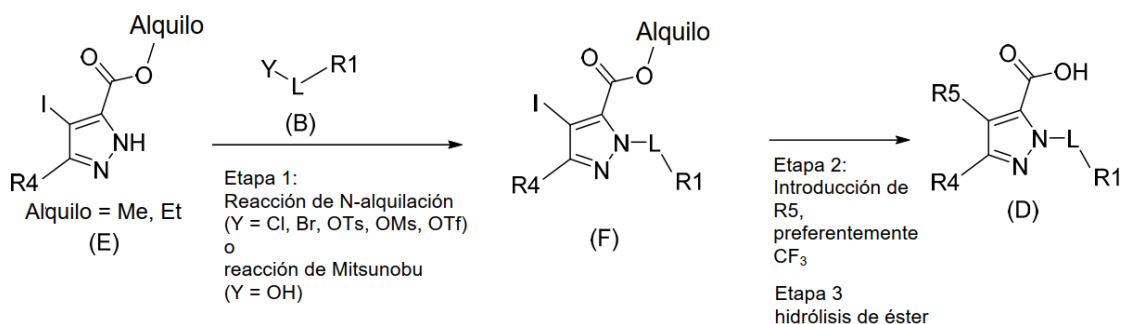
Como se ilustra en el Esquema 1, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante *N*-alquilación de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de alquilo de fórmula general (A) con reactivos de alquilación funcionalizados adecuadamente de fórmula general (B) (donde Y es un grupo saliente, tal como Br, Cl, OTs, OMs, OTf) en condiciones básicas para proporcionar compuestos de fórmula general (C). Como alternativa, los intermedios de fórmula general (C) pueden prepararse usando una reacción de Mitsunobu entre 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de alquilo de tipo (A) y alcoholes de fórmula general (B) (donde Y es OH) (*Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6, 2551-2651). Los alcoholes de fórmula general (B) con Y=OH están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en la presente invención o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos convencionales que conoce el experto en la materia. Los intermedios de fórmula general (C) pueden hidrolizarse a ácidos carboxílicos de fórmula general (D).

Esquema 1: L, R1, R4, R5 son como se definen en la reivindicación 1.



En algunas realizaciones, los intermedios deben portar uno o más grupos protectores, tales como SEM (trimetilsililetoximetil) o Bn (bencilo) que se desprotegen después de la N-alkilación usando protocolos de desprotección convencionales conocidos en la técnica (T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, Nueva York, **1999**). En algunas realizaciones se usan interconversiones de grupos funcionales tales como la fluoración usando, por ejemplo, DAST (*Synthesis*, **2002**, 2561-2578) o la difluorometilación usando 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (*Chem. Soc. Rev.*, **2021**, **50**, 8214-8247).

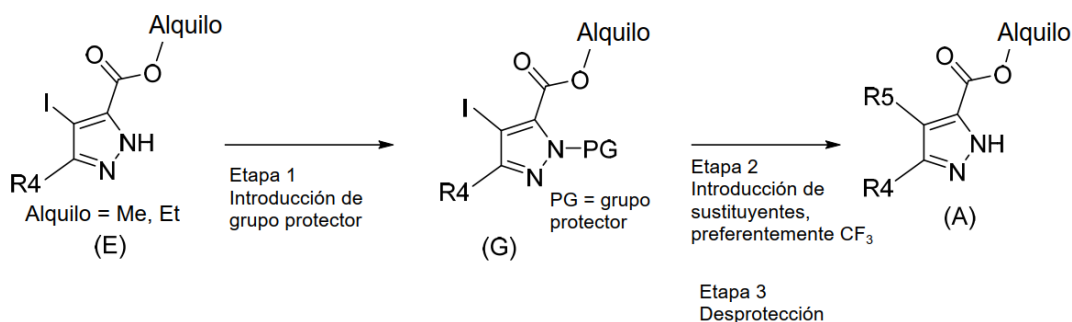
Esquema 2: L, R1, R4, R5 son como se definen en la reivindicación 1.



Como se ilustra en el Esquema 2, los intermedios de fórmula general (F) también pueden obtenerse mediante N-alkilación de 4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilatos de alquilo de fórmula general (E) con reactivos de alquilación adecuadamente funcionalizados de fórmula general (B) (Y es un grupo saliente,

tal como Br, Cl, OTs, OMs, OTf) en condiciones básicas para proporcionar intermediarios de fórmula general (F). La introducción del sustituyente R5, por ejemplo, a través de trifluorometilación con TMSCF_3 en presencia de CuI o acoplamiento de Suzuki seguido de hidrólisis de éster, proporciona intermediarios de fórmula general (D). Además, puede usarse una secuencia de reacción de vinilación catalizada por paladio, dihidroxilación catalizada por osmio y escisión de diol (utilizando NaIO_4) seguida de fluoración mediante, por ejemplo, DAST, para instalar un resto CHF_2 , que después de la hidrólisis del éster proporciona intermediarios de fórmula general (D) con $\text{R5}=\text{CHF}_2$. Como alternativa, puede usarse una reacción de Mitsunobu entre 4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxilatos de alquilo de fórmula general (E) y alcoholes de fórmula general (B) (donde Y es OH) para obtener intermediarios de fórmula general (F).

Esquema 3: R4, R5 son como se definen en la reivindicación 1.

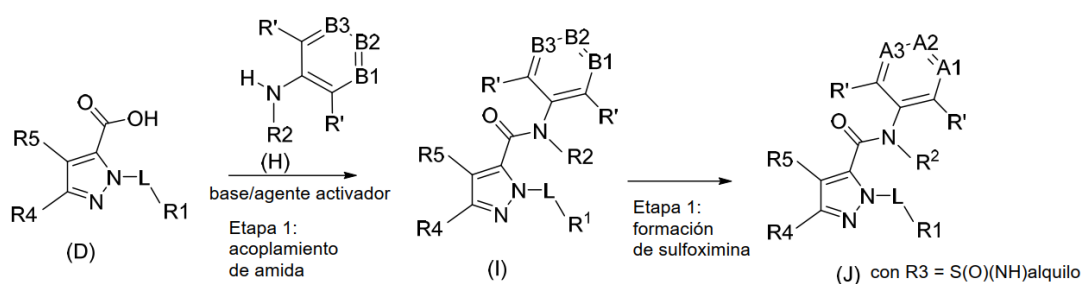


Como se ilustra en el Esquema 3, los 4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxilatos de alquilo de fórmula general (E) también pueden usarse para obtener 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de alquilo de fórmula general (A) usando una secuencia que consiste en la introducción de un grupo protector seguida de la introducción del sustituyente R5, por ejemplo, a través de trifluorometilación con TMSCF_3 en presencia de CuI o acoplamiento de Suzuki seguido de

desprotección. Son grupos protectores adecuados, por ejemplo, SEM (trimetilsililetoximetilo). Se conocen en la técnica protocolos convencionales de protección/desprotección (T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, Nueva York, **1999**).

5 Como se ilustra en el Esquema 4, los intermedios de fórmula general (D) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) usando acoplamiento de amida con (hetero)arilaminas de fórmula general (H) en presencia de un reactivo activador de ácido carboxílico, preferentemente HATU o POCl₃ y una base, preferentemente piridina o DIPEA (*March's Advanced Organic Chemistry*,
 10 **2007**, 6ª edición, páginas 1427-1474). Como alternativa, pueden sintetizarse intermedios de fórmula general (I) a partir de intermedios de fórmula general (C) usando (hetero)arilaminas de fórmula general (H) en condiciones básicas. La bases preferidas incluyen KHMDS. Los compuestos de fórmula general (I) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (J) usando protocolos
 15 adicionales conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, la preparación de un grupo alquil sulfonimidoílo a partir de un tioalcano (*Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 17293-17321).

Esquema 4: L, R1, R2, R4, R5, R', A1, A2, A3 son como se definen en la reivindicación 1. B1, B2, B3 independientemente entre sí pueden ser CR' o N o
 20 C-S-alquilo, siendo al menos uno de B1/B2/B3 C-S-alquilo.



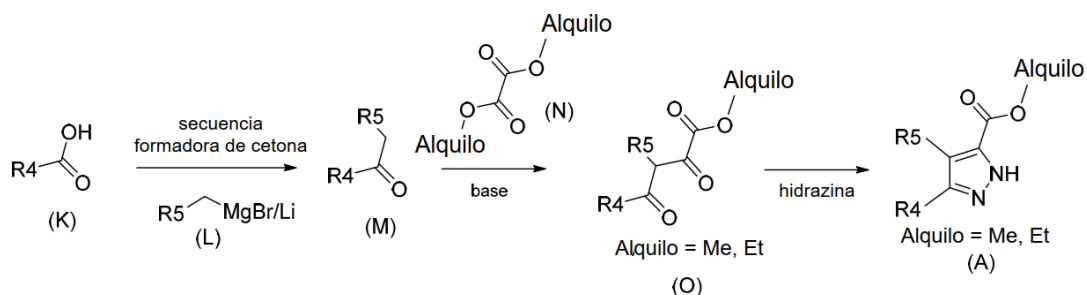
Como se ilustra en el Esquema 5, los ácidos de fórmula general (K) pueden convertirse en cetonas de fórmula general (M) a través de una secuencia convencional de interconversión de grupos funcionales. Los métodos

5 preferidos para conseguir esta transformación incluyen, por ejemplo, en primer lugar, una etapa de activación del ácido (por ejemplo, formación de amida de Weinreb) y el tratamiento posterior con un nucleófilo de carbono (por ejemplo, compuestos de organomagnesio o compuestos de organolitio de fórmula general (L)) (*Synthesis*, **2019**, 51, 2792-2808). Las cetonas de fórmula general

10 (M) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (O) a través de la desprotonación de (M) usando una base (por ejemplo, LiHMDS o K₂CO₃) y la adición del enolato resultante a compuestos de fórmula general (N). Los compuestos de fórmula general (O) pueden tratarse con hidrazina o hidrato de hidrazina para obtener compuestos de fórmula general (A). Las secuencias de

15 reacción similares están bien representadas en la bibliografía (por ejemplo, *Bioorg. & Medchem Lett.* **2007**, 17, 5620-5623, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 109, 350-359).

Esquema 5: R₄, R₅ son como se definen en la reivindicación 1.



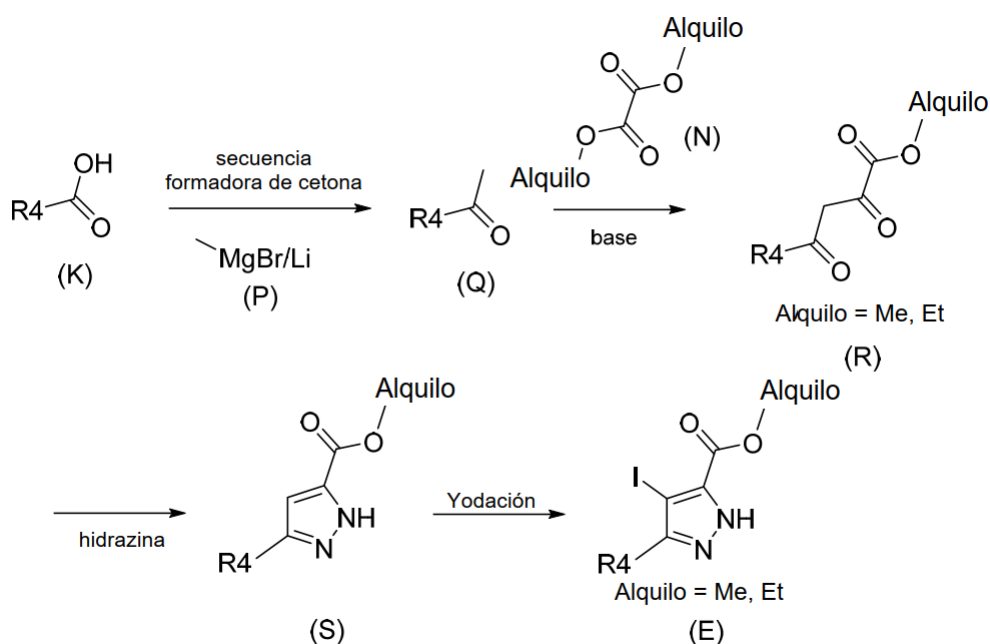
Los 1H-pirazol-5-carboxilatos de alquilo de fórmula general (A), los compuestos de organomagnesio o los compuestos de organolitio de fórmula general (L) y los alquinoxalatos de fórmula general (N) están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en la presente invención o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos convencionales que conoce el experto en la materia.

Como se ilustra en el Esquema 6, los ácidos de fórmula general (K) pueden convertirse en cetonas de fórmula general (Q) a través de una secuencia convencional de interconversión de grupos funcionales. Los métodos preferidos para conseguir esta transformación incluyen, por ejemplo, en primer lugar, una etapa de activación del ácido (por ejemplo, formación de amida de Weinreb) y el tratamiento posterior con un nucleófilo de carbono (por ejemplo, compuestos de organomagnesio o compuestos de organolitio de fórmula general (L)) (*Synthesis*, **2019**, 51, 2792-2808). Las cetonas de fórmula general (Q) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (R) a través de la desprotonación de (Q) usando una base (por ejemplo, LiHMDS) y la adición del enolato resultante a compuestos de fórmula general (R). Los compuestos de fórmula general (R) pueden tratarse con hidrazina o hidrato de hidrazina para obtener compuestos de fórmula general (S). Los compuestos de fórmula general (E) pueden obtenerse mediante yodación (por ejemplo, con NIS) de los

compuestos de fórmula general (S).

Las secuencias de reacción similares están bien representadas en la bibliografía (por ejemplo, *Bioorg. & Medchem Lett.* **2007**, 17, 5620-5623, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 109, 350-359).

5 **Esquema 6:** R4 es como se define en la reivindicación 1.



Los 1H-pirazol-5-carboxilatos de alquilo de fórmula general (A), los compuestos de organomagnesio o los compuestos de organolitio de fórmula general (P), las cetonas de fórmula general (Q) y los alquiloalatos de fórmula general (N) están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en la presente invención o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos convencionales que conoce el experto en la materia.

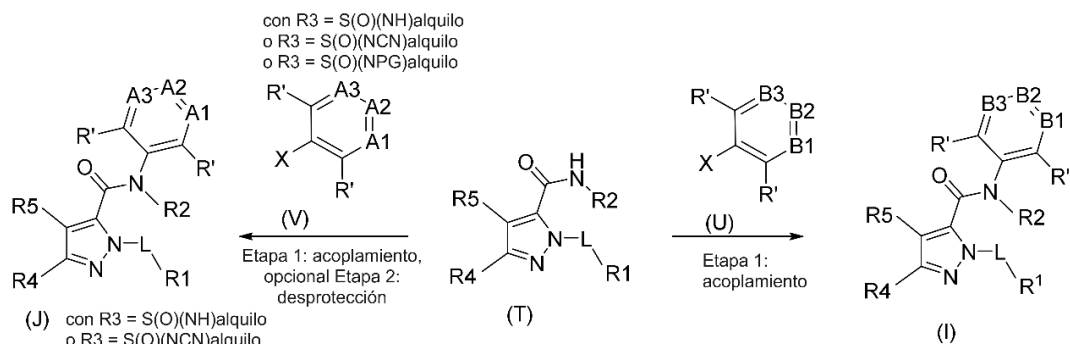
10

Como se ilustra en el Esquema 7, las amidas de fórmula general (T) pueden convertirse, junto con (hetero)arilhaluros de fórmula general (U), en compuestos de fórmula general (I) a través de acoplamientos catalizados por

15

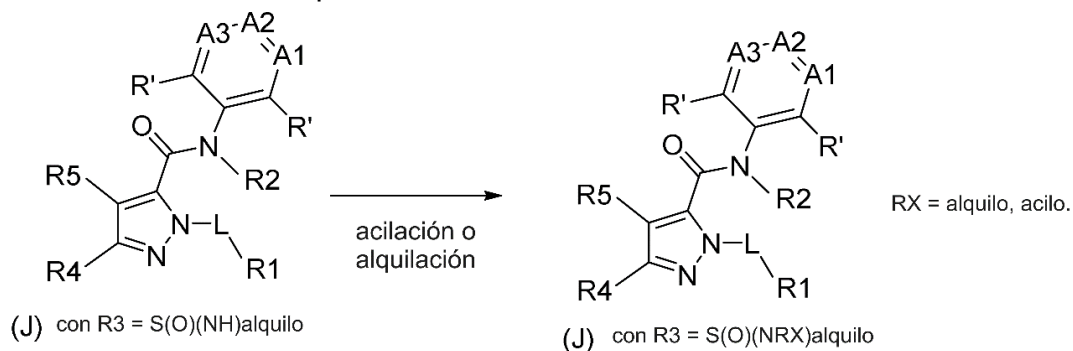
metales de transición, empleando, por ejemplo, catalizadores a base de cobre o paladio con ligandos adecuados. Como alternativa, las amidas de fórmula general (T) pueden convertirse, junto con arilhalogenuros de fórmula general (V), en compuestos de fórmula general (J) a través de acoplamientos catalizados por metales de transición, empleando, por ejemplo, catalizadores a base de cobre o paladio con ligandos adecuados. Los catalizadores y ligandos adecuados incluyen, por ejemplo, Brettphos-Pd-G3 o el complejo de benceno sulfonato de trifluorometano CuI/Cu(I) en combinación con DMEDA, trans-1,2-diaminociclohexano o trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. Si se usan arilhalogenuros de fórmula general (V) con $R_3 = S(O)(NPG)alquilo$ en la etapa 1, se requiere desprotección usando métodos conocidos por el experto en la materia para proporcionar compuestos de fórmula general (J). Los grupos protectores adecuados incluyen Boc, la desprotección puede conseguirse en condiciones ácidas, usando, por ejemplo, TFA. Pueden prepararse amidas de fórmula general (T) usando métodos convencionales utilizados en la técnica, por ejemplo, a través de acoplamiento de amida de ácidos de fórmula general (D) o tratamiento de ésteres de fórmula general (C) con las aminas correspondientes.

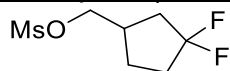
Esquema 7: L, R1, R2, R4, R5, R', A1, A2, A3 son como se definen en la reivindicación 1. B1, B2, B3 independientemente entre sí pueden ser CR' o N o C-S-alquilo, siendo al menos uno de B1/B2/B3 C-S-alquilo. X = haluro.



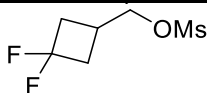
Como se ilustra en el Esquema 8, los compuestos de fórmula general (J) con $R3 = S(O)(NH)alquilo$ pueden transformarse en compuestos de fórmula general (J) con $R3 = S(O)(NRX)alquilo$ ($RX = alquilo, acilo$) a través de reacciones conocidas por el experto en la materia. La alquilación puede conseguirse tras el tratamiento con agentes alquilantes, por ejemplo, epóxidos con catálisis de ácidos de Lewis o acoplamientos de tipo Chan-Lam (*Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 17293-17321). La acilación puede conseguirse usando condiciones convencionales de acoplamiento de amidas conocidas por el experto en la materia. Puede ser necesaria protección/desprotección, conocida por el experto en la materia.

Esquema 8: L, R1, R2, R4, R5, R', A1, A2, A3 son como se definen en la reivindicación 1. $RX = alquilo, acilo$.

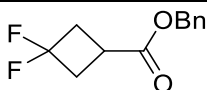


Metanosulfonato de (3,3-difluorociclopentil)metilo

A una solución agitada de (3,3-difluorociclopentilo)metanol (1,20 g) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (2,90 ml) y MsCl (0,82 ml) a 0 °C y la mezcla
 5 resultante se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se lavó con solución helada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,5 g) que se usó sin purificación adicional.

10 **Intermedio 2**Metanosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo

A una solución agitada de (3,3-difluorociclobutil)metanol (5,0 g) en DCM (100 ml) se le añadieron Et₃N (12 g) y MsCl (12 g) a 0 °C y la mezcla se agitó
 15 durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con DCM (2x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, en bruto) que se usó sin purificación adicional.

20 **Intermedio 3**3,3-Difluorociclobutano-1-carboxilato de bencilo

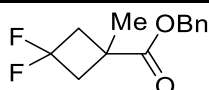
Se añadió NaOH (2 M, 35 ml) a ta a una solución agitada de 3,3-difluorociclobutano-1-carboxilato de metilo (5,0 g) en MeOH (50 ml) y se

calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó con solución saturada de KHSO₄ para mantener un pH~2. El precipitado se recogió por filtración y se coevaporó con tolueno a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF
 5 (50 ml), se añadieron secuencialmente K₂CO₃ (20,3 g) y BnBr (8,4 ml) a ta y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de picado y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera fría, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante
 10 cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-10 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (6,5 g, 86 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 3,00-2,80 (m, 5H).

Intermedio 4

3,3-Difluoro-1-metilciclobutano-1-carboxilato de bencilo

15



A una solución agitada de 3,3-difluorociclobutano-1-carboxilato bencilo (Intermedio 3, 2,0 g) en THF (60 ml) con Ar (g) se le añadieron KHMDS 1 M (17,7 ml) y MeI (2,2 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 8 h a -78 °C seguidas de 16 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. y se
 20 extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de Na₂S₂O₃, salmuera fría, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-15 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 57 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,40-7,34 (m, 5H), 5,16 (s, 2H),

3,11-3,00 (c, 2H), 2,48-2,37 (m, 2H), 1,50 (t, 3H).

Intermedio 5

(3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metanol

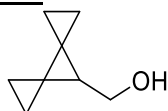


- 5 Parte 1: A una solución agitada de 3,3-difluoro-1-metilciclobutano-1-carboxilato de bencilo (Intermedio 4, 0,40 g) en EtOH (2 ml) se le añadió NaOH 5M (1,66 ml) en porciones a ta y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (20 ml). La fase acuosa se acidificó con
- 10 solución de KHSO₄ y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3,3-difluoro-1-metilciclobutano-1-carboxílico (0,25 g, en bruto).

- Parte 2: Se añadió LAH (1M en THF, 3,65 ml) gota a gota a 0 °C a una
- 15 solución agitada de ácido 3,3-difluoro-1-metilciclobutano-1-carboxílico (Parte 1, 0,25 g) en Et₂O (10 ml) y la mezcla resultante se dejó agitar durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota Na₂SO₄ helado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el
- 20 compuesto del título (0,16 g, en bruto).

Intermedio 100

Diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetanol

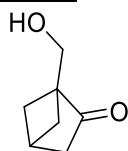


A una solución de ácido diespiro[2.0.2⁴.1³]heptano-7-carboxílico (0,2 g)

en Et₂O (10,0 ml) se le añadió LAH (2,4 M en THF, 1,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con solución saturada de Na₂SO₄. La parte acuosa se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se
 5 secaron (Na₂SO₄) y la capa orgánica se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,18 g, en bruto).

Intermedio 101

1-(Hidroximetil)biciclo[2.1.1]hexan-2-ona



10

Parte 1: A una solución de 2-(hidroximetil)acrilato de metilo (10,0 g) en DCM (150 ml) se le añadieron tricloroacetimidato de bencilo (32,2 ml) y ácido triflico (catalítico) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas
 15 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30 %/Hex) para proporcionar 2-((benciloxi)metil)acrilato de metilo (12,0 g, 68 %).

20

Parte 2: A una solución de 2-((benciloxi)metil)acrilato de metilo (12,0 g) en una mezcla de THF-H₂O (8:1) (5 ml) se le añadió LiOH·H₂O (7,3 g) a ta. La reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. La parte acuosa se acidificó con

solución saturada de KHSO_4 a $\text{pH} \sim 2$ a 0°C y se extrajo con EtOAc (3×25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para conseguir ácido 2-((benciloxi)metil)acrílico, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: (10,0 g, 89 %).

Parte 3: A una solución de ácido 2-((benciloxi)metil)acrílico (10,0 g) en DCM (70 ml) se le añadieron EDC·HCl (15,0 g), DIPEA (27,3 ml) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (9,42 g) a *ta*. La reacción se agitó a *ta* durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-30 %/Hex) para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-N-metoxi-N-metil acrilamida (8,0 g, 65 %). CLEM $m/z = 236$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Parte 4: A una solución de 2-((benciloxi)metil)-N-metoxi-N-metil acrilamida (8,0 g) en THF (100,0 ml) se le añadió cloruro de alil magnesio (2 M en THF, 34,0 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 0-30 %/Hex) para proporcionar 2-((benciloxi)metil)hexa-1,5-dien-3-ona (5,0 g, 68 %). CLEM $m/z = 217$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Parte 5: Una solución de 2-((benciloxi)metil)hexa-1,5-dien-3-ona (2,5 g) en acetonitrilo (100 ml) se desgasificó durante 15 min seguido de la adición de

ITX (0,29 g) a ta. Después, la mezcla de reacción se sometió a irradiación de 365 nm (lámpara UV) durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-30 %/Hex) para proporcionar 1-((benciloxi)metil)biciclo[2.1.1]hexan-2-ona (1,5 g, 60 %).

Parte 6: A una solución de 1-((benciloxi)metil)biciclo[2.1.1]hexan-2-ona (1,0 g) en MeOH (30,0 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (50 % de humedad, 0,1 g) a ta. Después, la mezcla de reacción se agitó a presión de globo de H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y el filtrado se evaporó a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-30 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (0,38 g, 65 %).

Intermedio 102

Espiro[2.2]pentan-1-ilmetanol



15

A una solución de ácido espiro[2.2]pentano-1-carboxílico (0,9 g) en Et₂O (30 ml) se le añadió LAH (2,4 M en THF, 5,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución saturada de Na₂SO₄. Después, la mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado con lecho de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 51 %). CLEM m/z = 97 [M-H]⁻.

20

Intermedio 103

(6,6-Difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metanol

Parte 1: A una solución agitada de ácido 6-oxoespiro[2.3]hexano-4-carboxílico (1,0 g) en DMF (15 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,5 g) y BnBr (0,9 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró a presión reducida para conseguir el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-50 %/Hex) para obtener 6-oxoespiro[2.3]hexano-4-carboxilato de bencilo (1,5 g, 91 %).

Parte 2: A 6-oxoespiro[2.3]hexano-4-carboxilato de bencilo (1,7 g) se le añadió DAST (4,4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó mediante la adición de solución saturada fría de NaHCO₃ y agitación durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-10 %/Hex) para obtener 6,6-difluoroespiro[2.3]hexano-4-carboxilato de bencilo (1,4 g, 75 %).

Parte 3: A una solución agitada de 6,6-difluoroespiro[2.3]hexano-4-carboxilato de bencilo (2,5 g) en THF (50 ml) se le añadieron KHMDS (1 M, 30,0 ml) y MeI (2,5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a

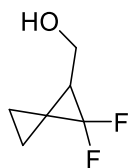
ta. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (3×500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría y se secaron sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró a presión reducida para conseguir el compuesto en bruto que se purificó
5 mediante cromatografía CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 0-10 %/Hex) para obtener 6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexano-4-carboxilato de bencilo (1,6 g, 60 %).

Parte 4: A una solución de 6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexano-4-carboxilato de bencilo (2,0 g) en EtOH (15 ml) se le añadió NaOH 5 N (8 ml) a
ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se
10 concentró a presión reducida y se diluyó con agua. La parte acuosa se acidificó con HCl 2 N a pH ~2. La parte acuosa se extrajo con EtOAc (3×500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para conseguir ácido 6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexano-4-carboxílico (1,0 g, 75 %).

15 Parte 5: A una solución agitada de ácido 6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexano-4-carboxílico (1,5 g) en Et_2O (75 ml), se le añadió LAH (2 M en THF, 9,0 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió solución saturada helada de Na_2SO_4 gota a gota. La parte acuosa se extrajo
20 con Et_2O (4×500 ml). La parte orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 0-100 %/Hex) para obtener el compuesto del título (1,1 g, 79 %).

Intermedio 104

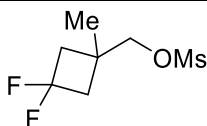
25 (2,2-Difluoro-espiro[2.2]pentan-1-il)metanol



A una solución de ácido 2,2-difluoroespíro[2.2]pentano-1-carboxílico (0,2 g) en Et₂O (15 ml) se le añadió LAH (2,4 M en THF, 1,12 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de
 5 reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con solución saturada de Na₂SO₄. La mezcla de reacción se retiró mediante filtración y el filtrado se diluyó con EtOAc. La parte orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂,
 10 EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 66 %).

Intermedio 6

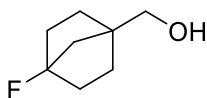
Metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo



A una solución agitada de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil) metanol (0,40 g)
 15 en DCM (15 ml) se le añadieron Et₃N (0,88 ml) y MsCl (0,23 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a ta. Después, la mezcla de reacción se lavó con solución helada de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el
 20 compuesto del título (0,16 g, en bruto).

Intermedio 7

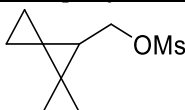
(4-Fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



A una solución agitada de ácido 4-fluorobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (0,25 g) en THF (15 ml) se le añadió complejo de borano y sulfuro de dimetilo (0,3 ml) gota a gota a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 5 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-30 %/Hex) para obtener el compuesto del título (0,20 g, 88 %).

Intermedio 105

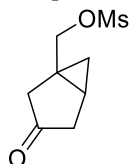
10 Metanosulfonato de diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetilo



A una solución de diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetanol (Intermedio 100, 0,4 g) en DCM (15,0 ml) se le añadieron MsCl (0,4 ml) y Et₃N (1,4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de 15 reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para conseguir el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,65 g, en bruto).

Intermedio 106

20 Metanosulfonato de (3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metilo



Parte 1: A una solución agitada de but-2-ino-1,4-diol (5,0 g) en DCM

(100 ml) se le añadieron imidazol (7,9 g) y cloruro de TBDMS (10,53 g) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (250 ml) y se extrajo con DCM (2×250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-2-in-1-ol (10,4 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte 2: A una solución agitada de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-2-in-1-ol (10 g) en DCM (200 ml) se le añadió DMP (42,4 g) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C - ta durante 6 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con DCM en exceso (300 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 3 %/PE) para proporcionar 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-2-in-1-ol (7,1 g, 61 % en 2 etapas).

Parte 3: A una solución agitada de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-2-in-1-ol (7,0 g) en THF (105 ml) se le añadió cloruro de alil magnesio (1 M en THF, 105,9 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C - ta durante 3 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl (250 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2×200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 7 %/PE) para proporcionar 7-((*tert*-

butildimetilsilil)oxi)hept-1-en-5-in-4-ol (5,6 g, 66 %).

Parte 4: A una solución agitada de 7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)hept-1-en-5-in-4-ol (3,5 g) en tolueno (70 ml) se le añadió PtCl₂ (194 mg) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a 85 °C durante 8 h en una atmósfera de argón.

5 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante
10 cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 2 %/PE) para proporcionar 1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (1,62 g, 46 %).

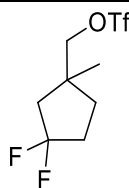
Parte 5: A una solución agitada de 1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (1,6 g) en THF (32 ml) se le añadió TBAF en THF (1 M, 8,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se
15 agitó a 0 °C - ta durante 2 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (50 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-
20 (hidroximetil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (890 mg, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte 6: A una solución agitada de 1-(hidroximetil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (0,8 g) en DCM (15 ml) se le añadió TEA (0,961 g) seguido de MsCl (1,08 g) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción
25 se agitó a 0 °C-ta durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría

(20 ml) y se extrajo con DCM (2×25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Intermedio 107

Trifluorometanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metilo



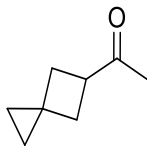
Parte 1: A una solución agitada de 3-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (50 g) en DCM (750 ml) se le añadió DAST (169 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada fría de NaHCO₃ (1,5 l) y se extrajo con DCM (2×1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (800 ml) y salmuera (800 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,3-difluorociclopentano-1-carboxilato de etilo (52 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte 2: A una solución agitada de 3,3-difluorociclopentano-1-carboxilato de etilo (50,0 g) en THF (70 ml) se le añadió LiHMDS en THF (1 M, 365 ml) a -5 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de yoduro de metilo (59,83 g) en THF (1,0 l) y la mezcla se agitó a 0 °C - ta durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con solución acuosa saturada de NH₄Cl (1,0 l) y se extrajo con EtOAc (2×1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se

lavarón con agua (700 ml) y salmuera (700 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,3-difluoro-1-metilciclopentano-1-carboxilato de etilo (51 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Parte 3: A una solución agitada de 3,3-difluoro-1-metilciclopentano-1-carboxilato de etilo (51,0 g) en THF (1,02 l) se le añadió LAH en THF (1 M, 398,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo picado (1 kg), el pH se ajustó con solución ac. 1 N de HCl a ~6. La mezcla se agitó
10 bien y después se extrajo con EtOAc (2×1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (700 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 15 %/PE) para proporcionar (3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metanol
15 (20,2 g, 42 % en 3 etapas).

 Parte 4: A una solución agitada de (3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metanol (20 g) en DCM (400 ml) se le añadió piridina (21,06 g) seguido de la adición de trifluorometano sulfónico anhídrido (48,88 g) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se
20 agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (2×500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (37,8 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin
25 purificación adicional.

Intermedio 1081-(Espiro[2.3]hexan-5-il)etan-1-ona

Parte 1: A una solución agitada de ácido 3-metilenociclobutano-1-
 5 carboxílico (3,7 g) en MeCN (50 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (16,1 g) y yodo
 metano (3,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La
 mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con Et_2O (3
 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y
 salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a
 10 presión reducida para proporcionar 3-metilenociclobutano-1-carboxilato de
 metilo (2,0 g, 48 %).

Parte 2: A una solución agitada de dietilcinc (43,6 ml) en DCM (40 ml) se
 le añadió TFA (4,8 ml) en DCM (2 ml). Después, se añadió diyodometano gota
 a gota (5,2 ml) en DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C
 15 durante 1 h. Después, se añadió 3-metilenociclobutano-1-carboxilato de metilo
 (3,5 g) en DCM (5 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 16 h.
 La mezcla de reacción se inactivó con solución sat de NH_4Cl (50 ml) y se
 extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
 agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se
 20 concentraron a presión reducida para conseguir el material en bruto que se
 purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 4-5 %/PE) para
 proporcionar espiro[2.3]hexano-5-carboxilato de metilo (3,5 g, 90 %).

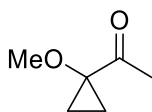
Parte 3: A una solución agitada de espiro[2.3]hexano-5-carboxilato de

metilo (4,0 g) en MeOH:H₂O (1:1, 40 ml) se le añadió LiOH·H₂O (3,6 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua fría (50 ml), la capa acuosa se acidificó a pH ~2 con HCl ac. 1 N y se
 5 extrajo con acetato de etilo (2× 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido espiro[2.3]hexano-5-carboxílico (2,2 g, 61 %).

Parte 4: A una solución agitada de ácido espiro[2.3]hexano-5-carboxílico
 10 (2,2 g) en Et₂O (20 ml) se le añadió MeLi (1,6 M en Et₂O, 3,6 ml) a -78 °C y la mezcla se dejó calentar a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con Et₂O (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida (temp del baño por
 15 debajo de 30 °C) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 47 %).

Intermedio 109

1-(1-Metoxiciclopropil)etan-1-ona



Parte 1: A una solución agitada de ácido 1-
 20 hidroxiciclopropanocarboxílico (5,0 g) en DMF (60 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 5,9 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos seguido de la adición de MeI (10,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en solución sat. de NH₄Cl (50 ml). La fase acuosa se extrajo con MTBE (100 ml × 3). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida a baja temperatura para obtener 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo (6,1 g, 95 %).

5 Parte 2: Una solución de 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo (6,4 g) en solución acuosa al 50 % de NaOH (64 ml) y metanol (64 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se diluyó con agua helada (100 ml) y se lavó con MTBE (50 ml). La capa acuosa
10 se acidificó con solución de NaHSO_4 a pH~4 y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a baja temperatura para obtener ácido 1-metoxiciclopropano-1-carboxílico (5,2 g, 91 %). CLEM m/z = 115 [M-H]⁻.

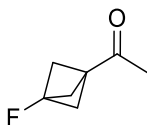
15 Parte 3: A una solución agitada de ácido 1-metoxiciclopropano-1-carboxílico (10,2 g) en DCM (500 ml) se le añadieron clorhidrato de metoxi(metil)amina (11,0 g), EDCI·HCl (24,0 g), HOBt (17,0 g) y Et_3N (44 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa helada 1 M de HCl (100 ml). La capa acuosa se
20 extrajo con DCM (3 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 0-30 %/Hex) para obtener N,1-dimetoxi-N-metilciclopropano-1-carboxamida (9,0 g, 64 %).

25 Parte 4: A una solución agitada de N,1-dimetoxi-N-metilciclopropano-1-

carboxamida (2,2 g) en Et₂O (30 ml) se le añadió MeMgBr (3 M en Et₂O, 14 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (80 ml) y se extrajo con Et₂O (2 × 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de un lecho de sílice y se concentraron a presión reducida a 20 °C para obtener el compuesto del título (1,5 g, 95 %).

Intermedio 110

1-(3-Fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona



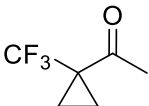
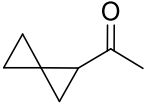
Parte 1: A una solución agitada de ácido 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (50,0 g) en DMF (500 ml) se le añadieron HATU (219,17 g), DIPEA (148,71 g) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (112,40 g) a ta y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2×250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-15 %/PE) para proporcionar 3-fluoro-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (50 g, 75 %). CLEM m/z = 174 [M+H]⁺.

Parte 2: A una solución agitada de 3-fluoro-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (50 g) en THF (250 ml) se le añadió MeMgBr (3 M en Et₂O, 144,3 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de

amonio (500 ml) y se extrajo con Et₂O (2 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (50,0 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

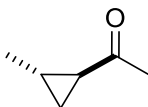
5 Intermedios 111-112

Los compuestos del título se prepararon a partir del ácido apropiado usando un método análogo al descrito para el Intermedio 110.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
111	1-(1-(Trifluorometil)ciclopropil)etan-1-ona  Ácido: ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxílico Rendimiento: 2,0 g, en bruto.
112	1-(Espiro[2.2]pentan-1-il)etan-1-ona  Ácido: ácido espiro[2.2]pentano-1-carboxílico Rendimiento: 1,0 g, 70 %.

Intermedio 113

10 1-((Trans)-2-metilciclopropil)etan-1-ona



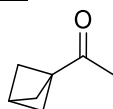
Parte 1: A una solución de ácido (trans)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (9,0 g) en DCM (250 ml) se le añadieron clorhidrato de

metoxi(metil)amina (11,5 g), EDCI·HCl (24,2 g), HOBt (17,1 g) y Et₃N (5,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa helada de HCl (1 M) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 500 ml). Las capas orgánicas
 5 combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-35 %/Hex) para obtener (trans)-N-metoxi-N,2-dimetilciclopropano-1-carboxamida (4,5 g, 35 %).

Parte 2: A una solución de (trans)-N-metoxi-N,2-dimetilciclopropano-1-carboxamida (4,5 g) en Et₂O (100 ml) se le añadió MeMgBr (3 M en Et₂O, 28,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O (2 × 300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de un lecho de sílice y se concentró a 20 °C para obtener el compuesto del título (1,2 g,
 15 43 %), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Intermedio 114

1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona



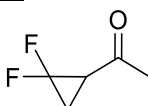
Parte 1: A una solución agitada de ácido biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (4,0 g) en DCM (100 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (4,62 ml) y DMF (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después se añadió una mezcla de clorhidrato de metoxi(metil)amina (5,2 g) y DIPEA (17,7 ml) en DCM (20 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante otras 2 h. La mezcla de reacción se

diluyó con agua helada y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-30 %/Hex) para conseguir N-metoxi-N-metilbicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (3,0 g, 54 %).

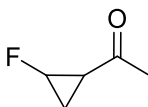
Parte 2: A una solución agitada de N-metoxi-N-metilbicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (2,3 g) en Et_2O (50 ml) se le añadió MeMgBr (3 M en Et_2O , 12,5 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con Et_2O (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida (a baja temperatura: $\sim 20\text{ }^\circ\text{C}$) para obtener el compuesto del título (1,3 g, 80 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 115

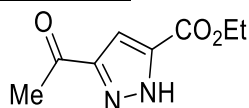
15 1-(2,2-Difluorociclopropil)etan-1-ona



A una solución agitada de ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (5,0 g) en Et_2O (50 ml) se le añadió MeLi (1,6 M en Et_2O , 38,4 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se dejó calentar lentamente a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida (temp. del baño por debajo de $30\text{ }^\circ\text{C}$) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

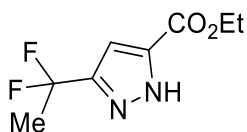
Intermedio 1161-(2-Fluorociclopropil)etan-1-ona

A una solución agitada de ácido 2-fluorociclopropano-1-carboxílico
 5 (4,0 g) en Et₂O (40 ml) se le añadió MeLi (1,6 M en Et₂O, 48 ml) a -78 °C y la
 mezcla se dejó calentar lentamente a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se
 vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con MTBE (3 × 30 ml). Las capas
 orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se
 secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida (temp. del
 10 baño por debajo de 30 °C) para producir el compuesto del título (4,0 g, en
 bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 183-Acetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

15 A una solución de InCl₃ (3,25 g) en agua (200 ml) se le añadieron but-3-
 in-2-ona (5,0 g) y diazoacetato de etilo (9,31 ml) a ta y la mezcla de reacción se
 agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se
 extrajo con EtOAc (3x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron
 con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El
 20 residuo se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (7,5 g,
 56 %). CLEM m/z = 183 [M+H]⁺.

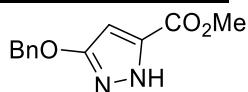
Intermedio 193-(1,1-Difluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de 3-acetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 18, 6,0 g) en DCM (150 ml) se le añadió DAST (17,4 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con solución sat. fría de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-40 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (6 g, 89 %). CLEM m/z = 205 [M+H]⁺.

10 Intermedio 20

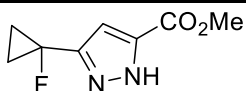
3-(Benciloxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 3-hidroxi-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (10 g) en DMF (180 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (25,24 g) y bromuro de bencilo (8,36 ml) a ta y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con hielo picado y se extrajo con EtOAc (3x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera fría, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (12 g, 73 %). CLEM m/z = 233 [M+H]⁺.

Intermedio 117

3-(1-Fluorociclopropil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



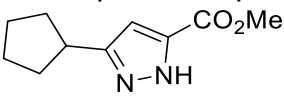
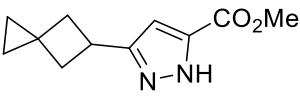
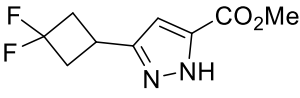
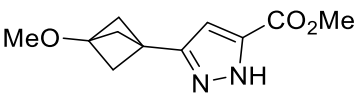
Parte 1: A una solución agitada de 1-(1-fluorociclopropil)etan-1-ona (4,0 g) en THF (40 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 58,7 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción después se le añadió oxalato de dimetilo (6,93 g) a -78 °C y la mezcla
5 de reacción resultante se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(1-fluorociclopropil)-2,4-dioxobutanoato de metilo (6,0 g, en
10 bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

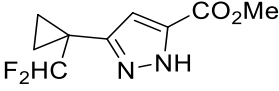
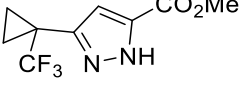
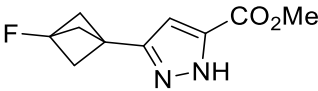
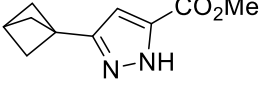
Parte 2: A una solución agitada de 4-(1-fluorociclopropil)-2,4-dioxobutanoato de metilo (6,0 g) en ácido acético (40 ml) se le añadió N₂H₄·H₂O (3,1 ml) a ta. La mezcla de reacción resultante después se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua
15 (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (50 ml), agua (15 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el material en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 25 %/PE) para producir el compuesto del título (2,9 g,
20 40 % en dos etapas). CLEM m/z = 185 [M+H]⁺.

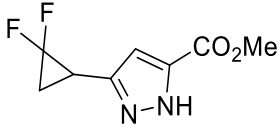
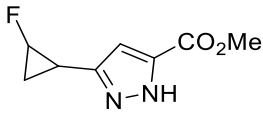
Intermedios 118-127

Los compuestos del título se prepararon a partir de las cetonas apropiadas usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 1-16 h para la parte 1 y un tiempo de reacción adecuado de entre 4-16 h
25 y una temperatura de reacción adecuada de entre 80-100 °C para la parte 2) al

descrito para el Intermedio 117.

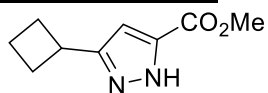
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
118	3-Ciclopentil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-ciclopentiletan-1-ona Rendimiento: 7,0 g, 39 % en dos etapas; CLEM m/z = 195 [M+H]⁺.
119	3-(Espiro[2.3]hexan-5-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(espiro[2.3]hexan-5-il)etan-1-ona (Intermedio 108) Rendimiento: 500 mg, 50 % en dos etapas.
120	3-(3,3-Difluorociclobutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(3,3-difluorociclobutil)etan-1-ona Rendimiento: 1,8 g, en bruto; CLEM m/z = 217 [M+H]⁺.
121	3-(3-Metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona Rendimiento: 300 mg, en bruto; CLEM m/z = 223 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
122	3-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)etan-1-ona Rendimiento: 2,9 g, 64 % en dos etapas; CLEM m/z = 217 [M+H]⁺.
123	3-(1-(Trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etan-1-ona (Intermedio 111) Rendimiento: 800 mg, 34 % en tres etapas; CLEM m/z = 235 [M+H]⁺.
124	3-(3-Fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona (Intermedio 110) Rendimiento: 25,0 g, 41 % en tres etapas; CLEM m/z = 211 [M+H]⁺.
125	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)etan-1-ona (Intermedio 114) Rendimiento: 1,0 g, en bruto.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
126	3-(2,2-Difluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(2,2-difluorociclopropil)etan-1-ona (Intermedio 115) Rendimiento: 1,5 g, 9 % en tres etapas; CLEM m/z = 203 [M+H]⁺.
127	3-(2-Fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Cetona: 1-(2-fluorociclopropil)etan-1-ona (Intermedio 116) Rendimiento: 500 mg, 7 % en tres etapas; CLEM m/z = 185 [M+H]⁺.

Intermedio 128

3-Ciclobutil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



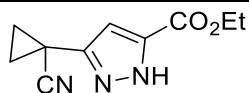
- 5 Parte 1: A una solución agitada de 1-ciclobutiletan-1-ona (4,0 g) y oxalato de dimetilo (4,2 g) en tolueno (30 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (5,4 g) en porciones en THF a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat 1 N de HCl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3×30 ml). Las capas orgánicas
- 10 combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-

ciclobutil-2,4-dioxobutanoato de metilo (4,2 g, 83 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM $m/z = 185 [M+H]^+$.

Parte 2: A una solución agitada de 4-ciclobutil-2,4-dioxobutanoato de metilo (4,0 g) en ácido acético (6,0 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2,1 g) a 0 °C. La
 5 mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de $NaHCO_3$ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se
 10 purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 25 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 81 %). CLEM $m/z = 181 [M+H]^+$.

Intermedio 129

3-(1-Cianociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



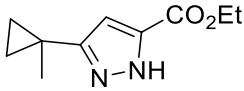
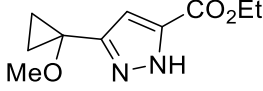
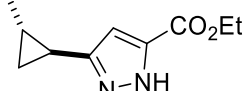
15 A una solución de 1-acetilciclopropano-1-carbonitrilo (4,2 g) en THF seco (80 ml) se le añadió tBuOK (1 M en THF, 46,2 ml) a ta y la mezcla se agitó durante 15 min seguido de la adición de oxalato de dietilo (5,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se añadieron $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2,7 ml) y ácido acético (5,7 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó
 20 a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se basificó (pH~8) con solución saturada de $NaHCO_3$ y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para conseguir el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-50 %/Hex) para

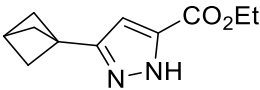
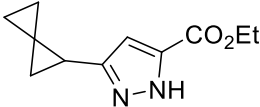
producir el compuesto del título (2,2 g, 28 %). CLEM m/z = 206 [M+H]⁺.

Intermedios 130-134

Los compuestos del título se prepararon a partir de las cetonas apropiadas usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 2-4 h en condiciones de reflujo) al descrito para el Intermedio 129.

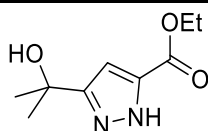
5

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
130	3-(1-Metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Cetona: 1-(1-metilciclopropil)etan-1-ona Rendimiento: 320 mg, 33 % en dos etapas; CLEM m/z = 195 [M+H]⁺.
131	3-(1-Metoxiciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Cetona: 1-(1-metoxiciclopropil)etan-1-ona (Intermedio 109) Rendimiento: 1,5 g, 39 %; CLEM m/z = 211 [M+H]⁺.
132	3-((trans)-2-Metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Cetona: 1-((trans)-2-metilciclopropil)etan-1-ona (Intermedio 113) Rendimiento: 0,9 g, 21 %; CLEM m/z = 195 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
133	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Cetona: 1-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}etan-1-ona (Intermediate 114) Rendimiento: 1,0 g, 33 %; CLEM m/z = 207 [M+H]⁺.
134	3-(Espiro[2.2]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Cetona: 1-(espiro[2.2]pentan-1-il)etan-1-ona (Intermedio 112) Rendimiento: 1,0 g, 70 %.

Intermedio 135

3-(2-Hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

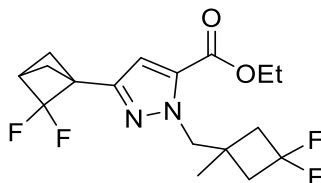


- 5 A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de cinc (5,186 g), 2-metilbut-3-in-2-ol (6,0 g) y Et₃N (14,91 ml) se le añadió lentamente 2-diazoacetato de etilo (9,758 g) a ta. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua helada (120 ml) y se extrajo con EtOAc (2×75 ml). Las capas orgánicas
- 10 combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna(SiO₂, EtOAc al 10-15 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 14 %).

CLEM $m/z = 199$ $[M+H]^+$.

Intermedio 136

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



5

Parte 1: A éster etílico del ácido 5-acetil-2H-pirazol-3-carboxílico (Intermedio 18, 1,50 g), (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metanol (1,35 g) y ADDP (2.49 g) en THF (80 ml) se les añadió tributilfosfina (2,5 g) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Después, se añadieron EtOAc (100 ml) y solución sat. de NaHCO_3 (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 5 %/Hex) para obtener 5-acetil-2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (2,03 g, 82 %). CLEM $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

10

15

Parte 2: Se disolvieron 5-acetil-2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (750 mg) y trifluorometanosulfonato de escandio(III) (61 mg) en 15 ml de DCM. Después, se añadió clorhidrato de 3,3-difluoroprop-2-en-1-amina (650 mg) y DIPEA (1,7 ml) en 10 ml de DCE y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de DIPEA (1,7 ml) y 2,2,2-trifluoroacetato de (2,2,2-trifluoroacetilo) (1,6 g). Después, la mezcla de reacción se agitó a ta

20

durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado, el embudo se lavó con 100 ml de DCM. La capa orgánica se lavó con solución sat. de NH_4Cl (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 5-[1-[3,3-difluoroalil-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]vinil]-2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (510 mg, 43 %).

Parte 3: Se disolvió 5-[1-[3,3-difluoroalil-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]vinil]-2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (720 mg) en MeCN (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) (17 mg) disuelto en MeCN (1 ml) y la mezcla resultante se irradió a 450 nm (intensidad del 95 % usando un aparato Lucent) durante 16 h a ta. Se añadió otra alícuota de hexafluorofosfato de (4,4'-di-t-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kN)fenil-kC]iridio(III) (17 mg) disuelto en MeCN (1 ml) y la reacción se irradió en las mismas condiciones durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. de NaHCO_3 . Las capas se separaron, se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 10 %/Hex) para producir 2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]-5-[5,5-difluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-3-azabicyclo[2.1.1]hexan-4-il]pirazol-3-carboxilato de etilo (580 mg, 80 %).

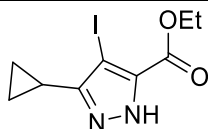
Parte 4: A una solución de 2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]-5-[5,5-difluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-3-azabicyclo[2.1.1]hexan-4-il]pirazol-3-carboxilato de etilo (580 mg) en EtOH (4 ml) se le añadió NaOH (74 mg) y la

mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 50 %/Hex) para producir 5-(5,5-difluoro-3-azabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (370 mg, 80 %). CLEM m/z = 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Parte 5: Se disolvió 5-(5,5-difluoro-3-azabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (270 mg) en THF desgasificado (2 ml), seguido de la adición de N-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometil)fenil]formamido 2,2-dimetilpropanoato (528 mg) en 2 ml de THF desgasificado. La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución sat. de NH_4Cl (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 5 %/Hex) al compuesto del título (80 mg, 31 %). CLEM m/z = 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 21

3-Ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

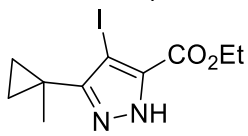
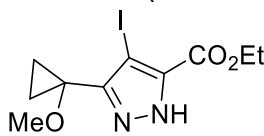


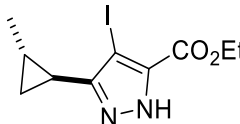
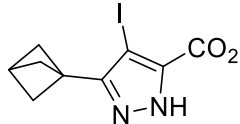
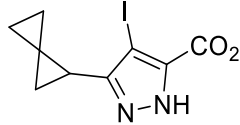
Se añadió NIS (26,27 g) en porciones a una solución de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (15 g) en DCM (150 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio saturado (200 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (2x 250 ml).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado (250 ml), salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 2-5 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (25 g, 90 %). CLEM $m/z = 307$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio

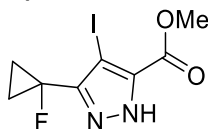
Los compuestos del título se prepararon a partir de los pirazoles apropiados usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 2-16 h y una temperatura de reacción adecuada de entre 0 °C-ta) al descrito para el Intermedio 21.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
137	4-Yodo-3-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 130) Rendimiento: 530 mg, 46 %; CLEM $m/z = 321$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
138	4-Yodo-3-(1-metoxiciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(1-metoxiciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 131) Rendimiento: 200 mg, 3 %; CLEM $m/z = 337$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
139	4-Yodo-3-((trans)-2-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-((trans)-2-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 132) Rendimiento: 3,3 g, 91 %; CLEM m/z = 321 [M+H]⁺.
140	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 133) Rendimiento: 1,3 g, 81 %; CLEM m/z = 333 [M+H]⁺.
141	4-Yodo-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 134) Rendimiento: 2,5 g, 91 %; CLEM m/z = 333 [M+H]⁺.

Intermedio 142

3-(1-Fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

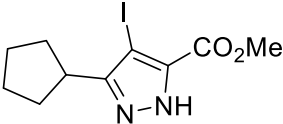
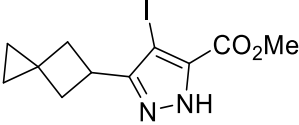
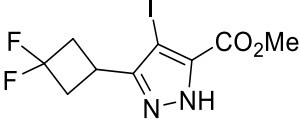


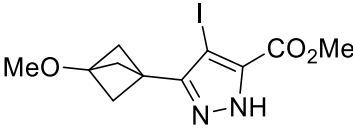
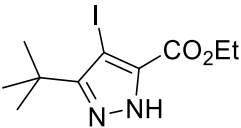
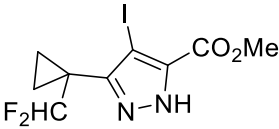
A una solución agitada de 3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 117, 2,9 g) en MeCN (30 ml) se le añadieron NIS (5,314 g) y ácido trifluoroacético (1 ml) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución hipo (solución saturada acuosa de Na₂S₂O₃, 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 4 %/PE) para obtener el compuesto del título (4,0 g, 82 %). CLEM m/z = 311 [M+H]⁺.

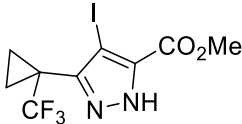
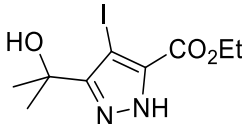
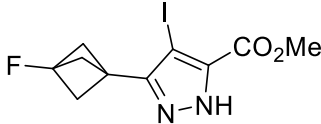
Intermedios 143-156

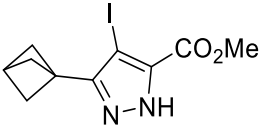
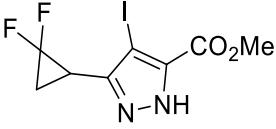
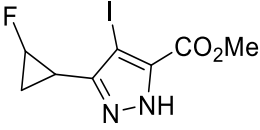
Los compuestos del título se prepararon a partir de los pirazoles apropiados usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 2-16 h y una temperatura de reacción adecuada de entre 0-80 °C) al descrito para el Intermedio 142.

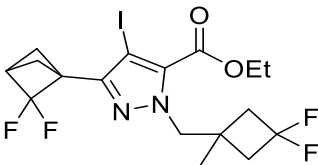
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
143	3-Ciclobutil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo Pirazol: 3-ciclobutil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 128) Rendimiento: 2,2 g mg, 95 %%; CLEM m/z = 307 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
144	3-Ciclopentil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-ciclopentil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 118) Rendimiento: 5,0 g 60 %.
145	4-Yodo-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 119) Rendimiento: 450 mg 55 %; CLEM m/z = 333 [M+H]⁺.
146	3-(3,3-Difluorociclobutil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(3,3-difluorociclobutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 120) Rendimiento: 2,1 g, en bruto; CLEM m/z = 343 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
147	4-Yodo-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 121) Rendimiento: 250 mg, 16 % en tres etapas; CLEM m/z = 349 [M+H]⁺.
148	3-(<i>terc</i>-Butil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(<i>terc</i>-butil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo Rendimiento: 4,2 g, 63 % en tres etapas; CLEM m/z = 323 [M+H]⁺.
149	3-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 122) Rendimiento: 3,9 g, 91 %.

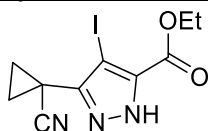
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
150	4-Yodo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 123) Rendimiento: 1,0 g, 94 %; CLEM m/z = 361 [M+H]⁺.
151	3-(2-Hidroxipropan-2-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 135) Rendimiento: 1,6 g, 49 %; CLEM m/z = 325 [M+H]⁺.
152	3-(3-Fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 124) Rendimiento: 30,0 g, 75 %; CLEM m/z = 335 [M-H]⁻.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
153	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 125) Rendimiento: 1,2 g, en bruto; CLEM m/z = 319 [M+H]⁺.
154	3-(2,2-Difluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 126) Rendimiento: 1,3 g, en bruto; CLEM m/z = 329 [M+H]⁺.
155	3-(2-Fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(2-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 127) Rendimiento: 600 mg, 71 %; CLEM m/z = 311 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
156	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 136) Rendimiento: 60 mg, 56 %; CLEM m/z = 487 [M+H]⁺.

Intermedio 157

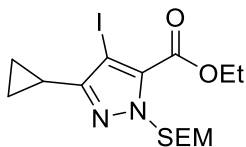
3-(1-Cianociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 5 A una solución de 3-(1-cianociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 129, 2,8 g) en DMF (30 ml) se le añadió NIS (9,22 g) a 0 °C y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con solución de Na₂S₂O₃ (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se evaporó a
- 10 presión reducida para conseguir el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 30 %/Hex) para conseguir el compuesto del título (2,6 g, 57 %).

Intermedio 22

3-Ciclopropil-4-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

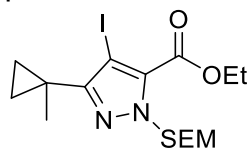


A una solución de 3-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo
 5 (Intermedio 21, 20 g) en DCM (200 ml) se le añadió DIPEA (34,4 ml) a 0 °C y la
 solución se agitó durante 30 min antes de añadir gota a gota una solución de
 SEM-Cl (15,6 ml) en DCM (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta
 durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo
 con DCM (2x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con
 10 salmuera (250 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión
 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna
 (SiO₂, EtOAc al 5 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (22 g,
 90 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 5,61 (s, 2H), 4,33 (c, 2H), 3,45 (t, 2H),
 1,89-1,85 (m, 1H), 1,34 (t, 3H), 0,96-0,90 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 4H), -0,09 (s,
 15 9H).

Intermedio 158

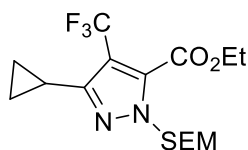
El compuesto del título se preparó a partir del pirazol apropiado usando
 un método análogo al descrito para el Intermedio 22.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
------------	---

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
158	4-Yodo-3-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 4-yodo-3-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 137) Rendimiento: 1,0 g, 84 %.

Intermedio 23

3-Ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



5

A una solución de 3-ciclopropil-4-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 22, 10 g) en DMF (60 ml) a ta se le añadieron KF (4,0 g), TMSCF₃ (23,8 ml) y CuI (8,72 g) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua fría (300 ml), se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (800 ml). El filtrado se lavó con agua (3x 100 ml), salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 2-5 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (7,8 g, 78 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 5,57 (s, 2H), 4,35 (quin, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 1,29 (c,

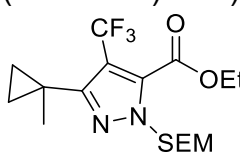
10

15

3H), 0,96-0,74 (m, 6H), -0,08 (s, 9H).

Intermedio 159

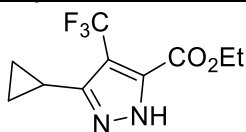
El compuesto del título se preparó a partir del pirazol apropiado usando un método análogo al descrito para el Intermedio 23.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
159	3-(1-Metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 4-yodo-3-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 158) Rendimiento: 850 mg, 97 %.

5

Intermedio 24

3-Ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

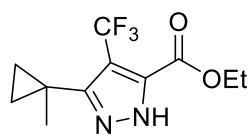


A una disolución de 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 23, 4,7 g) en EtOH (35 ml) se le añadió HCl 4M en dioxano (25 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (800 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (200 ml), agua (2x 100 ml), salmuera (250 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-60 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 58 %). CLEM m/z = 249 [M+H]⁺.

Intermedio 160

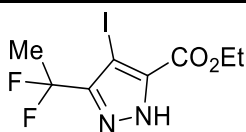
- 5 El compuesto del título se preparó a partir del pirazol apropiado usando un método análogo al descrito para el Intermedio 24.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
160	3-(1-Metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(1-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 159) Rendimiento: 430 mg, 72 %.

Intermedio 25

3-(1,1-Difluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

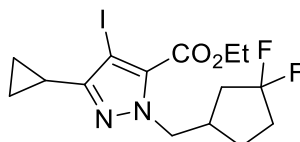
10



El compuesto del título se preparó (9 g, 92 %) a partir de 3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 19) usando un método análogo al descrito para el Intermedio 21. CLEM m/z = 331 [M+H]⁺.

Intermedio 26

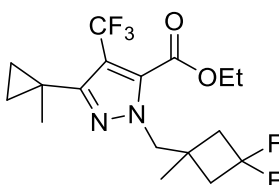
- 15 3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de

etilo

A una disolución de 3-ciclopropil-4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 21, 1,8 g) en DMF (12 ml) se le añadieron (3,3-difluorociclopentilo)metanosulfonato de metilo (1,5 g) y K₂CO₃ (1,22 g) a ta y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, EtOAc al 0-30 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 60 %). CLEM m/z = 425 [M+H]⁺.

Intermedio 161

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



15

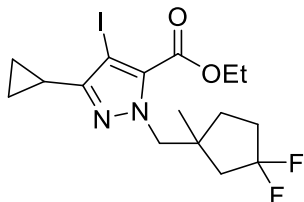
A una solución de 3-(1-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 160, 0,43 g) en DMF (10 ml) se le añadieron metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (0,42 g) y Cs₂CO₃ (1,34 g) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante

20

cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-15 %/Hex) para conseguir el compuesto del título (0,35 g, 56 %). CLEM m/z = 381 [M+H]⁺.

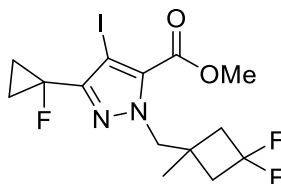
Intermedio 162

El compuesto del título se preparó a partir del pirazol y el agente alquilante apropiados usando un método análogo al descrito para el Intermedio 161.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
162	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 21) Agente alquilante: trifluorometanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metilo (Intermedio 107) Rendimiento: 2,7 g, 77 %. CLEM m/z = 439 [M+H]⁺.

Intermedio 163

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

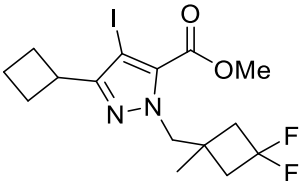


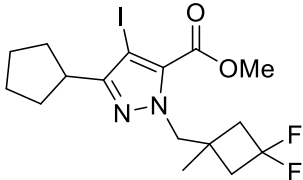
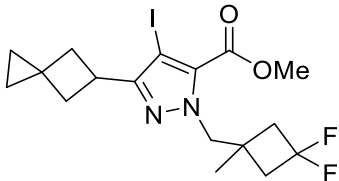
A una solución agitada de 3-(1-fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-

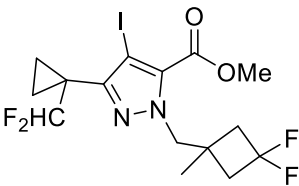
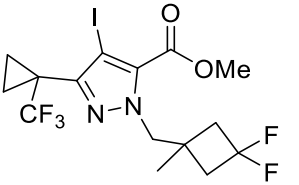
carboxilato de metilo (Intermedio 142, 4,0 g) en MeCN (40 ml) se le añadieron K_2CO_3 (5,341 g) y metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6, 5,527 g) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 5 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 54 %). CLEM m/z = 429 $[M+H]^+$.

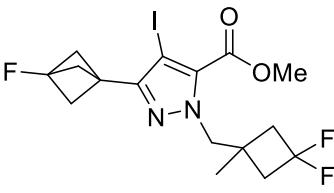
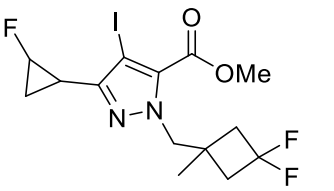
10 Intermedio 164-171

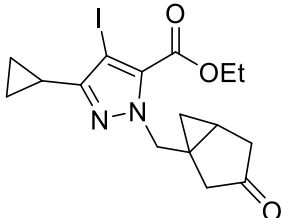
Los compuestos del título se prepararon a partir de los pirazoles apropiados y los mesilatos (ROMs) apropiados usando un método análogo al descrito para el Intermedio 163.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
164	3-Ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-ciclobutil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 143) ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Rendimiento: 2,6 g, 86 %; CLEM m/z = 425 $[M+H]^+$.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
165	3-Ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-ciclopentil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 144) ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Rendimiento: 300 g, 14 %, CLEM m/z = 439 [M+H]⁺.
166	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 4-yodo-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 145) ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Rendimiento: 400 mg, 68 %, CLEM m/z = 451 [M+H]⁺.

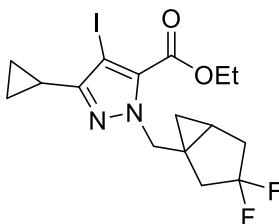
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
17	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 149) ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Rendimiento: 1,4 g, 44 %, CLEM m/z = 461 [M+H]⁺.
168	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 4-yodo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 150) ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Rendimiento: 1,3 g, 61 %, CLEM m/z = 479 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
169	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 152) ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Rendimiento: 21,0 g, 51 %, CLEM m/z = 455 [M+H]⁺.
170	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(2-fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 155) ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Rendimiento: 400 mg, 48 %, CLEM m/z = 429 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
171	3-Ciclopropil-4-yodo-1-((3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 21) ROMs: metanosulfonato de (3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metilo (Intermedio 106) Rendimiento: 0,4 g, 30 %, CLEM m/z = 415 [M+H]⁺.

Intermedio 172

3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



5

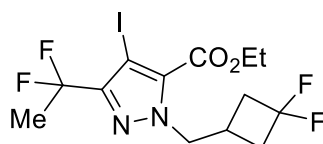
A una solución agitada de 3-ciclopropil-4-yodo-1-((3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 171, 400 mg) en DCM (5 ml) se le añadió DAST (1,56 g) a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C - ta

10 durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con DCM (2×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavarón con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 5 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 71 %).

5 Intermedio 27

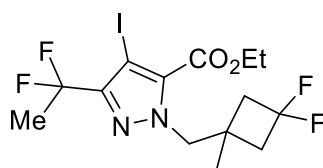
1-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó (0,8 g, 60 %) a partir de 3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 25) y metanosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (Intermedio 2) usando un método análogo al descrito para el Intermedio 26. CLEM m/z = 435 [M+H]⁺.

Intermedio 173

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

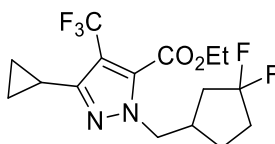


A una solución de 3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 25, 3,0 g) y metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6, 2,5 g) en DMF (20 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (5,9 g) a la y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría

(100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida para conseguir el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-5 %/Hex) para producir el compuesto del título (1,4 g, 34 %). CLEM m/z = 449 [M+H]⁺.

5 Intermedio 28

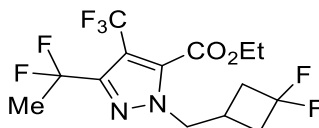
3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-yodo-
 10 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 26, 1,25 g) en DMF (20 ml) se le
 añadieron KF (0,5 g), CuI (1,12 g) y TMSF₃ (3,05 ml) a ta y la mezcla de
 reacción se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla se
 enfrió a ta y se diluyó con agua fría (300 ml) y se filtró a través de celite. El
 filtrado se extrajo con EtOAc (3x 100 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se
 15 secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se
 purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-5 %/Hex) para
 proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 83 %). CLEM m/z = 367 [M+H]⁺.

Intermedio 29

1-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-
 20 carboxilato de etilo

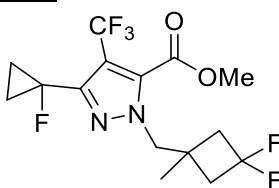


El compuesto del título se preparó (0,2 g, 46 %) a partir de 1-((3,3-

difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 27) usando un método análogo al descrito para el Intermedio 28. CLEM $m/z = 377 [M+H]^+$.

Intermedio 174

- 5 1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

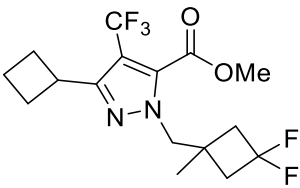
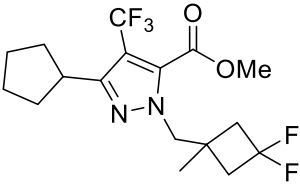


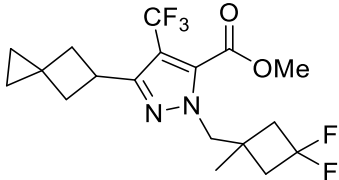
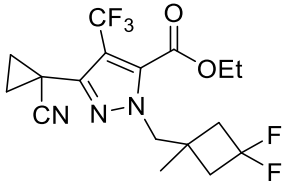
- A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 163, 3,0 g) en DMF (30 ml) en un tubo sellado se le añadieron KF (0,614 g) y CuI (2,060 g) a ta. La mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. A la mezcla de reacción después se le añadió $\text{CF}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (5,2 ml) a ta y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 5 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 58 %). CLEM $m/z = 371 [M+H]^+$.

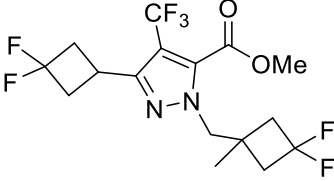
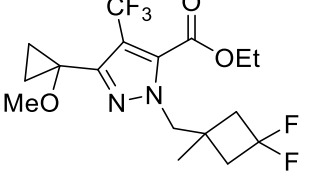
20 Intermedio 175-194

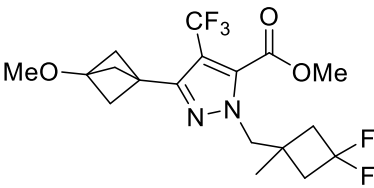
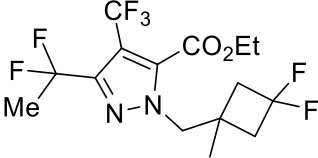
Los compuestos del título se prepararon a partir de los pirazoles apropiados usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 16-20 h y una temperatura de reacción adecuada de entre 90-100 °C) al

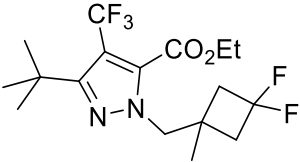
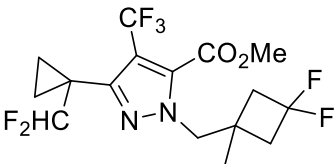
descrito para el Intermedio 174.

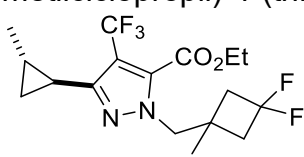
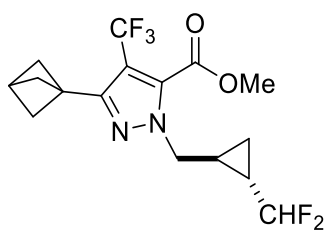
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
175	3-Ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 164) Rendimiento: 2,1 g, 57 %; CLEM m/z = 367 [M+H]⁺.
176	3-Ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 165) Rendimiento: 400 mg, 93 %; CLEM m/z = 381 [M+H]⁺.

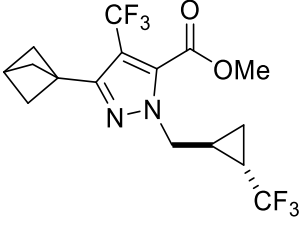
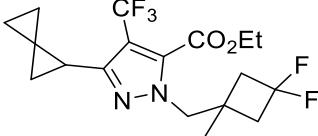
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
177	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 166) Rendimiento: 320 mg, 91 %; CLEM m/z = 393 [M+H]⁺.
178	3-(1-Cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(1-cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 223) Rendimiento: 250 mg, 57 %; CLEM m/z = 392 [M+H]⁺.

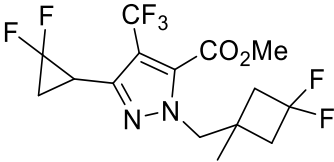
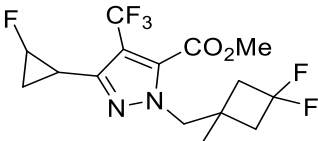
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
179	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 224) Rendimiento: 1,04 g, 58 %; CLEM m/z = 403 [M+H]⁺.
180	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metoxiciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(1-metoxiciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 225) Rendimiento: 150 mg, 55 %; CLEM m/z = 397 [M+H]⁺.

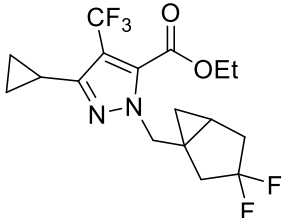
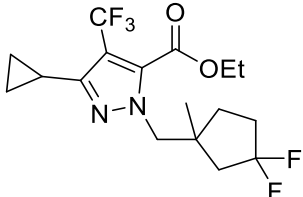
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
181	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 226) Rendimiento: 100 mg, 57 %; CLEM m/z = 409 [M+H]⁺.
182	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil) metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 173) Rendimiento: 390 mg, 37 %.

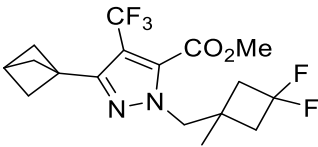
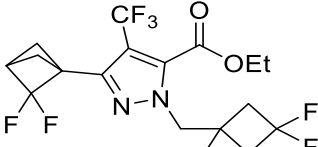
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
183	3-(<i>terc</i>-Butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(<i>terc</i>-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 173) Rendimiento: 1,8 g, 66 %; CLEM m/z = 383 [M+H]⁺.
184	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 167) Rendimiento: 900 mg, 51 %; CLEM m/z = 403 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
185	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-((trans)-2-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 241) Rendimiento: 1,0 g, 76 %; CLEM m/z = 381 [M+H]⁺.
186	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 234) Rendimiento: 70 mg, 53 %; CLEM m/z = 365 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
187	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 235) Rendimiento: 320 mg, en bruto; CLEM m/z = 383 [M+H]⁺.
188	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 1-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil]-4-yodo-3-{espiro[2.2]pentan-1-il}-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 248) Rendimiento: 640 mg, 52 %; CLEM m/z = 393 [M+H]⁺.

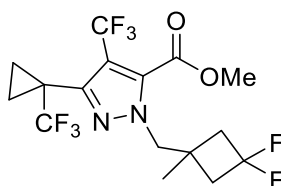
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
189	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 236) Rendimiento: 500 mg, en bruto; CLEM m/z = 389 [M+H]⁺.
190	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 170) Rendimiento: 200 mg, 57 %.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
191	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 172) Rendimiento: 200 mg, 77 %. CLEM m/z = 379 [M+H]⁺.
192	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 162) Rendimiento: 2,3 g, 91 %. CLEM m/z = 381 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
193	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato d metilo (Intermedio 238) Rendimiento: 0,5 g, 48 %, CLEM m/z = 379 [M+H]⁺.
194	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 156) Rendimiento: 60 mg, 55 %; CLEM m/z = 429 [M+H]⁺.

Intermedio 195

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 168, 1,2 g) en DMF (10 ml) en un tubo sellado se le añadieron HMPA (2,25 g) y

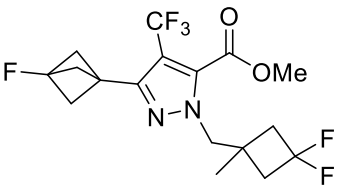
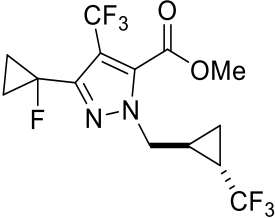
5 Cul (1,23 g) a ta y la mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. A la mezcla de reacción después se le añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,41 g) a ta. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

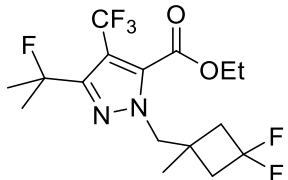
10 con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 5-6 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (830 mg, 78 %). CLEM m/z = 421 [M+H]⁺.

Intermedio 196-198

15 Los compuestos del título se prepararon a partir de los pirazoles apropiados usando un método análogo al descrito para el Intermedio 195.

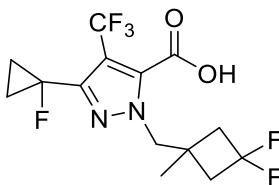
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
------------	---

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
196	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 170) Rendimiento: 3,0 g, 85 %; CLEM m/z = 397 [M+H]⁺.
197	3-(1-Fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 3-(1-fluorociclopropil)-4-yodo-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 231) Rendimiento: 320 mg, 74 %; CLEM m/z = 375 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
198	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 245) Rendimiento: 750 mg, 86 %; CLEM m/z = 387 [M+H]⁺.

Intermedio 199

Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico



5

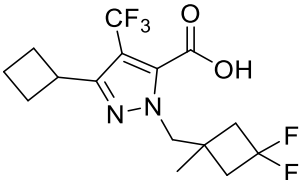
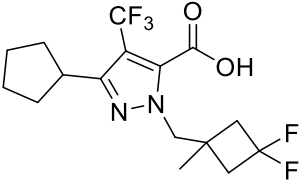
A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 174, 1,5 g) en THF (6 ml), MeOH (6 ml) y agua (6 ml) se le añadió LiOH·H₂O (0,850 g) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante después se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (30 ml). El pH se ajustó a ~ 4-5 con solución ac. 1 N de HCl (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 97 %). CLEM m/z = 355 [M-H]⁻.

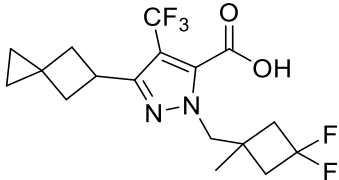
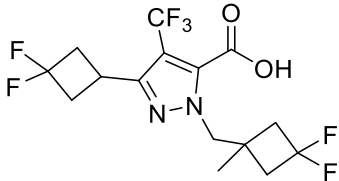
10

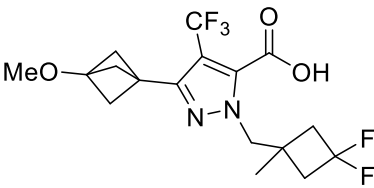
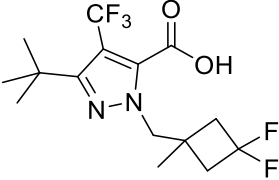
Intermedio 200-202, 204-218

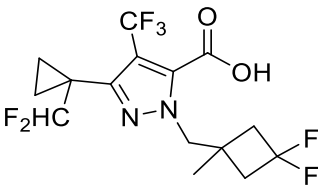
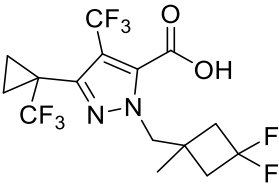
Los compuestos del título se prepararon a partir de los ésteres apropiados usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 2-16 h y una mezcla THF:MeOH:agua adecuada de entre 1:1:1 y 4:1:1 o 2,5:2,5:1) al descrito para el Intermedio 199.

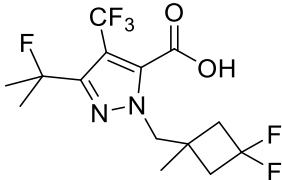
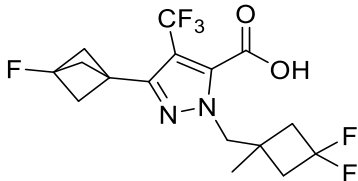
5

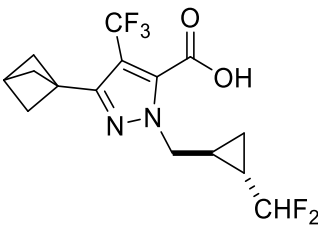
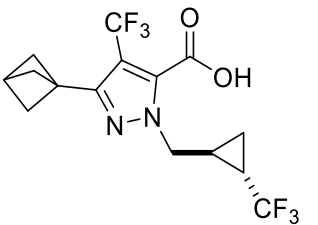
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
200	Ácido 3-ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 175) Rendimiento: 800 mg, 71 %; CLEM m/z = 353 [M+H]⁺.
201	Ácido 3-ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 176) Rendimiento: 320 mg, 96 %; CLEM m/z = 367 [M+H]⁺.

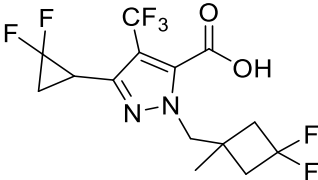
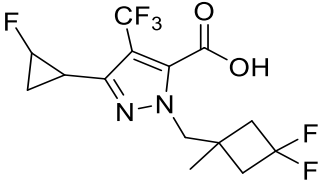
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
202	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 177) Rendimiento: 300 mg, en bruto; CLEM m/z = 379 [M+H]⁺.
204	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 179) Rendimiento: 1,0 g, en bruto.

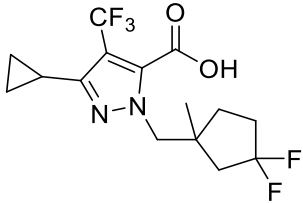
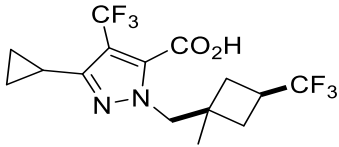
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
205	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 181) Rendimiento: 90 mg, en bruto; CLEM m/z = 395 [M+H]⁺.
206	Ácido 3-(<i>terc</i>-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-(<i>terc</i>-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 183) Rendimiento: 1,5 g, en bruto; CLEM m/z = 355 [M+H]⁺.

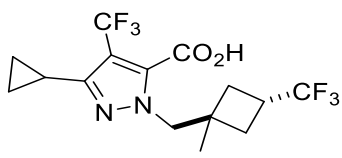
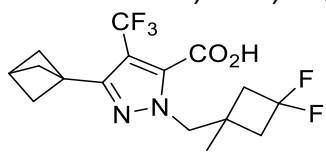
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
207	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 184) Rendimiento: 750 mg, 59 %; CLEM m/z = 389 [M+H]⁺.
208	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 195) Rendimiento: 700 mg, 87 %; CLEM m/z = 407 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
209	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 198) Rendimiento: 500 mg, en bruto; CLEM m/z = 359 [M+H]⁺.
210	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 196) Rendimiento: 2,4 g, 99 %; CLEM m/z = 381 [M-H]⁻.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
211	Ácido 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil) -4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 186) Rendimiento: 55 mg, en bruto; CLEM m/z = 351 [M+H]⁺.
212	Ácido 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 187) Rendimiento: 250 mg, en bruto; CLEM m/z = 369 [M+H]⁺.

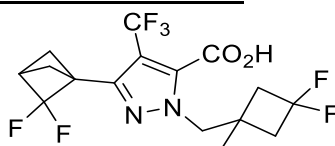
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
213	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 189) Rendimiento: 300 mg, en bruto; CLEM m/z = 375 [M+H]⁺.
214	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 190) Rendimiento: 200 mg, 57 %.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
215	Ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 192) Rendimiento: 1,8 g, en bruto.
216	Ácido 3-ciclopropil-1-(((trans)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-(((trans)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 237a) Rendimiento: 0,22 g, 94 %. CLEM m/z = 369 [M-H]⁻.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
217	Ácido 3-ciclopropil-1-(((cis)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-(((cis)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 237b) Rendimiento: 0,22 g, 94 %. CLEM m/z = 369 [M-H]⁻.
218	Ácido 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 193) Rendimiento: 400 mg, 82 %. CLEM m/z = 365 [M+H]⁺.

Intermedio 219

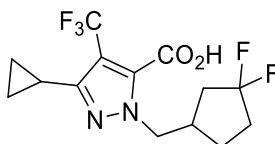
Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico



Se disolvió 5-(2,2-difluoro-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metil]-4-(trifluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 194, 40 mg) en EtOH (1 ml) seguido de la adición de NaOH (2 mol/l) en H₂O (0,056 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos. El disolvente se
 5 evaporó, el residuo se recogió en DCM (10 ml) y se lavó con HCl 1 M (5 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título (35 mg, 95 %). CLEM m/z = 402 [M+H]⁺.

Intermedio 30

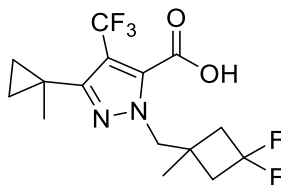
Ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-
 10 5-carboxílico



Se añadió LiOH·H₂O (0,12 g) a una solución de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 28, 0,7 g) en una mezcla de THF/MeOH/H₂O (2/2/1); 25 ml) a la
 15 la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con solución saturada de KHSO₄ a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del
 20 título (0,6 g, 90 %). CLEM m/z = 339 [M+H]⁺.

Intermedio 220

Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-4-
(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico



A una solución de 1-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil]-3-(1-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 161, 0,62 g) en una mezcla de EtOH-THF-H₂O (2:2:1) (25 ml) se le añadió

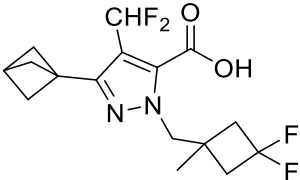
5 LiOH·H₂O (0,27 g) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con solución saturada de NaHSO₄ a pH ~2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3×80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para conseguir el compuesto del título (0,60 g,

10 en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: Cuantitativo (0,60 g, en bruto).

Intermedio 221

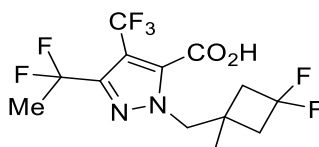
El compuesto del título se preparó a partir del éster apropiado usando un método análogo al descrito para el Intermedio 220.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
------------	---

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
221	Ácido 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-1-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil]-4-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 284) Rendimiento: 0,67 g, en bruto.

Intermedio 222

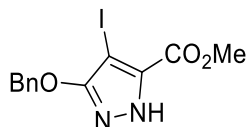
Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico



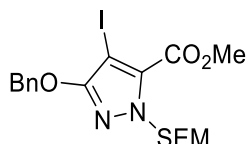
5

A una solución de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil) metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etil (Intermedio 182, 500 mg) en THF (8 ml) se le añadió LiOH·H₂O (97 mg) a ta y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con Et₂O (2 × 50 ml). La capa acuosa se acidificó con solución sat. de NaHSO₄ a pH~5-6 y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (385 mg, 83 %).

10

Intermedio 313-(Benciloxi)-4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó (2,8 g, 73 %) a partir de 3-(benciloxi)-
 5 1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (intermedio 20) usando un método análogo al
 descrito para el intermedio 21. CLEM m/z = 359 $[M+H]^+$.

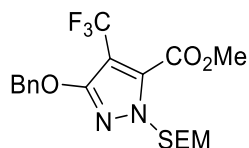
Intermedio 323-(Benciloxi)-4-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

10

A una solución agitada de 3-(benciloxi)-4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxilato
 de metilo (intermedio 31, 2,7 g) en DCM (35 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA
 (3,75 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió SEM-Cl (1,6 ml)
 a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se
 15 interrumpió con hielo picado y se extrajo con DCM (3x 100 ml). Los extractos
 orgánicos combinados se lavaron con salmuera fría, se secaron (Na_2SO_4) y se
 evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante
 cromatografía CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 0-15 %/Hex) para proporcionar el
 compuesto del título (3 g, 81 %). CLEM m/z = 489 $[M+H]^+$.

Intermedio 333-(Benciloxi)-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

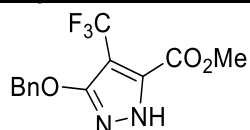
20



A una solución agitada de 3-(benciloxi)-4-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 32, 5 g) en DMF (70 ml) se le añadieron CuI (3,9 g), KF seco (1,78 g) y TMSCF₃ (10,6 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 16 h, se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera fría, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-15 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 79 %).

Intermedio 34

3-(Benciloxi)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

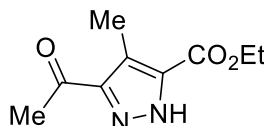


A una solución agitada de 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 33, 6,7 g) en MeOH (30 ml) se le añadió dioxano 4M/HCl (48 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ a 0 °C para mantener el pH~8. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el

compuesto del título (3,2 g, 68 %). CLEM m/z = 301 [M+H]⁺.

Intermedio 35

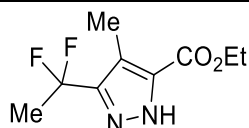
3-Acetil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 5 A una disolución agitada de KOH (112 g) en etanol (15 vol), se le añadió pentano-2,4-diona (200 g) a temperatura de reflujo seguida de la adición de diazoacetato de etilo (258 g) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 vol), se ajustó el pH a ~2 con disolución de HCl 3N acuosa a 15-
10 20 °C. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (150 g, 38 %) que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z = 197 [M+H]⁺.

Intermedio 36

3-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

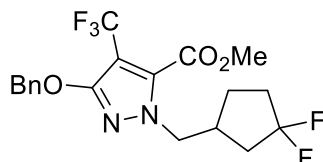


- 15 A una solución agitada de 3-acetil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 35, 100 g, 510 mmol) en DCM (1 l) se le añadió DAST (164 g) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. de NaHCO₃ al 50 % (500 ml) y se extrajo
20 con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10 %/PE) para proporcionar el compuesto del título

(40 g, 35 %). CLEM m/z = 219 [M+H]⁺.

Intermedio 37

3-(Benciloxi)-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



5

A una disolución de 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 34, 1,0 g) y (3,3-difluorociclopentil)metanol (0,68 g) en THF (30 ml) se le añadió PPh₃ (1,3 g) a 0 °C y después de 5 min se añadió DIAD (1,0 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂; EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 72 %). CLEM m/z = 419 [M+H]⁺.

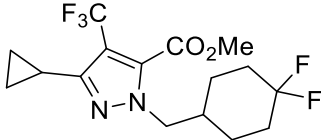
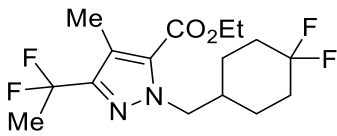
10

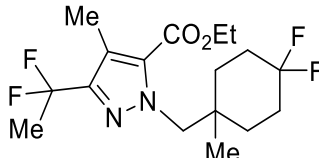
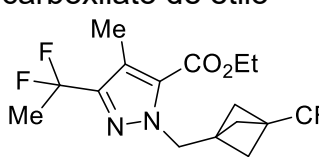
Intermedio 38-52, 223-239

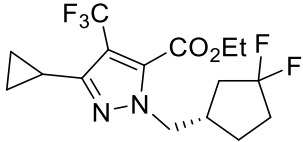
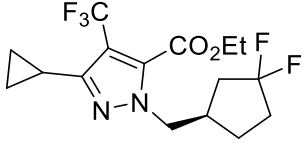
Los compuestos del título se prepararon a partir del pirazol apropiado y alcohol (a una temperatura adecuada entre 0-90 °C) usando un método análogo al descrito para el Intermedio 37.

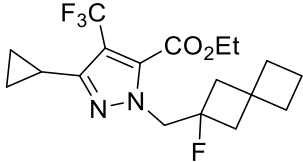
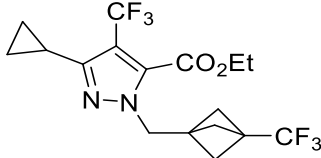
15

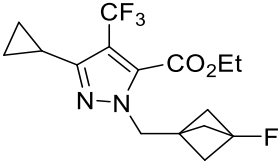
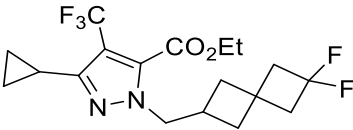
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
------------	---

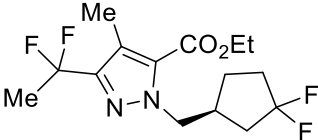
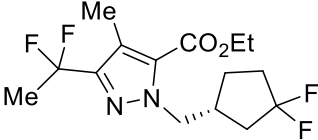
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
38	3-Ciclopropil-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (4,4-difluorociclohexil)metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 450 mg, 73 %; CLEM m/z = 381 [M+H]⁺.
39	1-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (4,4-difluorociclohexil)metanol Pirazol: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 36) Rendimiento: 0,5 g, 62 %; CLEM m/z = 351 [M+H]⁺.

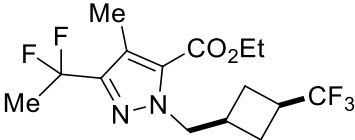
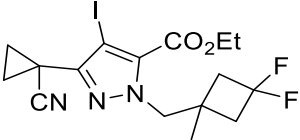
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
40	1-((4,4-Difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (4,4-difluoro-1-metilciclohexil)metanol Pirazol: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 36) Rendimiento: 0,5 g, 60 %; CLEM m/z = 365 [M+H]⁺.
41	3-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol Pirazol: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 36) Rendimiento: 0,25 g, 60 %; CLEM m/z = 367 [M+H]⁺.

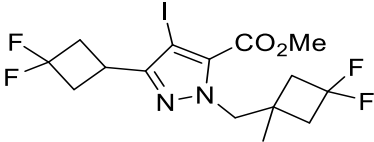
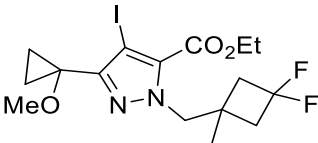
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
43	(S)-3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (S)-(3,3-difluorociclopentilo)metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,4 g, 77 %; CLEM m/z = 367 [M+H]⁺.
44	(R)-3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (R)-(3,3-difluorociclopentilo)metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,4 g, 77 %; CLEM m/z = 367 [M+H]⁺.

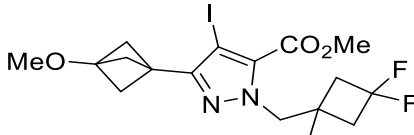
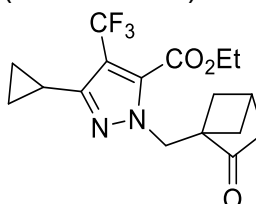
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
45	3-Ciclopropil-1-((2-fluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (2-fluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,3 g, 78 %; CLEM m/z = 375 [M+H]⁺.
46	3-Ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,35 g, 72 %; CLEM m/z = 397 [M+H]⁺.

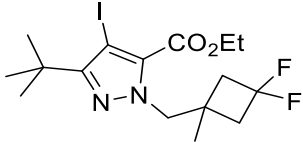
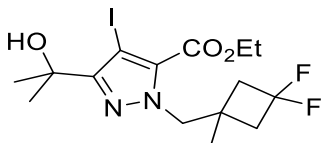
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
47	3-Ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,43 g, 61 %; CLEM m/z = 347 [M+H]⁺.
48	3-Ciclopropil-1-((6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,2 g, 50 %; CLEM m/z = 375 [M+H]⁺.

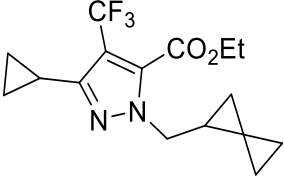
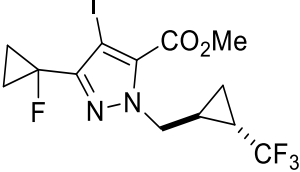
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
49	(S)-1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (S)-(3,3-difluorociclopentilo)metanol Pirazol: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 36) Rendimiento: 4,5 g, 73 %; CLEM: m/z = 337 [M+H]⁺.
50	(R)-1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (R)-(3,3-difluorociclopentilo)metanol Pirazol: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 36) Rendimiento: 8 g, 65 %; CLEM: m/z = 337 [M+H]⁺.

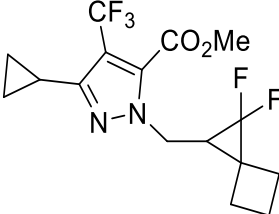
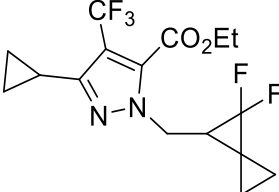
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
52	3-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: ((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol Pirazol: 3-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 36) Rendimiento: 0,3 g, 46 %; CLEM: m/z = 355 [M+H]⁺.
223	3-(1-Cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 3-(1-cianociclopropil)-4-yodo-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 157) Rendimiento: 1,4 g, 79 %; CLEM m/z = 450 [M+H]⁺.

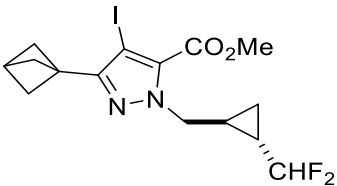
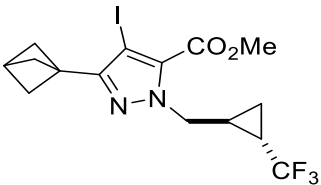
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
224	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 3-(3,3-difluorociclobutil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermediate 146) Rendimiento: 2,0 g, 29 % en cuatro etapas; CLEM m/z = 461 [M+H]⁺.
225	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(1-metoxiciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 4-yodo-3-(1-metoxiciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 138) Rendimiento: 310 mg, 57 %; CLEM m/z = 455 [M+H]⁺.

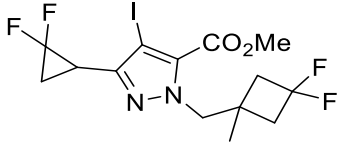
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
226	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 4-yodo-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 147) Rendimiento: 180 mg, 54 %; CLEM m/z = 467 [M+H]⁺.
227	3-Ciclopropil-1-((2-oxobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: 1-(hidroximetil)biciclo[2.1.1]hexan-2-ona (Intermedio 101) Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,5 g, 62 %; CLEM m/z = 357 [M+H]⁺.

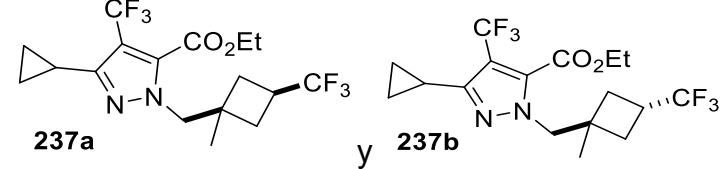
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
228	3-(<i>tert</i>-Butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 3-(<i>tert</i>-butil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 148) Rendimiento: 4,2 g, 77 %; CLEM m/z = 441 [M+H]⁺.
229	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 3-(2-hidroxipropan-2-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 151) Rendimiento: 1,5 g, 68 %.

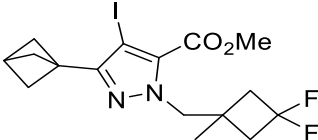
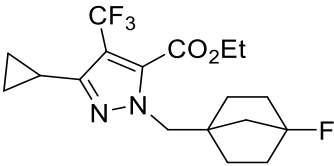
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
230	3-Ciclopropil-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: espiro[2.2]pentan-2-ilmetanol (Intermedio 102) Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,6 g, 70 %; CLEM m/z = 329 [M+H]⁺.
231	3-(1-Fluorociclopropil)-4-yodo-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  ROH: ((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metanol Pirazol: 3-(1-fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 142) Rendimiento: 500 mg, 59 %; CLEM m/z = 433 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
232	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.3]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  ROH: {2,2-difluoroespиро[2.3]hexan-1-il}metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo Rendimiento: 0,6 g, 78 %.
233	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: {2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il}metanol (Intermedio 104) Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,33 g, 89 %; CLEM m/z = 365 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
234	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  ROH: ((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metanol Pirazol: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 153) Rendimiento: 350 mg, 65 %; CLEM m/z = 423 [M+H]⁺.
235	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  ROH: ((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metanol Pirazol: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 153) Rendimiento: 520 mg, en bruto.

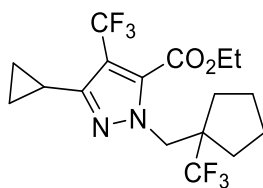
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
236	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 3-(2,2-difluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 154) Rendimiento: 1,1 g, en bruto. CLEM m/z = 447 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
237a/237b	3-Ciclopropil-1-((1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  237a y 237b ROH: cis/trans [1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil]metanol Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) HPLC quiral; YMC Actus Triart C18 (250 × 20 mm, 5 μm); A: NH₄HCO₃ 20 mM en agua, B = MeCN:THF 80:20; Perfil de gradiente: A/B 80/20, después A/B 25/75 en 3 min, después A/B 10/90 en 24 min, después A/B 0/100 en 25 min, se mantuvo esta composición hasta 28 min. Pico 1, Intermedio 237a: 0,65 g, 68 %. CLEM m/z = 399 [M+H]⁺, primera elución. Pico 2, Intermedio 237b: 0,35 g, 36 %. CLEM m/z = 399 [M+H]⁺, segunda elución.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
238	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 153) Rendimiento: 1,2 g, 10 % en cinco etapas; CLEM m/z = 437[M+H]⁺.
239	3-Ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: {4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il}metanol (Intermedio 7) Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,35 g, 77 %; CLEM m/z = 375 [M+H]⁺.

Intermedio 240

3-Ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

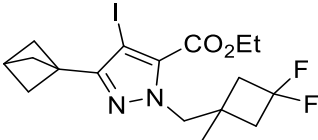
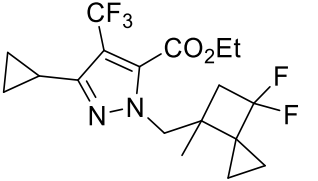


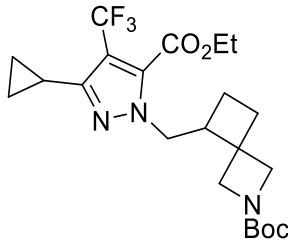
A una solución agitada de 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24, 0,2 g) en tolueno (4 ml) se le añadieron [1-(trifluorometil)ciclopentil]metanol (0,16 g), PPh₃ (0,25 g) y DIAD (0,2 ml) a ta en un recipiente de microondas. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; EtOAc al 0-10 %/Hex) para producir el compuesto del título (0,3 g, 93%). CLEM m/z = 399 [M+H]⁺.

10 Intermedio 241-244

Los compuestos del título se prepararon a partir del pirazol y el alcohol apropiados usando un método análogo al descrito para el Intermedio 240.

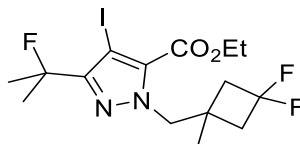
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
241	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-((trans)-2-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 4-yodo-3-((trans)-2-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 139) Rendimiento: 0,2 g, 73 %.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
242	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanol (Intermedio 5) Pirazol: 3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 140) Rendimiento: 0,7 g, 65 %; CLEM m/z = 451 [M+H]⁺.
243	3-Ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROH: {6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il}metanol (Intermedio 103) Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 1,5 g, 72 %; CLEM m/z = 393 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
244	5-((3-Ciclopropil-5-(etoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>terc</i>-butilo  ROH: 5-(hidroximetil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>terc</i>-butilo Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,35 g, 63 %; CLEM m/z = 458 [M+H]⁺.

Intermedio 245

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



5

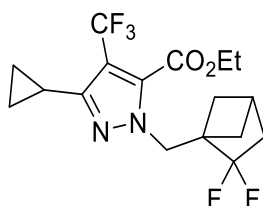
A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 229, 1,5 g) en DCM (15 ml) se le añadió DAST (1,79 ml) a -20 °C y la mezcla se dejó calentar a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua helada (100 ml) y se extrajo con DCM (2×65 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para

10

conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; EtOAc al 8-10 %/PE) para producir el compuesto del título (1,0 g, 66 %). CLEM $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 246

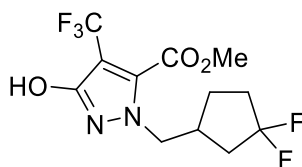
- 5 3-Ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- A una solución de 3-ciclopropil-1-((2-oxobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 227, 1,0 g) en DCM
 10 (15,0 ml) se le añadieron DAST (2,9 ml) y EtOH (0,1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a
 15 presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 0-40 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título. CLEM $m/z = 379$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 53

- 1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-hidroxi-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



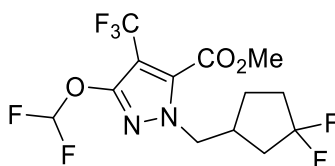
20

Una solución de 3-(benciloxi)-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-

(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 37, 1,0 g) en MeOH (30 ml) se desgasificó con N₂ durante 15 min seguido de la adición de Pd-C al 10 % (50 % húmedo, 0,5 g) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta con 0,14 MPa (1,4 bar) de presión usando un globo de H₂ durante 16 h. La
 5 mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, EtOAc de 0-50 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (0,72 g, 92 %). CLEM m/z = 329 [M+H]⁺.

Intermedio 54

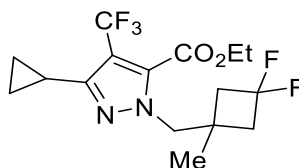
10 1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(difluorometoxi)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



A una disolución agitada de 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-hidroxi-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 53, 0,3 g) en
 15 MeCN (16 ml) se le añadieron 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (0,18 g) y K₂CO₃ (0,314 g) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂; EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 69 %). CLEM m/z = 379 [M+H]⁺.

20 Intermedio 55

3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



A una disolución agitada de 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (intermedio 24, 1,1 g) en DMF (20 ml) se le añadió (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metanosulfonato de metilo (intermedio 6, 1,14 g) y

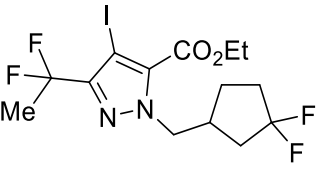
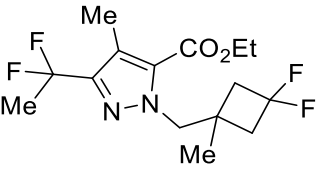
5 Cs₂CO₃ (3,61 g) a ta, y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (EtOAc al 0-15 %/hex) para proporcionar el compuesto del título

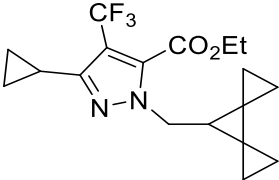
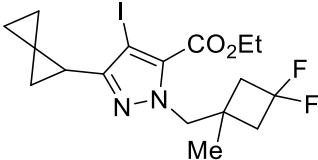
10 (0,84 g, 56 %). CLEM m/z = 367 [M+H]⁺.

Intermedio 56-57, 247-248

Los compuestos del título se prepararon a partir del pirazol y el mesilato (ROMs) apropiados usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 1-16 h) al descrito para el Intermedio 55.

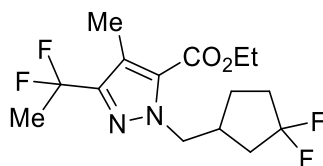
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
------------	---

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
56	1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  Condiciones alternativas: K₂CO₃/MeCN/80 °C/16 h ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluorociclopentil)metilo (Intermedio 1) Pirazol: 3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo Rendimiento: 1 g, 61 %; CLEM m/z = 449 [M+H]⁺.
57	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Pirazol: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 36) Rendimiento: 0,65 g, 65 %; CLEM m/z = 337 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
247	3-Ciclopropil-1-(diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROMs: metanosulfonato de {diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}metilo (Intermedio 105) Pirazol: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 24) Rendimiento: 0,30 g, 27 %; CLEM m/z = 355 [M+H]⁺.
248	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  ROMs: metanosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (Intermedio 6) Pirazol: 4-yodo-3-{espiro[2.2]pentan-1-il}-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 141) Rendimiento: 2,2 g, 58 %; CLEM m/z = 451 [M+H]⁺.

Intermedio 58

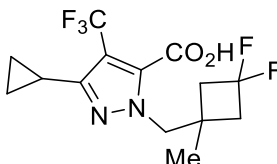
1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



Una mezcla de 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 56, 0,57 g) y Cs₂CO₃ (0,82 g) en dioxano (13 ml) se desgasificó con Ar (g) durante 15 min seguido de la
 5 adición de trimetilboroxina (0,35 ml) y PdCl₂(dppf)-DCM (52 mg) a ta y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-20 %/Hex) para
 10 proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 93 %). CLEM m/z [M+H]⁺ = 337.

Intermedio 60

Ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

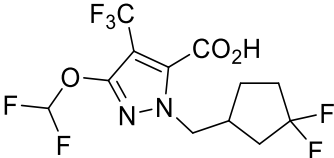
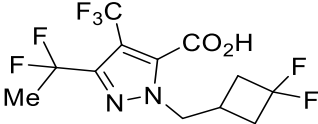


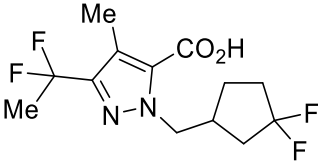
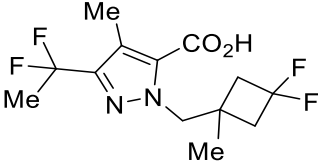
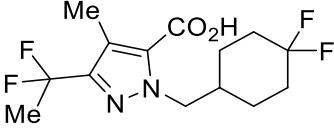
15 A una disolución de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 55, 0,84 g) en una mezcla de EtOH/THF/H₂O (2:2:1, 25 ml) se le añadió LiOH·H₂O (0,144 g) a ta y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó a aproximadamente pH 2 con
 20 solución saturada de NaHSO₄ y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera fría, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida para

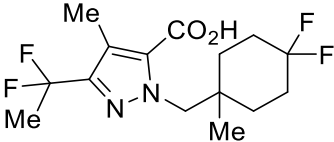
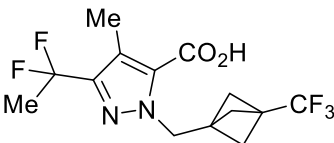
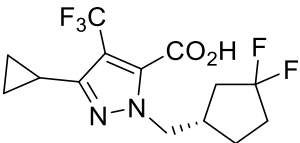
proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 96 %). CLEM m/z = 339 [M+H]⁺.

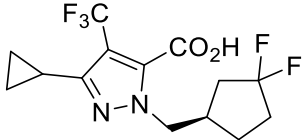
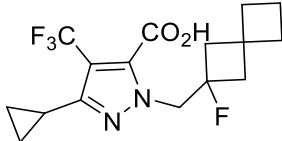
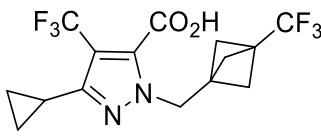
Intermedio 62-77

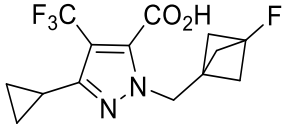
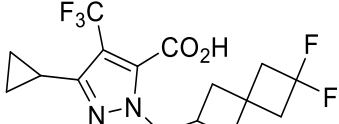
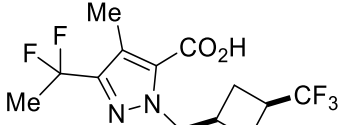
Los compuestos del título se prepararon a partir del éster apropiado usando un método análogo al descrito para el Intermedio 60.

Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
62	Ácido 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(difluorometoxi)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(difluorometoxi)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 54) Rendimiento: 200 mg, 85 %; CLEM m/z = 363 [M+H]⁺.
63	Ácido 1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 29) Rendimiento: 300 mg, 92 %; CLEM m/z = 349 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
64	Ácido 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 58) Rendimiento: 300 mg, 81 %; CLEM m/z = 309 [M+H]⁺.
65	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 57) Rendimiento: 80 mg, 80 %; CLEM m/z = 309 [M+H]⁺.
66	Ácido 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 39) Rendimiento: 590 mg, 71 %; CLEM m/z = 323 [M+H]⁺.

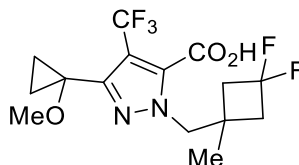
Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
67	Ácido 1-((4,4-difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((4,4-difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 40) Rendimiento: 330 mg, 66 %; CLEM m/z = 337 [M+H]⁺.
68	Ácido 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 41) Rendimiento: 260 mg, 70 %; CLEM m/z = 339 [M+H]⁺.
70	Ácido (S)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: (S)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 43) Rendimiento: 300 mg, 65 %; CLEM m/z = 339 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
71	Ácido (<i>R</i>)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: (<i>R</i>)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 44) Rendimiento: 300 mg, 65 %; CLEM m/z = 339 $[M+H]^+$.
72	Ácido 3-ciclopropil-1-((2-fluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((2-fluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 45) Rendimiento: 250 mg, 77 %; CLEM m/z = 347 $[M+H]^+$.
73	Ácido 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 46) Rendimiento: 250 mg, 90 %; CLEM m/z = 337 $[M+H]^+$.

Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
74	Ácido 3-ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 47) Rendimiento: 350 mg, 76 %; CLEM m/z = 319 [M+H]⁺.
75	Ácido 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 48) Rendimiento: 120 mg, 92 %; CLEM m/z = 363 [M+H]⁺.
77	ácido 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 52) Rendimiento: 0,21 g, 99 %; CLEM: m/z = 327 [M+H]⁺.

Intermedio 250

Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metoxiciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

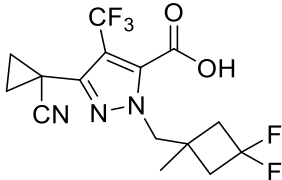
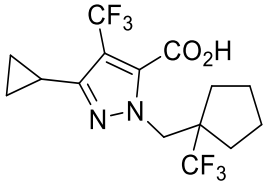


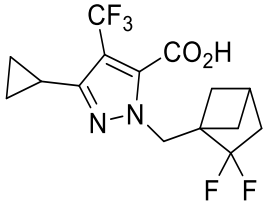
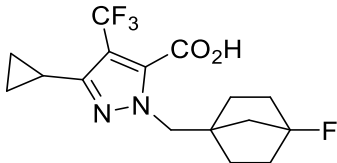
- 5 A una solución de 1-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil]-3-(1-metoxiciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 180, 0,15 g) en una mezcla de THF-H₂O (2:1) (9 ml) se le añadió LiOH·H₂O (0,05 g) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con solución saturada
- 10 de NaHSO₄ a pH ~2. La parte acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,13 g, 93 %). CLEM m/z = 369 [M+H]⁺.

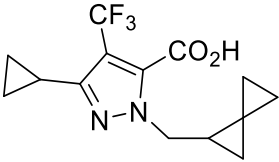
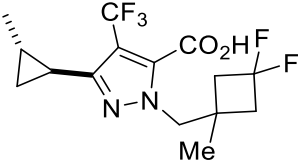
Intermedio 203, 251-261, 299

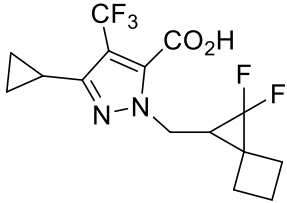
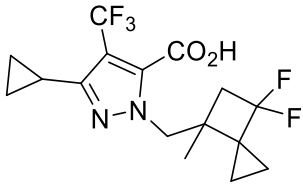
- 15 Los compuestos del título se prepararon a partir del éster apropiado usando un método análogo (a una temperatura de reacción adecuada de entre 0 °C-ta, un tiempo de reacción adecuado de entre 4-16 h y una mezcla THF:agua adecuada de entre 5:1 y 4:10) a la descrita para el Intermedio 250.

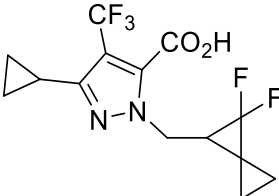
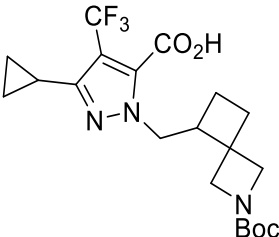
Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
------------	--

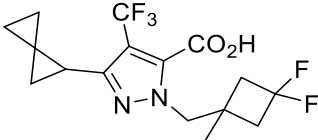
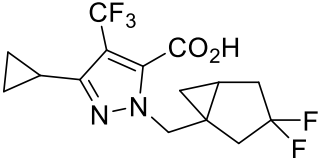
Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
203	Ácido 3-(1-cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-(1-cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 178) Rendimiento: 500 mg, 70 %; CLEM m/z = 364 [M+H]⁺.
251	Ácido 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 240) Rendimiento: 790 mg, 96 %; CLEM m/z = 371 [M+H]⁺.

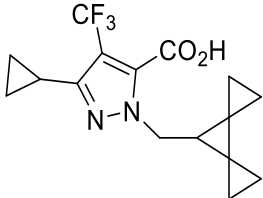
Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
252	Ácido 3-ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 246) Rendimiento: 0,3 mg, 92 %; CLEM m/z = 351 [M+H]⁺.
253	Ácido 3-ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 239) Rendimiento: 0,30 g, 81 %; CLEM m/z = 347 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
254	Ácido 3-ciclopropil-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-{espiro[2.2]pentan-1-ilmetil}-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 230) Rendimiento: 0,6 g, 88 %; CLEM m/z = 301 [M+H]⁺.
255	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 185) Rendimiento: 0,73 g, 98 %; CLEM m/z = 353 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
256	Ácido 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespiro[2.3]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespiro[2.3]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 232) Rendimiento: 0,73 g, 98 %; CLEM m/z = 351 [M+H]⁺.
257	Ácido 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 243) Rendimiento: 1,7 g, 96 %; CLEM m/z = 365 [M+H]⁺.

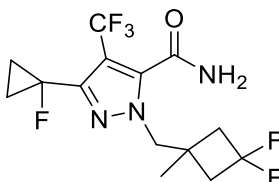
Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
258	Ácido 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-({2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il}metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 233) Rendimiento: 0,2 g, 94 %; CLEM m/z = 337 [M+H]⁺.
259	Ácido 1-((2-(<i>tert</i>-butoxicarbonil)-2-azaespиро[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 5-{[3-ciclopropil-5-(etoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}-2-azaespиро[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>tert</i>-butilo (Intermedio 244) Rendimiento: 1,4 g, 93 %; CLEM m/z = 428 [M-H]⁻.

Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
260	Ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 188) Rendimiento: 720 mg, 83 %; CLEM m/z = 365 [M+H]⁺.
261	Ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 191) Rendimiento: 160 mg, en bruto; CLEM m/z = 351 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Ester de partida/Datos
249	Ácido 3-ciclopropil-1-(diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico  Éster: 3-ciclopropil-1-({diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 247) Rendimiento: 210 mg, 95 %; CLEM m/z = 327 [M+H]⁺.

Intermedio 262

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



5

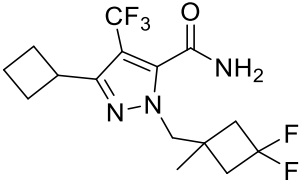
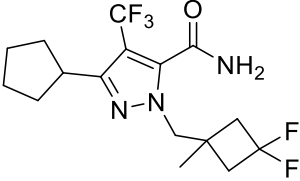
A una solución agitada de ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 199, 1,4 g) en DMF (20 ml) se le añadió DIPEA (2,06 ml) seguido de HATU (2,988 g) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió cloruro de amonio (1,041 g) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se

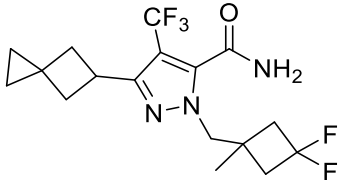
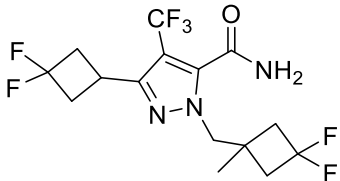
10

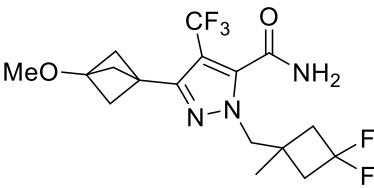
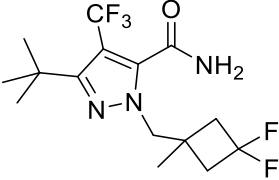
purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 30 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 21 %). CLEM m/z = 356 [M+H]⁺.

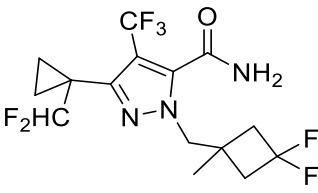
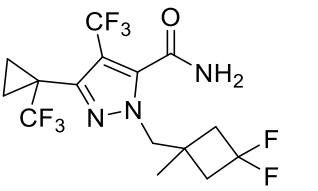
Intermedio 263-281

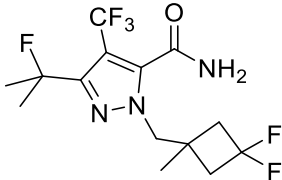
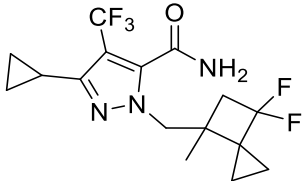
Los compuestos del título se prepararon a partir de los ácidos
5 apropiados usando un método análogo (a una temperatura de reacción adecuada de entre 0 °C-ta y un tiempo de reacción adecuado de entre 1-16 h) al descrito para el Intermedio 262.

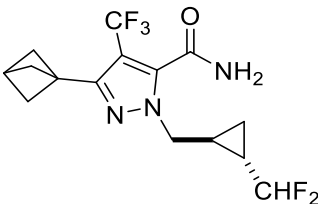
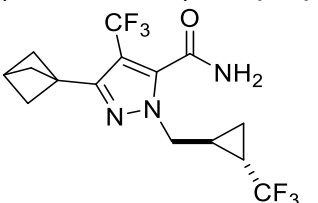
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
263	3-Ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 200) Rendimiento: 289 mg, en bruto; CLEM m/z = 352 [M+H]⁺.
264	3-Ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 201) Rendimiento: 410 mg, 66 %; CLEM m/z = 366 [M+H]⁺.

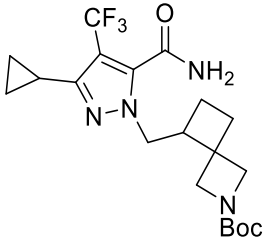
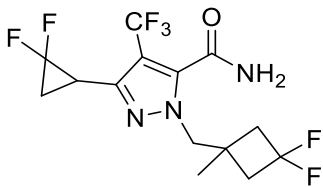
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
265	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 202) Rendimiento: 180 mg, 46 % en dos etapas; CLEM m/z = 378 [M+H]⁺.
266	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 204) Rendimiento: 410 mg, 21 % en dos etapas; CLEM m/z = 388 [M+H]⁺.

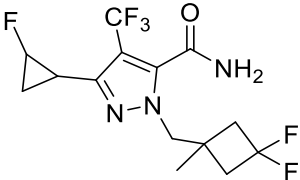
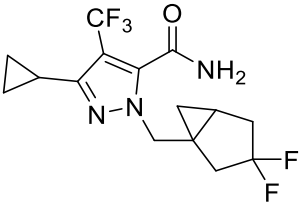
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
267	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 205) Rendimiento: 65 mg, en bruto; CLEM m/z = 394 [M+H]⁺.
268	3-(<i>Terc</i>-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-(<i>terc</i>-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 206) Rendimiento: 750 mg, 45 % en dos etapas; CLEM m/z = 354 [M+H]⁺.

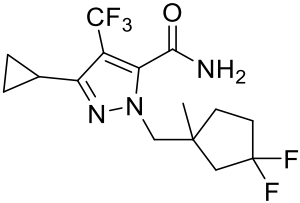
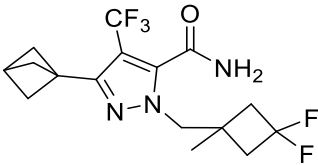
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
269	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 207) Rendimiento: 500 mg, 45 % en dos etapas; CLEM m/z = 388 [M+H]⁺.
270	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 208) Rendimiento: 280 mg, 58 % en dos etapas; CLEM m/z = 406 [M+H]⁺.

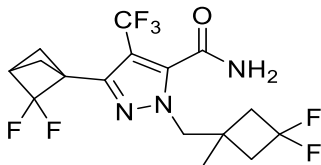
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
271	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 209) Rendimiento: 420 mg, en bruto; CLEM m/z = 358 [M+H]⁺.
272	3-Ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 257) Rendimiento: 1,6 g, 84 %; CLEM m/z = 364 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
273	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 211) Rendimiento: 50 mg, en bruto; CLEM m/z = 350 [M+H]⁺.
274	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 212) Rendimiento: 210 mg, en bruto; CLEM m/z = 368 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
275	5-((5-Carbamoil-3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>terc</i>-butilo  Ácido: ácido 1-({2-[(<i>terc</i>-butoxi)carbonil]-2-azaespiro[3.3]heptan-5-il}metil)-3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 259) Rendimiento: 1,5 g, 93 %; CLEM m/z = 429 [M+H]⁺.
276	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 213) Rendimiento: 240 mg, en bruto; CLEM m/z = 374 [M+H]⁺.

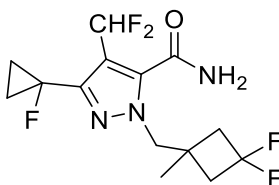
Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
277	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 214) Rendimiento: 100 mg, 55 %; CLEM m/z = 356 [M+H]⁺.
278	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 261) Rendimiento: 100 mg, 62 % en dos etapas; CLEM m/z = 350 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
279	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 215) Rendimiento: 1,5 g, 75 %.
280	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 218) Rendimiento: 320 mg, 64 %; CLEM m/z = 364 [M+H]⁺.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
281	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 219) Rendimiento: 30 mg, 85 %; CLEM m/z = 401 [M+H]⁺.

Intermedio 282

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida



5

Parte 1: A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 163, 5,0 g) en 1,4-dioxano (50 ml)/H₂O (10 ml) se le añadieron viniltrifluoroborato de potasio (3,128 g) y carbonato de sodio anhidro (3,713 g) a

10 ta. La mezcla de reacción resultante se purgó con argón gaseoso durante 5 minutos antes de la adición de Pd(dppf)Cl₂ · DCM (0,953 g). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a

ta, se enfrió con agua fría (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en
 5 columna (SiO₂, EtOAc al 10-20 %/Hex) para proporcionar 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-vinil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 48 %). CLEM m/z = 329 [M+H]⁺.

Parte 2: A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-vinil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,5 g) en THF
 10 (15,0 ml) y H₂O (3,0 ml) se le añadieron tetraóxido de osmio (solución al 4 % en agua, 0,058 g) y peryodato de sodio (2,931 g) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de Na₂SO₃ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2×40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se
 15 secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-formil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,7 g, en bruto), que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CLEM m/z = 331 [M+H]⁺.

Parte 3: A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-formil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,2 g) en
 20 DCM (10 ml) se le añadió DAST (1,44 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con solución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con DCM (2×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre
 25 Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el

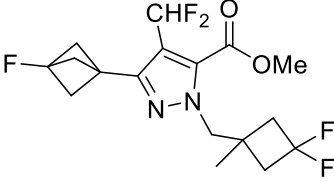
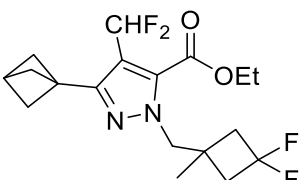
producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-20 %/Hex) para proporcionar 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (700 mg, 62 % en dos etapas). CLEM m/z = 353 [M+H]⁺.

- 5 Parte 4: A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (500 mg) en metanol (5 ml) se le añadió NH₃ 7 M en metanol (10 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h en un tubo sellado. Los volátiles en exceso se retiraron a presión reducida, el residuo
- 10 obtenido se lavó con pentano (2×20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (480 mg, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z = 338 [M+H]⁺.

Intermedio 283-284

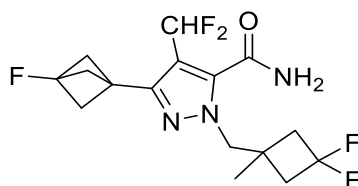
- Los compuestos del título se prepararon a partir del pirazol apropiado
- 15 usando un método análogo al descrito para la parte 1-3 del Intermedio 282. Son bases adecuadas para la parte 1 K₂CO₃ o K₃PO₄, temperatura de reacción 80-100 °C. Son tiempos de reacción adecuados para la parte 2 1-4 h, con o sin la adición de NMO.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
------------	---

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
283	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo  Pirazol: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 169) Rendimiento: 1,5 g, 60 % en tres etapas; CLEM m/z = 379 [M+H]⁺.
284	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo  Pirazol: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 242) Rendimiento: 0,58 g, 54 % en tres etapas.

Intermedio 285

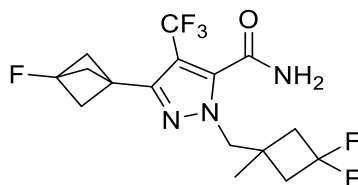
1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



Una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 283, 800 mg) en amoníaco en metanol (7 M, 5 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. Los volátiles en exceso se retiraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 15 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 72 %).

Intermedio 286

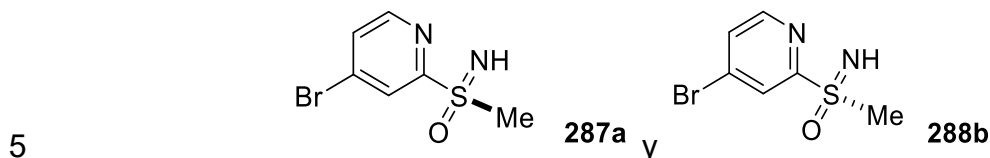
10 1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



A una solución agitada de ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 210, 1,8 g) en tolueno (7,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (3,42 ml) a ta y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con DCM y se añadió a la solución de cloruro de amonio (2514,22 mg) y DIPEA (3036,83 mg) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2×75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y

salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,3 g, 72 %). CLEM m/z = 382 [M+H]⁺.

Intermedio 287/287a/287b



A una solución agitada de 4-bromo-2-(metiltio)piridina (6,0 g) en MeOH (60 ml) se le añadieron (diacetoxiyodo)benceno (95,2 g) y (NH₄)₂CO₃ (28,4 g) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50 %/PE) para proporcionar el compuesto del título racémico (Intermedio 287, 4,0 g, 57 %). CLEM m/z = 235 [M+H]⁺.

15 Se separaron 4,0 g del compuesto racémico anterior mediante SFC (ART Quiral Celulosa -SC, 250 x 30 mm, 5 µm; MeOH al 10 % en CO₂) para obtener 1,8 g del primer enantiómero en eluir del compuesto del título (Intermedio 287a) y 1,7 g del segundo enantiómero en eluir del compuesto del título (Intermedio 287b).

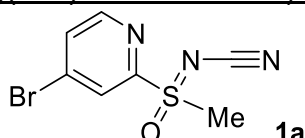
20 **Pico 1, Intermedio 287a** SFC Quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 10 MPa (98 bar); T: 30 °C; t_R = 13,25 min (primera elución).

Pico 2, Intermedio 287b SFC Quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x

250 mm) 5 μ m, cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 10 MPa (98 bar); T: 30 °C; t_R = 15,35 min (segunda elución)

Intermedio 288

N-((4-Bromopiridin-2-il)(metil)(oxo)-l6-sulfaniliden)cianamida



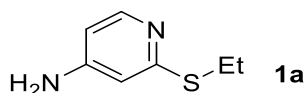
5

A una solución agitada de (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona racémica (Intermedio 287, 500 mg) en DCM (20 ml) se le añadieron Et₃N (430,5 mg) y bromuro de cianógeno (270,4 mg, 2,55 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con Et₂O (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10-15 %/PE) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 54 %).

15

Intermedio 289

2-(Etiltio)piridin-4-amina



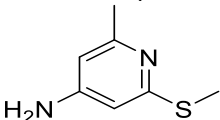
A una solución de 2-bromopiridin-4-amina (2,0 g) en DMSO (15 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (9,45 g) y etanotiolato de sodio (1,2 g) a ta y la mezcla después se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se

20

evaporaron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-70 %/Hex) para producir el compuesto del título (1,4 g, 79 %). CLEM m/z = 155 [M+H]⁺.

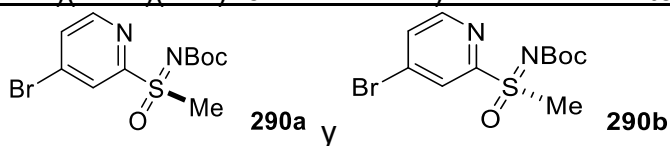
5 Intermedio 331

Los compuestos del título se prepararon a partir del arilbromuro apropiado y el tiolato apropiado usando un método análogo al descrito para el Intermedio 289.

Intermedio	Estructura/Nombre/Materiales de partida/Datos
331	2-Metil-6-(metiltio)piridin-4-amina  Arilbromuro: 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina Tiolato: metanotiolato de sodio Rendimiento: 0,6 g, 73 %; CLEM m/z = 155 [M+H]⁺.

10 Intermedio 290a/290b

((4-Bromopiridin-2-il)(metil)(oxo)-l6-sulfaniliden)carbamato de *terc*-butilo



Parte 1: Se disolvió 4-bromo-2-metilsulfanil-piridina (100 g) se disolvió en EtOH (1,00 l) a 20 °C seguido de la adición de PIDA (316 g). Después, Se
 15 añadió NH₄OAc (151 g) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se vertió en 6,0 l de solución acuosa de carbonato de sodio saturada con

cloruro de sodio. Después, el pH se ajustó a 7~8 mediante la adición de solución acuosa de carbonato de sodio saturada con cloruro de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc (1,0 l x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para
 5 obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/PE 1/50-100 %). Después de la concentración a presión reducida, el residuo se trituró con MTBE a 20 °C durante 1 h para conseguir 29 g de 4-bromo-2-(metiltio)piridina (Intermedio 287).

Se separaron 17,0 g del compuesto racémico anterior mediante SFC
 10 (Chiralpak AS, 250 x 50 mm, 10 µm; 20 % (NH₃ al 0,1 % en MeOH) en CO₂) para obtener 5,85 g del primer enantiómero en eluir y 7,54 g del segundo enantiómero en eluir.

Pico 1: CLEM m/z = 235 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: Chiralpak IG-3 (4,6 x 50 mm) 3 µm, cosolvente: dietilamina al 0,05 % en MeOH, flujo: 3 ml/min;
 15 % de cosolvente: 5-40 %%; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 1,88 min (primer enantiómero en eluir).

Pico 2: CLEM m/z = 235 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: Chiralpak IG-3 (4,6 x 50 mm) 3 µm, cosolvente: dietilamina al 0,05 % en MeOH, flujo: 3 ml/min;
 % de cosolvente: 5-40 %%; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,02 min
 20 (segundo enantiómero en eluir)

Parte 2: A una solución agitada de (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (primer enantiómero en eluir, Pico 1, 10 g) en THF (150 ml) se le añadieron *terc* butóxido de potasio (1 M en THF, 51,06 ml) y anhídrido de Boc (19,55 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla
 25 de reacción se diluyó con agua helada y la mezcla resultante se extrajo con

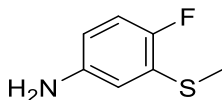
EtOAc (3×200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-50 %/Hex) para producir el compuesto del título (Intermedio 290a, 12 g, 84 %).

5 CLEM m/z = 335 [M+H]⁺.

El Intermedio 290b se preparó usando un método análogo al descrito para el Intermedio 290a, usando el segundo enantiómero en eluir, Pico 2 de la parte 1. Rendimiento: 1,8 g, 84 %. CLEM m/z = 335 [M+H]⁺.

Intermedio 332

10 4-Fluoro-3-(metiltio)anilina



Parte 1: Una solución de 2-fluoro-5-nitroanilina (2,5 g) en disulfuro de dimetilo (75 ml) se calentó a 100 °C seguido de la adición de nitrito de *tert*-butilo (grado técnico, 90 %, 2,64 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C.

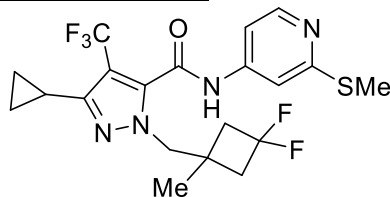
15 La mezcla de reacción se concentró para conseguir el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 2-4 %/Hex) para proporcionar 1-fluoro-2-(metilsulfanil)-4-nitrobenceno (1,50 g, 50 %).

20 Parte 2: Una solución de 1-fluoro-2-(metilsulfanil)-4-nitrobenceno (550 mg) en etanol (30 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos seguido de la adición de Pd/C (200 mg) a ta. La mezcla de reacción se agitó con presión de globo de H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol (50 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 35-45 %/Hex) para proporcionar el

compuesto del título (200 mg, 43 %). CLEM m/z = 158 [M+H]⁺.

Intermedio 79

3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



5

A una disolución de ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 60, 0,64 g) en piridina (10 ml) se le añadieron POCl₃ (0,4 ml) y 2-(metiltio)piridin-4-amina (0,53 g) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y NaOH 1N (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de

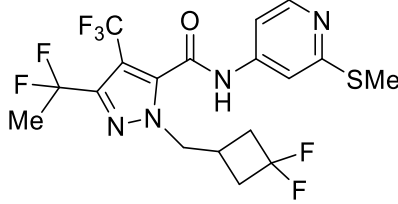
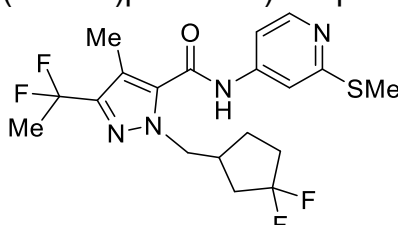
reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc (3x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el

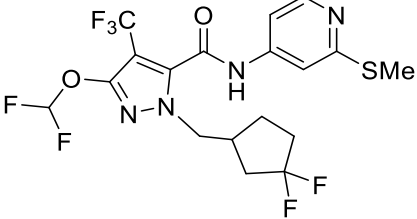
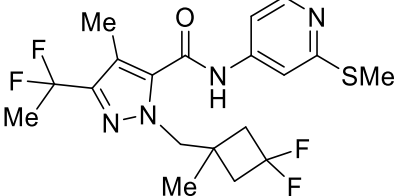
compuesto del título (0,8 g, 96 %). CLEM m/z = 461 [M+H]⁺.

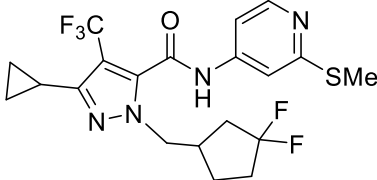
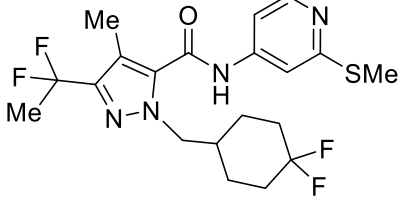
20 Intermedio 80-96, 291, 293-295, 296-297, 299, 306

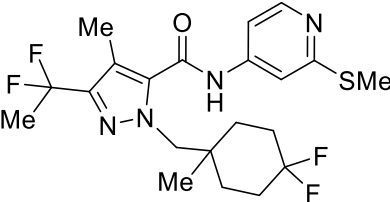
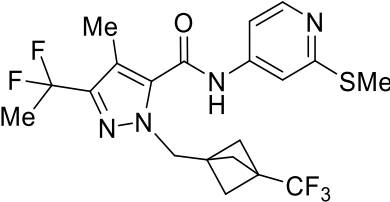
Los compuestos del título se prepararon a partir del ácido carboxílico y las aminas apropiados usando un método análogo al descrito para el intermedio 79. Las condiciones adecuadas para la hidrólisis incluyen

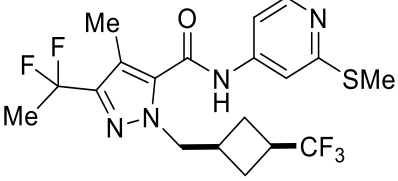
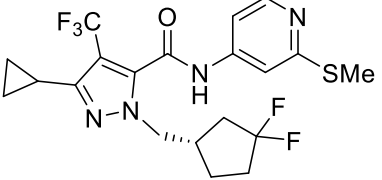
concentraciones de NaOH entre 1 N-4 M y temperaturas de ta u 80 °C.

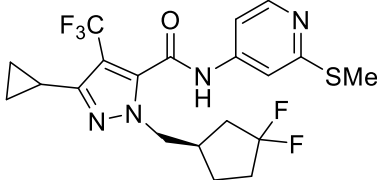
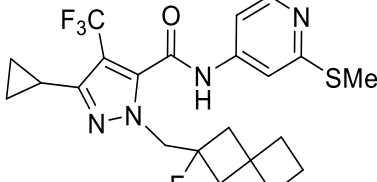
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
80	1-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 63) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 140 mg, 46 %; CLEM m/z = 471 [M+H]⁺.
81	1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 64) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 50 mg, 35 %; CLEM m/z = 431 [M+H]⁺.

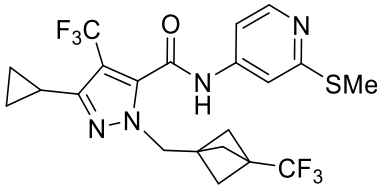
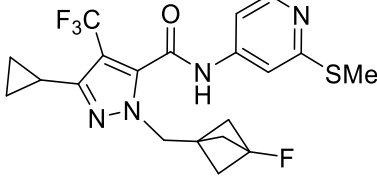
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
83	1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(difluorometoxi)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(difluorometoxi)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 62) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 150 mg, 56 %; CLEM m/z = 487 [M+H]⁺.
84	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 65) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 300 mg, 56 %; CLEM m/z = 431 [M+H]⁺.

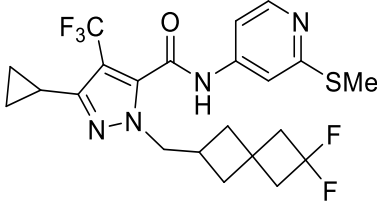
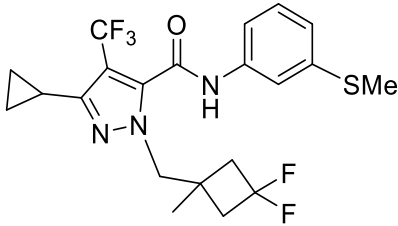
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
85	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 30) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 250 mg, 39 %; CLEM m/z = 461 [M+H]⁺.
86	1-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 66) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 155 mg, 37 %; CLEM m/z = 445 [M+H]⁺.

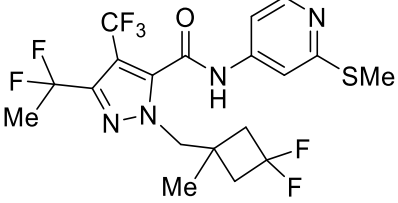
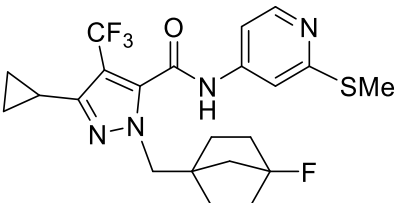
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
87	1-((4,4-Difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: Ácido 1-((4,4-difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 67) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 100 mg, 22 %; CLEM m/z = 459 [M+H]⁺.
88	3-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 68) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 150 mg, 27 %; CLEM m/z = 461 [M+H]⁺.

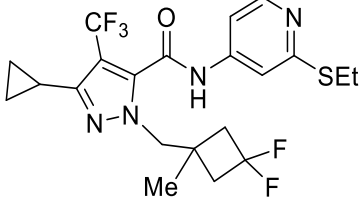
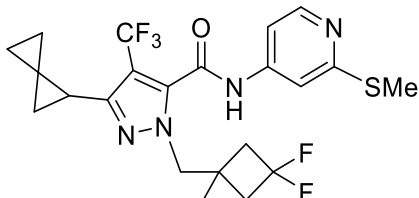
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
89	3-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: Ácido 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 77) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 100 mg, 33 %; CLEM m/z = 449 [M+H]⁺.
91	(S)-3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido (S)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 70) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 120 mg, 29 %; CLEM m/z = 461 [M+H]⁺.

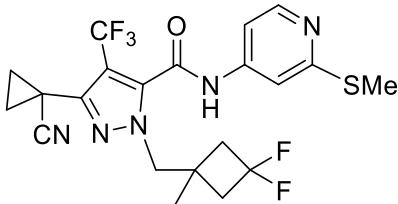
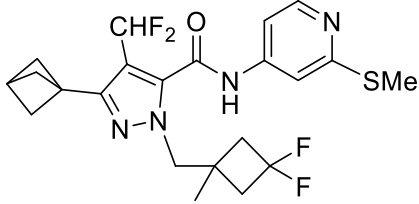
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
92	(R)-3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido (R)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 71) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 120 mg, 29 %; CLEM m/z = 461 [M+H]⁺.
93	3-Ciclopropil-1-((2-fluoroespиро[3.3]heptan-2-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((2-fluoroespиро[3.3]heptan-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 72) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 85 mg, 24 %; CLEM m/z = 469 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
94	3-Ciclopropil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 73) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 70 mg, 52 %; CLEM m/z = 491 [M+H]⁺.
95	3-Ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 74) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 210 mg, 65 %; CLEM m/z = 441 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
96	3-Ciclopropil-1-((6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 75) Amina: clorhidrato de 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 55 mg, 22 %; CLEM m/z = 487 [M+H]⁺.
291	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 60) Amina: 3-(metiltio)anilina Rendimiento: 250 mg, 52 %; CLEM m/z = 460 [M+H]⁺.

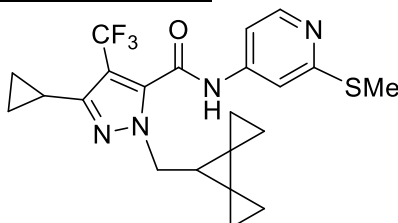
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
293	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil) metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 222) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 90 mg, 19 %; CLEM m/z = 485 [M+H]⁺.
294	3-Ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-({4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il}metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 253) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 0,2 g, en bruto; CLEM m/z = 469 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
295	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(etiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 65) Amina: 2-(etiltio)piridin-4-amina (Intermedio 289) Rendimiento: 180 mg, 51 %; CLEM m/z = 475 [M+H]⁺.
297	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 260) Amina: 2-(metiltio) piridin-4-amina Rendimiento 85 mg, 32 %; CLEM m/z = 487 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
299	3-(1-Cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-(1-cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 203) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 120 mg, 26 %; CLEM m/z = 486 [M+H]⁺.
306	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 221) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 0,17 g, 35 %; CLEM m/z = 469 [M+H]⁺.

Intermedio 298

3-Ciclopropil-1-(diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

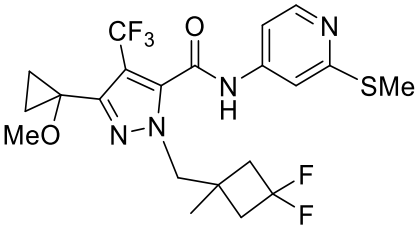
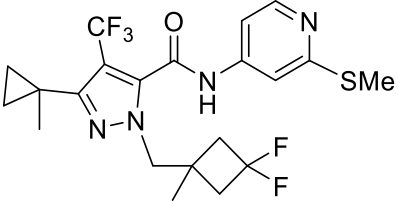


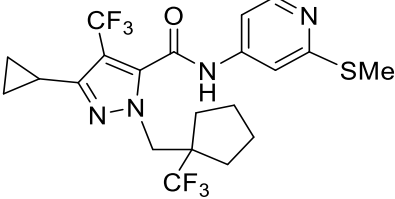
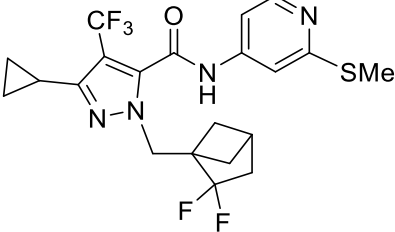
- 5 A una solución de ácido 3-ciclopropil-1-({diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 249, 0,4 g) en piridina (10 ml) se le añadieron POCl₃ (0,3 ml) y 2-(metilsulfanil)piridin-4-amina (0,344 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua fría. La parte
- 10 acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-40 %/Hex) para producir el compuesto del título (0,18 g, 33 %). CLEM m/z =
- 15 449 [M+H]⁺.

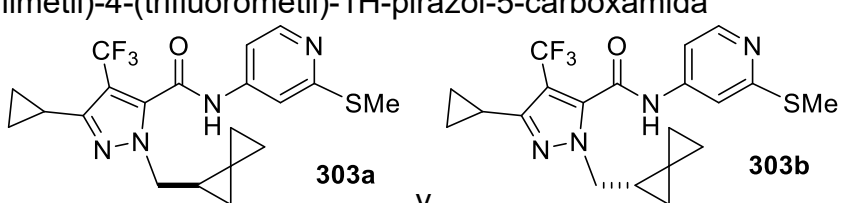
Intermedio 292, 305, 307-309

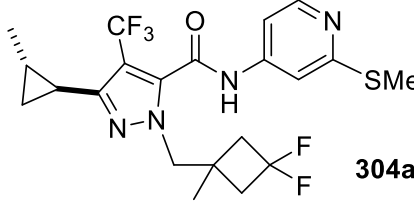
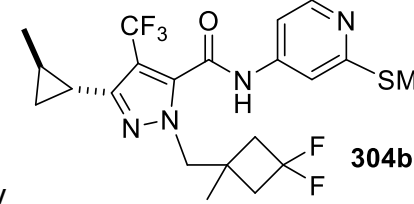
Los compuestos del título se prepararon a partir del ácido carboxílico y la amina apropiados (a un tiempo de reacción adecuado de entre 2-3 horas) usando un método análogo al descrito para el intermedio 298.

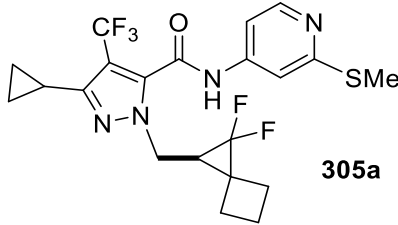
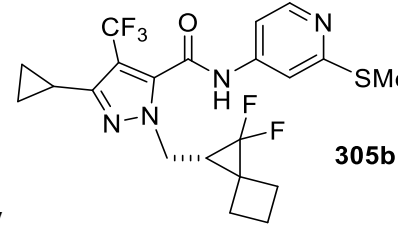
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
------------	---

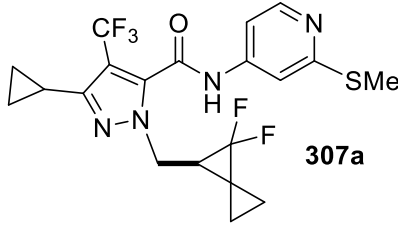
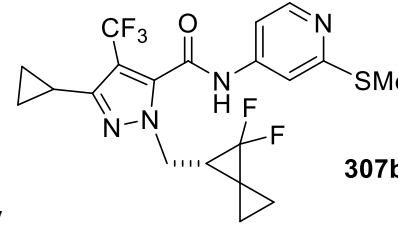
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
292	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metoxiciclopropil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil]-3-(1-metoxiciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 250) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 70 mg, 40 %; CLEM m/z = 491 [M+H]⁺.
300	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 220) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 400 mg, 48 %; CLEM m/z = 475 [M+H]⁺.

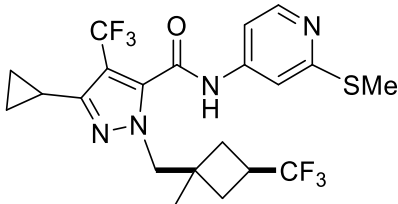
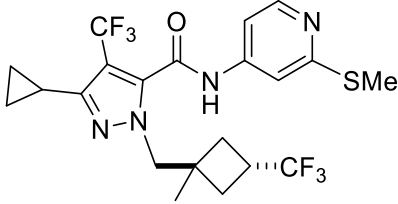
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
301	3-Ciclopropil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 251) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 250 mg, 46 %; CLEM m/z = 493 [M+H]⁺.
302	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 252) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 0,15 g, 62 %; CLEM m/z = 473 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
303a/303b	3-Ciclopropil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  303a y 303b Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 254) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina SFC quiral (C Amilosa A, 250 x 30 mm, 5 µm; 20 % (hexano/MeOH/iPrOH 60/30/10) en CO₂) Pico 1, Intermedio 303a (0,20 g, 20 %). CLEM m/z = 423 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: C Amilosa A (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH, flujo: 4 ml/min; % de cosolvente: 35 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,79 min (primera elución). Pico 2, Intermedio 303b (0,17 mg, 17%). CLEM m/z = 423 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: C Amilosa A (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH, flujo: 4 ml/min; % de cosolvente: 35 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 3,39 min (segunda elución).

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
304	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida   Ácido: ácido 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 255) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina SFC quiral (Ciralpak IG, 250 x 30 mm, 5 µm; 10 % (hexano/iPrOH 60/40) en CO₂) Pico 1, Intermedio 304a (0,33 g, 9 %). CLEM m/z = 475 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: Chiralpak IG (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: iPrNH₂ al 0,3 % en Hexano/iPrOH 60/40), flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 2,31 min (primera elución). Pico 2, Intermedio 304b (0,34 g, 9 %). CLEM m/z = 475 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: Chiralpak IG (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: iPrNH₂ al 0,3 % en Hexano/iPrOH 60/40), flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 2,72 min (segunda elución).

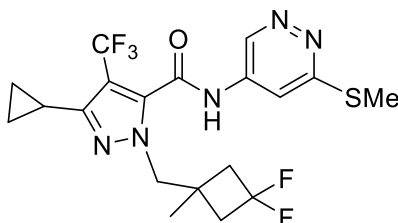
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
305a/305b	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluoroespiro[2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida   y Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-({2,2-difluoroespiro[2.3]hexan-1-il}metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 256) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina SFC quiral (C-Amilosa-A, 250 x 30 mm, 5 µm; 15 % (hexano/iPrOH 50/50) en CO₂) Pico 1, Intermedio 305a (0,19 g, 19 %). CLEM m/z = 473 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: C-Amilosa-A (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/iPrOH 50/50, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 3,05 min (primera elución). Pico 2, Intermedio 305b (0,19 g, 19 %). CLEM m/z = 473 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: C-Amilosa-A (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/iPrOH 50/50, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 3,64 min (segunda elución)

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
307a/307b	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluoroespiro[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  307a  307b y Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-({2,2-difluoroespiro[2.2]pentan-1-il}metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 233) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina SFC quiral (Chiralpak IG, 250 x 30 mm, 5 µm; 15 % (MeCN/iPrOH 50/50) en CO₂) Pico 1, Intermedio 307a (0,08 g, 15 %). CLEM m/z = 459 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: Chiralpak IG (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: MeCN/iPrOH 50/50; flujo: 2 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 2,49 min (primera elución). Pico 2, Intermedio 307b (0,07 g, 13 %). CLEM m/z = 459 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: Chiralpak IG (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: MeCN/iPrOH 50/50; flujo: 2 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 2,87 min (segunda elución)

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
308	3-Ciclopropil-1-(((trans)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-(((trans)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 237a) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 0,32 g, 69 %; CLEM m/z = 491 [M-H]⁻.
309	3-Ciclopropil-1-(((cis)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-(((cis)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 237b) Amina: 2-(metiltio)piridin-4-amina Rendimiento: 0,32 g, 69 %; CLEM m/z = 491 [M-H]⁻.

Intermedio 310

3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(6-(metiltio)piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

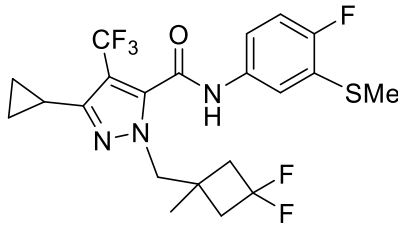


- 5 A una solución de ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 65, 200 mg) en DCM (5,0 ml) se le añadieron DIPEA (0,26 ml) y HATU (340 mg) seguido de 6-(metiltio)piridazin-4-amina (100,0 mg) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y
- 10 se extrajo con DCM (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para conseguir el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-100 %/Hex) para producir el compuesto del título (120 mg, 44 %). CLEM m/z = 462 [M+H]⁺.

15 Intermedio 311

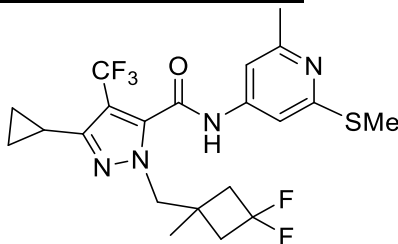
Los compuestos del título se prepararon a partir del ácido carboxílico apropiado y la amina apropiada usando un método análogo al descrito para el Intermedio 310.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
------------	---

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
311	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Ácido: ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 65) Amina: 4-fluoro-3-(metiltio)anilina (Intermedio 332) Rendimiento: 180 mg, 85 %; CLEM m/z = 478 [M+H]⁺.

Intermedio 312

3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-metil-6-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



5

A una solución de ácido 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermedio 65, 0,44 g) en MeCN (5 ml) se le añadieron 2-metil-6-(metiltio)piridin-4-amina (Intermedio 331, 0,2 g), TCFH (581 mg) y DIPEA (1.35 ml) a ta. La mezcla de

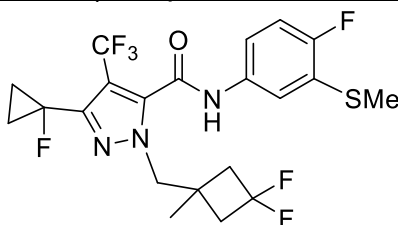
10 reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 70 ml). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 10 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 26 %).

5 CLEM $m/z = 475$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 313

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



10 A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 262, 240 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo sellado se le añadieron (5-bromo-2-fluorofenil)(metil)sulfano (164,22 mg), K_2CO_3 (111,87 mg) y CuI (12,8 mg). La mezcla se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos. A la mezcla de

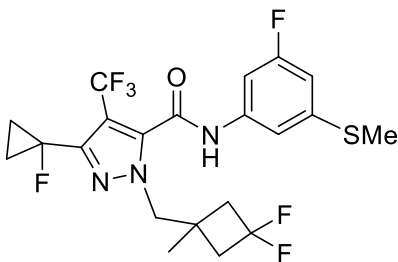
15 reacción después se le añadió DMEDA (11,9 mg) a ta y la mezcla después se desgasificó durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se recogió en EtOAc

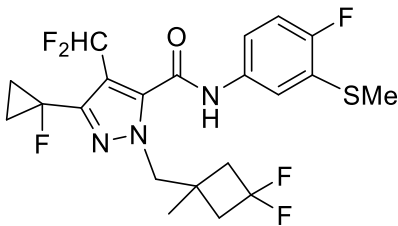
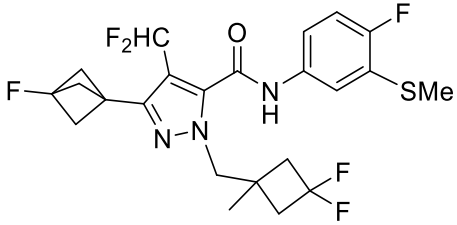
20 (30 ml). La capa de parte orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en

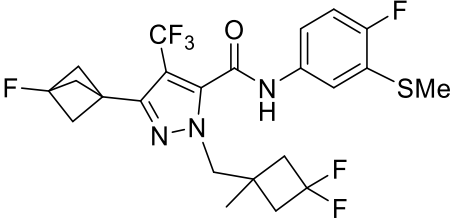
columna (SiO₂, EtOAc al 20-25 %/PE) para producir el compuesto del título (220 mg, 66 %). CLEM m/z = 496 [M+H]⁺.

Intermedio 314-317

Los compuestos del título se prepararon a partir de las amidas y los
5 arilbromuros apropiados (a una temperatura de reacción adecuada de entre 90-100 °C) usando un método análogo al descrito para el Intermedio 313.

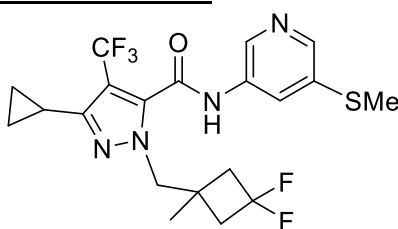
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
314	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-fluoro-5-(metiltio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 262) Arilbromuro: (3-bromo-5-fluorofenil)(metil)sulfano Rendimiento: 3,2 g, 91 %.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
315	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 282) Arilbromuro: (5-bromo-2-fluorofenil)(metil)sulfano Rendimiento: 300 mg, 60 %; CLEM m/z = 478 [M+H]⁺.
316	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida  Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 285) Arilbromuro: (5-bromo-2-fluorofenil)(metil)sulfano Rendimiento: 600 mg, 86 %; CLEM m/z = 504 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
317	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 286) Arilbromuro: (5-bromo-2-fluorofenil)(metil)sulfano Rendimiento: 200 mg, 68 %; CLEM m/z = 521 [M-H]⁻.

Intermedio 318

3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(5-(metiltio)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



5

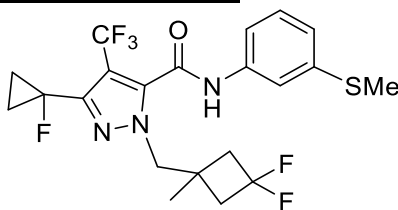
Una solución de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (350 mg, 1,04 mmol), 3-bromo-5-(metiltio)piridina (252 mg) y Cs₂CO₃ (1,1 g) en 1,4-dioxano (25 ml) se desgasificó con argón durante 15 min seguido de la adición de CuI (99 mg) y trans-1,2-diaminociclohexano (60 mg) a ta. La mezcla de reacción se calentó a

10

90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y el
 5 disolvente se evaporó a presión reducida para conseguir el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para producir el compuesto del título (320 mg, 66 %). CLEM m/z = 461 [M+H]⁺.

Intermedio 319

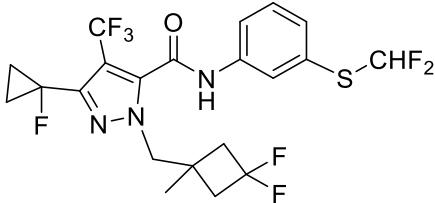
1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(metiltio)fenil)-
 10 4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

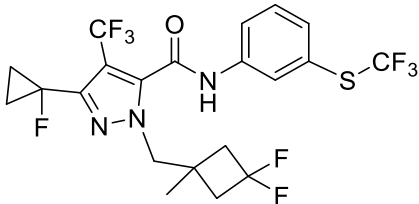
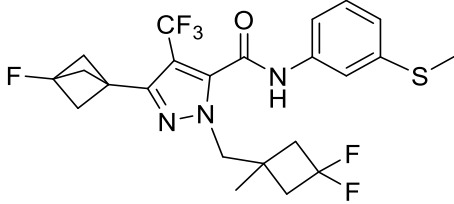


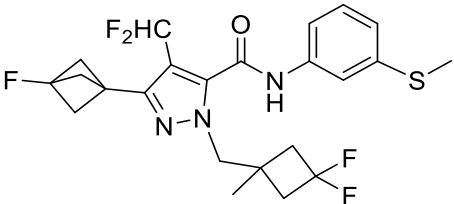
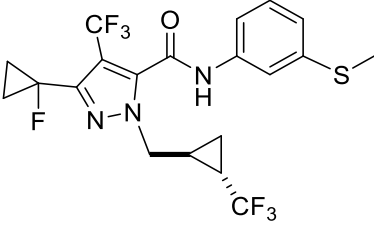
A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 174, 300 mg) y 3-(metiltio)anilina (112,79 mg) en THF (10 ml) se le añadió
 15 KHMDS 1 M en THF (1,2 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto. El
 20 producto en bruto se trituró con pentano, se separó por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 72 %). CLEM m/z = 478 [M+H]⁺.

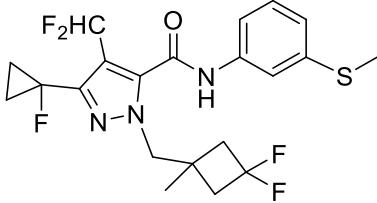
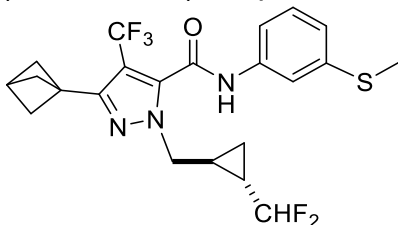
Intermedio 320-326

Los compuestos del título se prepararon a partir del éster y la amina apropiados usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 0,5-1 horas) al descrito para el Intermedio 319.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
320	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-((difluorometil)tio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 174) Amina: 3-((difluorometil)tio)anilina Rendimiento: 240 mg, 57 %; CLEM m/z = 514 [M+H]⁺.

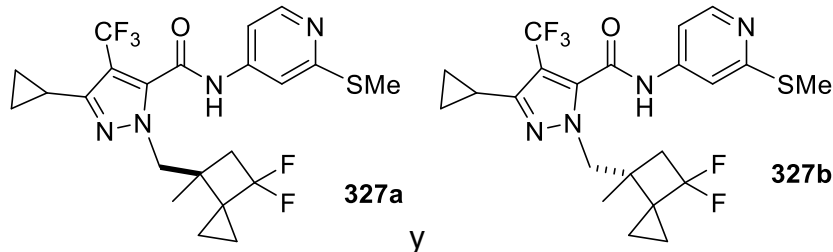
Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
321	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-N-(3-((trifluorometil)tio)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 174) Amina: 3-((trifluorometil)tio)anilina Rendimiento: 280 mg, 61 %; CLEM m/z = 530 [M-H]⁻.
322	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 196) Amina: 3-(metiltio)anilina Rendimiento: 1,9 g, 99 %; CLEM m/z = 504 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
323	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 283) Amina: 3-(metiltio)anilina Rendimiento: 220 mg, 57 %; CLEM m/z = 486 [M+H]⁺.
324	3-(1-Fluorociclopropil)-N-(3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Éster: 3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 197) Amina: 3-(metiltio)anilina Rendimiento: 400 mg, en bruto; CLEM m/z = 482 [M+H]⁺.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
325	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Éster: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 282, después de la parte 3) Amina: 3-(metiltio)anilina Rendimiento: 250 mg, 63 %; CLEM m/z = 460 [M+H]⁺.
326	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-N-(3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Éster: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 186) Amina: 3-(metiltio)anilina Rendimiento: 80 mg, en bruto; CLEM m/z = 472 [M+H]⁺.

Intermedio 327a/327b

3-Ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 272, 1,0 g) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadieron 4-yodo-2-(metiltio)piridina (1,0 g) y Cs_2CO_3 (1,8 g) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min. Después, se añadió Brettphos-Pd-G3 (0,3 g) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con MeOH al 10 % en DCM. El filtrado se concentró para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO_2 , EtOAc al 0-50 %/Hex) seguido de purificación por SFC quiral para producir el compuesto del título.

SFC quiral (C-Amilosa-A, 250 x 30 mm, 5 μm ; 20 % (iPrNH₂ al 0,1 % en hexano/iPrOH 60/40) en CO₂)

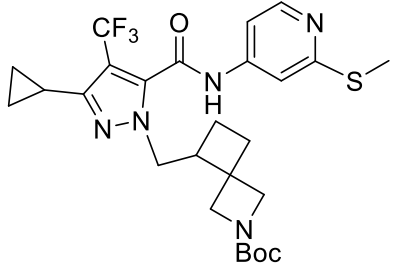
Pico 1, Intermedio 327a (0,285 g, 21 %). CLEM m/z = 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC quiral: columna: C-Amilosa-A (4,6 x 250 mm) 5 μm , fase móvil: (iPrNH₂ al 0,1 % en hexano/iPrOH 60/40), flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 3,14 min (primera elución).

Pico 2, Intermedio 327b (0,19 g, 19 %). CLEM m/z = 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC quiral: columna: C-Amilosa-A (4,6 x 250 mm) 5 μm , fase móvil: (iPrNH₂ al 0,1 %

en hexano/iPrOH 60/40), flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 3,71 min (segunda elución)

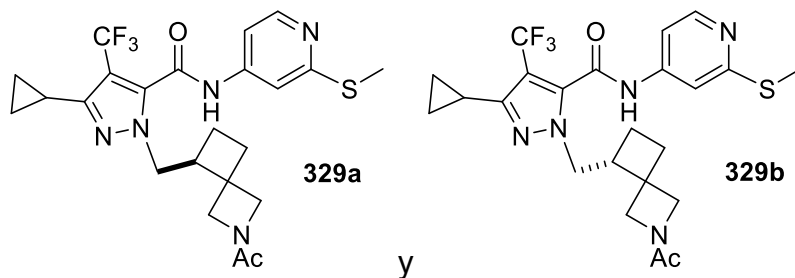
Intermedio 328

Los compuestos del título se prepararon a partir de la amida y el
5 arilyoduro apropiados usando un método análogo al descrito para el intermedio 327.

Intermedio	Nombre/Estructura/Materiales de partida/Datos
328	5-((3-Ciclopropil-5-((2-(metiltio)piridin-4-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>tert</i>-butilo  Amida: 5-[[5-carbamoil-3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>tert</i>-butilo (Intermedio 275) Arilyoduro: 4-yodo-2-(metiltio)piridina Rendimiento: 1,0 g, 97 %; CLEM m/z = 552 $[M+H]^+$.

Intermedio 329a/329b

1-((2-Acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(metiltio)piridin-
10 4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Parte 1: A una solución agitada de 5-[(3-ciclopropil-5-[[2-(metilsulfanil)piridin-4-il]carbamoil]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 328, 0,8 g) en DCM (20 ml) se le añadió TFA 4 M en DCM (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para conseguir la mezcla en bruto, que se basificó con solución saturada de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró a presión reducida para conseguir 1-({2-azaespiro[3.3]heptan-5-il}metil)-3-ciclopropil-N-[2-(metilsulfanil)piridin-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (0,55 g, 84 %). CLEM *m/z* = 452 [M+H]⁺.

Parte 2: A una solución agitada de 1-({2-azaespiro[3.3]heptan-5-il}metil)-3-ciclopropil-N-[2-(metilsulfanil)piridin-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (0,6 g) en DCM (25 ml) se le añadieron TEA (0,4 ml) y cloruro de acetilo (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a *ta* durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-100 %/Hex) seguido de purificación por SFC quiral para producir el compuesto

del título.

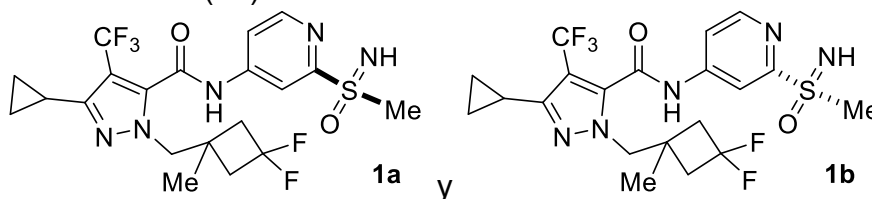
SFC quiral (Chiralpak IG, 250 x 30 mm, 5 μ m; iPrOH al 30 % en CO₂)

Pico 1, Intermedio 329a (0,12 g, 18 %). CLEM m/z = 494 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: Chiralpak IG (4,6 x 250 mm) 5 μ m, fase móvil: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 40 %; ABPR: 103,42 MPa
5 (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 1,81 min (primera elución).

Pico 2, Intermedio 329b (0,17 g, 25 %). CLEM m/z = 494 [M+H]⁺; SFC quiral: columna: Chiralpak IG (4,6 x 250 mm) 5 μ m, fase móvil: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 40 %; ABPR: 103,42 MPa
10 (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 2,04 min (segunda elución)

Ejemplo 1a/1b

3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (1a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (1b)
15



Parte 1. A una disolución agitada de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 79, 0,8 g) en MeOH (25 ml) se le añadieron diacetoxiyodobenceno (5,59 g) y carbonato de amonio (1,66 g) a la y la mezcla
20

se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera fría, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO_2 ,
 5 EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar (*rac*)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-*N*-(2-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

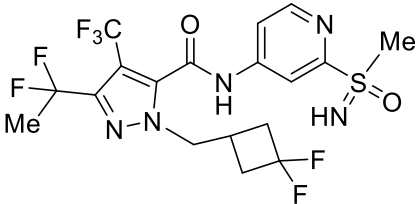
Parte 2. La (*rac*)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-*N*-(2-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida
 10 (Parte 1) se separó mediante HPLC quiral (Chiralpak IC, 250 x 21 mm, 5 μm ; Hexano/DCM/EtOH 80/10/10) para proporcionar:

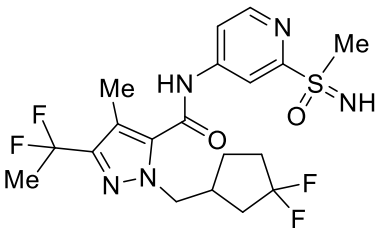
Pico 1, Ejemplo 1a (0,16 g, 19 %). CLEM m/z = 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,73 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,33-2,24 (m,
 15 2H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 2H), 0,86-0,82 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm , fase móvil: hexano/DCM/EtOH/*i*PrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,74 min (primera elución).

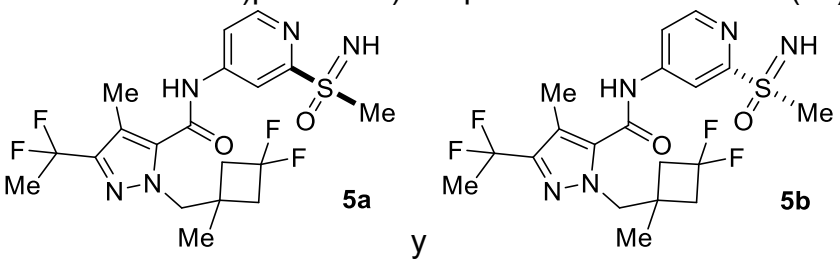
Pico 2, Ejemplo 1b (0,15 g, 17 %). CLEM m/z = 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,73 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,77 (m,
 20 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 2H), 0,86-0,84 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm , fase móvil: hexano/DCM/EtOH/*i*PrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 5,47 min
 25 (segunda elución).

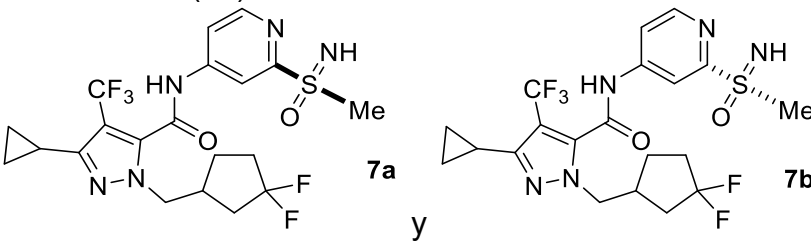
Ejemplo 3-31, 46-48, 50, 64-65, 68-69, 71, 75, 78-80, 96, 92, 98, 103, 111, 113, 126-127, 130-141.

Los compuestos del título se prepararon a partir del metiltioarilo (ArSMe) o el alquiltioarilo (ArSalquilo) apropiados usando un método análogo (a un tiempo de reacción adecuado de entre 0,5-16 horas y una temperatura de reacción adecuada de entre 0 °C y ta) al descrito para el Ejemplo 1 con o sin separación quiral como Parte 2.

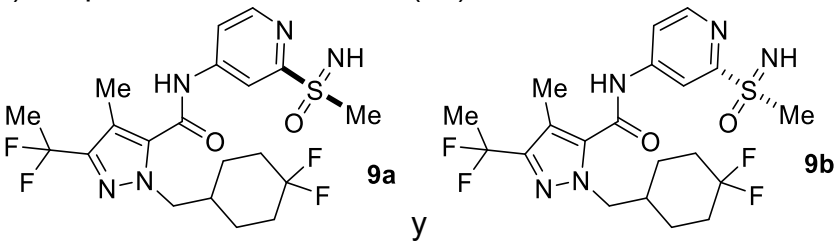
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
3	1-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-<i>N</i>-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida  ArSMe: 1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 80). HPLC-Prep (YMC Actus C18, 250 x 20 mm, 5 µm; MeCN al 30-70 %/H₂O (NH₄HCO₃ 20 mM)) Rendimiento (27 mg, 42 %); CLEM <i>m/z</i> = 502 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,91 (s a, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,43 (s a, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,66 (s a, 3H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,08 (t, 3H).
4	1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida  ArSMe: 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 81). HPLC-Prep (YMC Actus C18, 250 x 20 mm, 5 µm; MeCN al 30-80 %/H₂O (NH₄HCO₃ 20 mM)) Rendimiento (24 mg, 37 %); CLEM <i>m/z</i> = 462 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11,24 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 6H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H).
5a/5b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (5a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (5b)  ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 84) HPLC quiral (Chiralpak IC 250 x 20 mm, 5 µm; Hex al 70 %/EtOAc al 15 %/EtOH al 15 %/iPrNH₂ al 0,1 %) Pico 1, Ejemplo 5a (105 mg, 32 %). CLEM m/z = 462 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,28 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,07 (s, 3H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EtOAc/EtOH/iPrNH₂ 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 5,69 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 5b (75 mg, 23 %). CLEM m/z = 462 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,27 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,07 (s, 3H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EtOAc/EtOH/iPrNH₂

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 6,76 min (segunda elución).
7a/7b	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de par diastereomérico 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (7a) y par diastereomérico 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (7b)  ArSMe: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 85). HPLC quiral (Reflect-I Celulosa-C 250 x 21,1 mm, 5 μm; MeCN al 20-95 %/H₂O (NH₄OAc 10 mM)) Pico 1, Ejemplo 7a (50 mg, 31 %). CLEM m/z = 492 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10,96 (s, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,11-4,09 (d, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,16-2,00

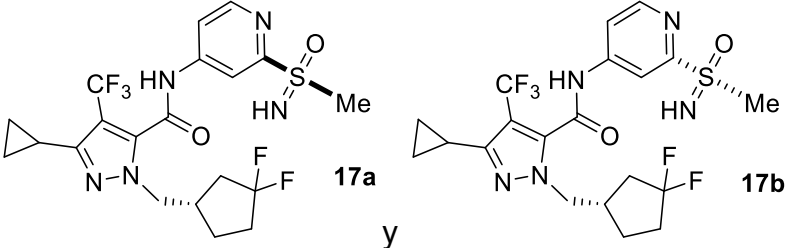
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(m, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 0,98-0,84 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Reflect-I Celulosa-C (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: A: MeCN, B: TFA al 0,05 % en agua, A/B 10/90 durante 0,01 min, 20/80 durante 1,5 min, 35/65 durante 6,5 min, 85/15 durante 22 min, 95/5 durante 23 min a 25 min, caudal: 0,8 ml/min, t_R = 11,06 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 7b (40 mg, 25 %). CLEM m/z = 492 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,71 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,11-4,09 (d, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 0,98-0,84 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Reflect-I Celulosa-C (4,6 x 250 mm) 3 μm, fase móvil: A: MeCN, B: TFA al 0,05 % en agua, A/B 10/90 durante 0,01 min, 20/80 durante 1,5 min, 35/65 durante 6,5 min, 85/15 durante 22 min, 95/5 durante 23 min a 25 min, caudal: 0,8 ml/min, t_R = 11,56 min (segunda elución).
9a/9b	1-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (9a) y enantiómero 2 de 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (9b)  ArSMe: 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 86) HPLC quiral (Chiralpak IC 250 x 21 mm, 5 µm; Hex/EtOAc/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 9a (34 mg, 21 %). CLEM <i>m/z</i> = 476 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11,24 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,20-4,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 6H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EtOAc/EtOH/<i>i</i>PrNH₂ 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min, <i>t_R</i> = 5,81 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 9b (29 mg, 18 %). CLEM <i>m/z</i> = 476 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11,24 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 6H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 2H).

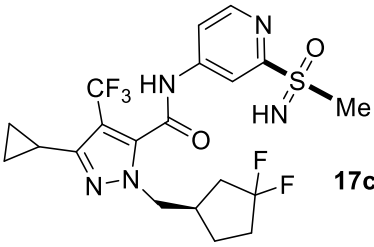
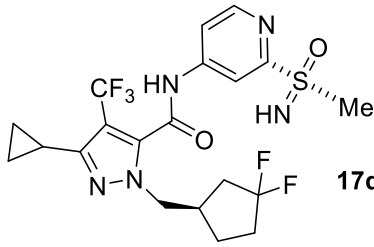
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EtOAc/EtOH/iPrNH₂ 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 6,92 min (segunda elución).
11a/11b	1-((4,4-Difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((4,4-difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (11a) y enantiómero 2 de 1-((4,4-difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (11b) ArSMe: 1-((4,4-difluoro-1-metilciclohexil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 87) SFC quiral (Chiralcelox-H, 250 x 21 mm, 5 mm; MeOH al 20 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 11a (19 mg, 17 %). CLEM m/z = 490 [$M+H$]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,29 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,26

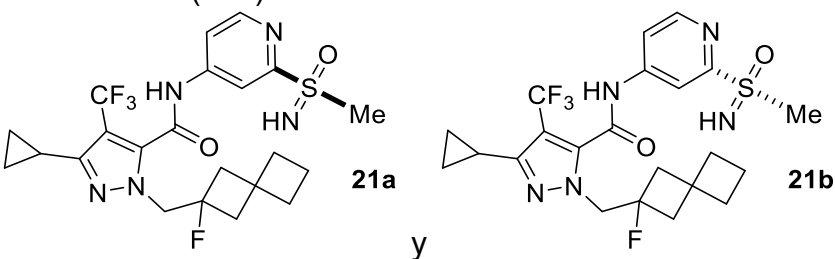
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07-1,85 (m, 7H), 1,49-1,33 (m, 4H), 0,84 (s, 3H). SFC quiral: columna: Chiracel OX-H (4,6 x 150 mm) 3 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 35 %; ABPR: 10 MPa (100 bar) T: 35 °C; t_R = 3,40 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 11b (16 mg, 14 %). CLEM m/z = 490 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,28 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 7H), 1,47-1,34 (m, 4H), 0,84 (s, 3H). SFC quiral: columna: Chiracel OX-H (4,6 x 150 mm) 3 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 35 %; ABPR: 10 MPa (100 bar) T: 35 °C; t_R = 3,77 min (segunda elución).
15a/15b	3-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (15a) y enantiómero 2 de 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (15b)

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	15a y 15b ArSMe: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 88) HPLC quiral (Chiralpak IC, 250 x 21 mm, 5 μm; Hex/EtOAc/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 15a (34 mg, 26 %). CLEM m/z = 492 [$M+H$]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,17 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08-1,98 (t, 3H), 1,83 (s, 6H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/<i>i</i>PrNH₂ 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 5,58 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 15b (32 mg, 25 %). CLEM m/z = 492 [$M+H$]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,17 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08-1,98 (t,

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	3H), 1,83 (s, 6H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 6,63 min (segunda elución).
17a/17b	3-Ciclopropil-1-(((S)-3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 3-ciclopropil-1-(((S)-3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (17a) y diastereómero 2 de 3-ciclopropil-1-(((S)-3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (17b)  17a y 17b ArSMe: (S)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 91). HPLC quiral (Chiralpak IC, 250 x 20 mm, 5 μm; Hex/EtOAc/EtOH 80/10/10 + iPrNH₂ al 0,1 %) Pico 1, Ejemplo 17a (26 mg, 20 %). CLEM m/z = 492 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,66-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	8,65 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 3H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 0,98-0,85 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min t_R = 4,83 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 17b (31 mg, 24 %). CLEM m/z = 492 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 0,98-0,84 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min t_R = 5,64 min (segunda elución).
17c/17d	3-Ciclopropil-1-(((<i>R</i>)-3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 3 de 3-ciclopropil-1-(((<i>R</i>)-3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (17c) y diastereómero 4 de 3-ciclopropil-1-(((<i>R</i>)-3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	carboxamida (17d)   y ArSMe: (<i>R</i>)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 92). HPLC quiral (Chiralpak IC, 250 x 20 mm, 5 µm; Hex/EtOAc/EtOH 80/10/10 + iPrNH₂ al 0,1 %) Pico 1, Ejemplo 17c (40 mg, 15 %). CLEM m/z = 492 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 3H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,00-0,85 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,82 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 17d (38 mg, 14 %). CLEM m/z = 492 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 3H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H),

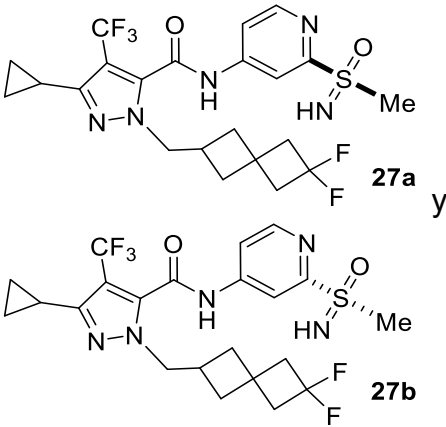
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1,52-1,49 (m, 1H), 0,99-0,83 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 5,58 min (segunda elución).
21a/21b	3-Ciclopropil-1-((2-fluoroesp[3.3]heptan-2-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((2-fluoroesp[3.3]heptan-2-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (21a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((2-fluoroesp[3.3]heptan-2-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (21b)  21a y 21b ArSMe: 3-ciclopropil-1-((2-fluoroesp[3.3]heptan-2-il)metil)-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 93). SFC quiral (Chiralpak IC, 250 x 20 mm, 5 μm; 30 % (iPrOH + iPrNH₂ al 0,5 %) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 21a (21 mg, 23 %). CLEM m/z = 500 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11,70 (s, 1H), 8,64-

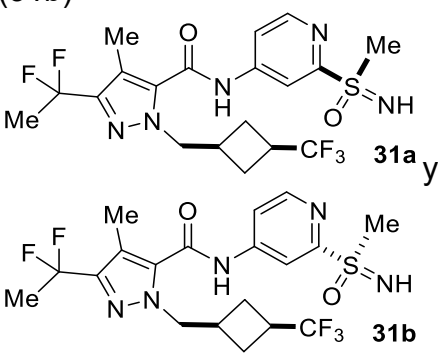
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	8,63 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 5H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,00-0,87 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,37 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 21b (24 mg, 26 %). CLEM m/z = 500 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,70 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 5H), 1,79-1,74 (m, 2H), 0,98-0,85 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,93 min (segunda elución).
23a/23b	3-Ciclopropil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (23a) y el enantiómero 2 de 3-ciclopropil-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (23b)

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	23a y 23b ArSMe: 3-ciclopropil-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 94). HPLC quiral (Chiralart Celulosa SC, 250 x 20 mm, 5 µm; Hex/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 23a (82 mg, 25 %). CLEM <i>m/z</i> = 522 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11,61 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 4,28-4,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,83 (s, 6H), 0,97-0,95 (m, 2H), 0,84-0,83 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/<i>i</i>PrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, <i>t_R</i> = 4,37 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 23b (80 mg, 25 %). CLEM <i>m/z</i> = 522 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11,66 (s, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,84 (s, 6H), 0,99-0,97 (m, 2H), 0,85-0,84 (m, 2H). HPLC quiral: columna:

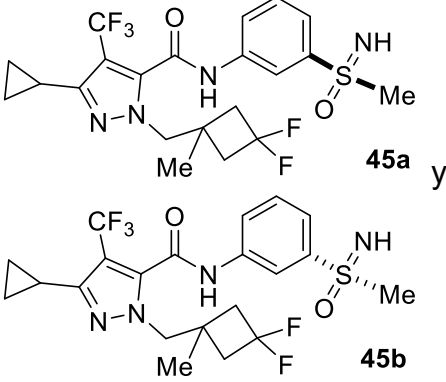
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,93 min (segunda elución).
25a/25b	3-Ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (25a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (25b) 25a y 25b ArSMe: 3-ciclopropil-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 95). HPLC quiral (Chiralart Celulosa SC, 250 x 20 mm, 5 μm; Hex/EtOH 80/20) Pico 1, Ejemplo 25a (28 mg, 13 %). CLEM m/z = 472

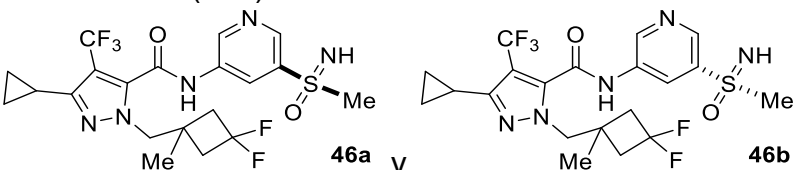
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	[M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,63 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,93-1,92 (m, 6H), 1,00-0,96 (m, 2H), 0,85-0,84 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,78 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 25b (25 mg, 11 %). CLEM m/z = 472 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,63 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,93-1,92 (m, 6H), 0,98-0,97 (m, 2H), 0,85-0,84 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 5,68 min (segunda elución).
27a/27b	3-Ciclopropil-1-((6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (27a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	carboxamida (27b)  ArSMe: 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 96). HPLC quiral (Chiralart Celulosa SC, 250 x 20 mm, 5 µm; Hex/EtOH 80/20) Pico 1, Ejemplo 27a (40 mg, 31 %). CLEM m/z = 518 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,60-2,55 (m, 3H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 3H), 0,98-0,96 (m, 2H), 0,95-0,83 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralart Celulosa SC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/EtOH/iPrNH₂ 70/30/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 6,29 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 27b (43 mg, 33 %). CLEM m/z = 518 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 8,67

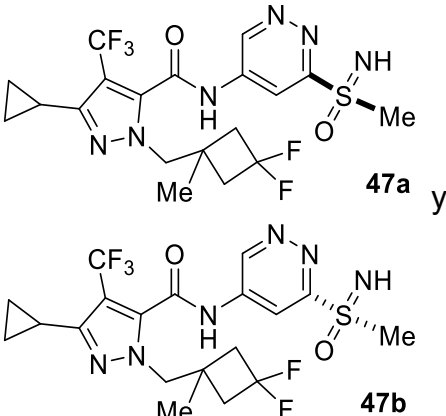
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 3H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 3H), 0,97-0,95 (m, 2H), 0,84-0,83 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralart Celulosa SC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/EtOH/iPrNH₂ 70/30/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 7,40 min (segunda elución).
31a/31b	3-(1,1-Difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (31a) y enantiómero 2 de 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (31b)  31a y 31b ArSMe: 3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1-(((cis)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	carboxamida (Intermedio 89). SFC quiral ((R,R)-WHELK-01, 250 x 21,1 mm, 5 μm; 25 % (iPrNH₂ al 0,5 %/MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 31a (26 mg, 24 %). CLEM m/z = 480 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,23 (s, 1H), 8,64-8,63 (m, 1H), 8,44-8,43 (m, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,27-4,25 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H). SFC quiral: columna: I-Celulosa C (4,6 mm x 250 mm), 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 30 %; ABPR: 10 MPa (100 bar) T: 35 °C; t_R = 1,42 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 31b (20 mg, 19 %). CLEM m/z = 480 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,23 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,27-4,25 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H). SFC quiral: columna: I-Celulosa C (4,6 mm x 250 mm), 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 30 %; ABPR: 10 MPa (100 bar) T: 35 °C; t_R = 1,43 min (segunda elución).
45a/45b	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (45a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (45b)  45a y 45b ArSMe: 3-ciclopropil-1-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil]-N-[3-(metilsulfanil)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 291). SFC quiral ((R,R)-WHELK-01, 250 x 21,1 mm, 5 µm; 25 % (iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 45a (26 mg, 10 %). CLEM m/z = 491 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,07 (m, 3H), 1,00-0,97 (m, 2H), 0,84-0,85 (m, 2H). SFC quiral: columna: ((R,R)-WHELK-01,

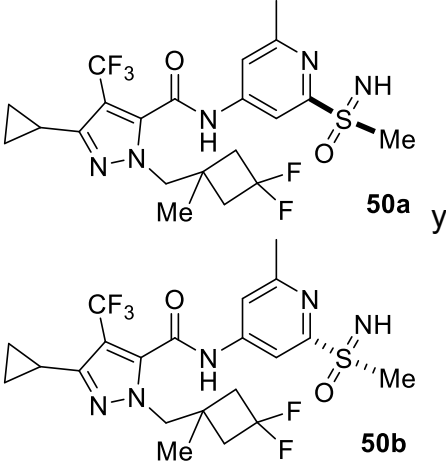
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 25 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 4,01 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 45b (28 mg, 10 %). CLEM m/z = 491 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,07 (m, 3H), 1,00-0,97 (m, 2H), 0,84-0,85 (m, 2H). SFC quiral: columna: ((R,R)-WHELK-01, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 25 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 4,62 min (segunda elución).
46a/46b	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (46a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (46b)  46a y 46b

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	ArSMe: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(5-(metiltio)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 318). SFC quiral (Chiralpak IG; 250 x 30 mm, 5 μm; 30 % (iPrNH₂ al 0,3 % en hexano/MeOH/iPrOH 60/03/10) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 46a (67 mg, 21 %). CLEM m/z = 492 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,56 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,82-0,81 (m, 2H); SFC quiral: columna: Chiralpak IG, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en hexano/MeOH/iPrOH 60/03/10; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 4,50 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 46b (65 mg, 19 %). CLEM m/z = 492 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,56 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 2H); SFC quiral: columna: Chiralpak IG, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en hexano/MeOH/iPrOH 60/03/10; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 5,08 min (segunda elución).

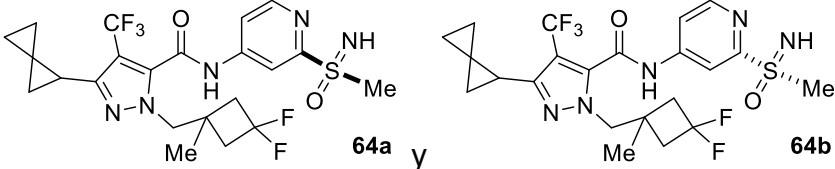
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
47a/47b	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(6-(S-metilsulfonimidoil)piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(6-(S-metilsulfonimidoil)piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (47a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(6-(S-metilsulfonimidoil)piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (47b)  47a y 47b ArSMe: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(6-(metiltio)piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 310). SFC quiral ((R,R)-WHELK-01, 250 x 21,1 mm, 5 µm; 25 % (hexano/iPrOH/MeOH 50/40/10) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 47a (18 mg, 17 %). CLEM m/z = 493 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,09 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,63-8,62 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,77-

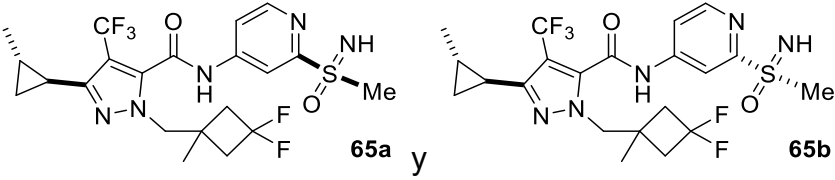
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	2,67 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,95 (s a, 1H), 1,04-0,98 (m, 5H), 0,85 (s, 2H), 3H omitido por agua. SFC quiral: columna: ((R,R)-WHELK-01, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: hexano/iPrOH/MeOH/iPrNH₂ 50/40/10/0,3, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 30 %; ABPR: 10 MPa (100 bar) T: 35 °C; t_R = 3,45 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 47b (19 mg, 18 %). CLEM m/z = 493 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,10 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,95 (s a, 1H), 1,04-0,98 (m, 5H), 0,84 (s, 2H), 3H omitido por agua. SFC quiral: columna: ((R,R)-WHELK-01, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 30 %; ABPR: 10 MPa (100 bar) T: 35 °C; t_R = 3,82 min (segunda elución).
48a/48b	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(etilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(etilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (48a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(etilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (48b)

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	ArSalquilo: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(etiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 295). SFC quiral (Chiralpak IC; 250 x 21,1 mm, 5 μm; 25 % (iPrNH₂ al 0,3 % en MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 48a (17 mg, 9 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,74 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,12-1,05 (m, 3H), 0,9-0,85 (m, 4H); SFC quiral: columna: Chiralpak IG, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 30 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,78 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 48b (29 mg, 15 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,74 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,12-1,05 (m, 3H), 0,99-0,84 (m, 4H); SFC quiral: columna: Chiralpak IG, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en hexano/MeOH/iPrOH

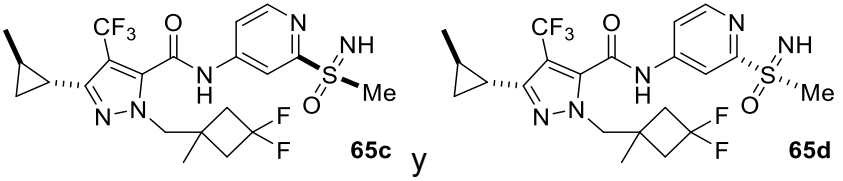
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	60/03/10; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 3,45 min (segunda elución).
50a/50b	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (50a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-metil-6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (50b)  50a y 50b ArSMe: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-metil-6-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 312).

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	SFC quiral ((R,R)-WHELK-01, 250 x 21,1 mm, 5 μm; 25 % (hexano/iPrOH/MeOH 50/40/10) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 50a (18 mg, 17 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,86-0,85 (m, 2H). SFC quiral: columna: ((R,R)-WHELK-01, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 30 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 3,97 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 50b (19 mg, 18 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,86-0,85 (m, 2H). SFC quiral: columna: ((R,R)-WHELK-01, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 30 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 4,57 min (segunda elución).
64a/64b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (64a) y diastereómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (64b)  64a y 64b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-3-(espiro[2.2]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 297). Rendimiento para racémico: (80 mg, 38 %), después SFC quiral (Chiralpak IC; 250 x 21 mm, 5 µm; 20 % (iPrNH₂ al 0,3 % en MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 64a CLEM m/z = 518 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,71 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,41 (s a, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 1H), 0,65-0,61 (m, 1H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 25 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 1,87 min (primera elución).

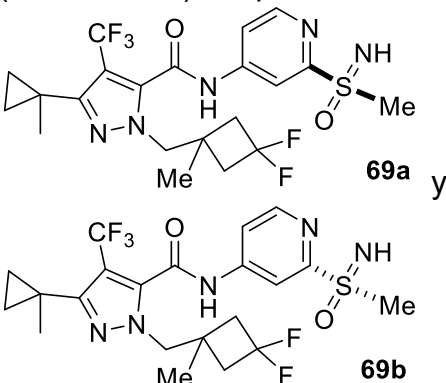
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Pico 2, Ejemplo 64b CLEM m/z = 518 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,71 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,81-0,79 (m, 1H), 0,65-0,61 (m, 1H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 25 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); t_R = 2,06 (segunda elución).
65a/65b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (65a) y diastereómero 2 de 1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (65b)  65a y 65b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-

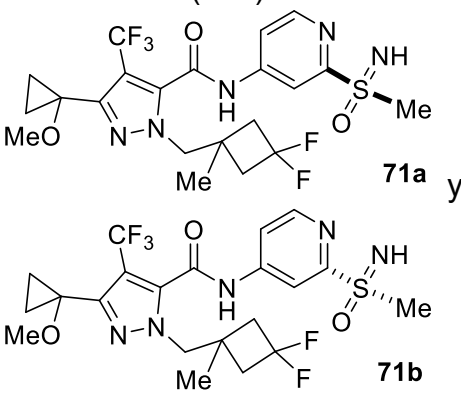
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 304a). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 µm; hexano/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 65a (3 mg, 9 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,15-1,05 (m, 8H), 0,80-0,78 (m, 1H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,48 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 65b (2 mg, 8 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,15-1,05 (m, 8H), 0,80-0,78 (m, 1H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,22 min (segunda elución).
65c/65d	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 3 de 1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(S-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (65c) y diastereómero 4 de 1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (65d)  65c y 65d ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-((trans)-2-metilciclopropil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 304b). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 µm; hexano/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 65c (4 mg, 12 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,15-1,05 (m, 8H), 0,85-0,78 (m, 1H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,44 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 65d (2 mg, 6 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,15 (s,

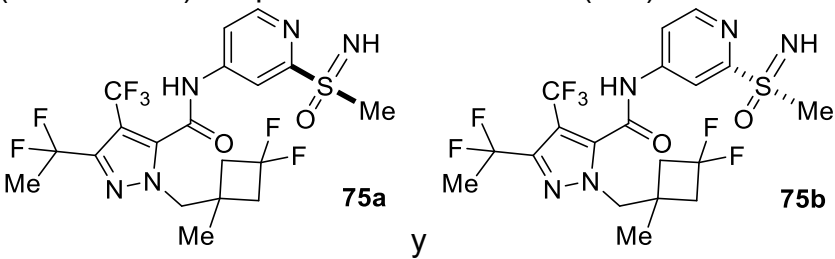
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	2H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,14-1,05 (m, 8H), 0,80-0,79 (m, 1H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,10 min (segunda elución).
68a/68b	3-(1-Cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-(1-cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (68a) y enantiómero 2 de 3-(1-cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (68b) 68a y 68b ArSMe: 3-(1-cianociclopropil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 299). SFC quiral (Chiralpak IC, 250 x 21 mm, 5 μm; 20 % (iPrNH₂

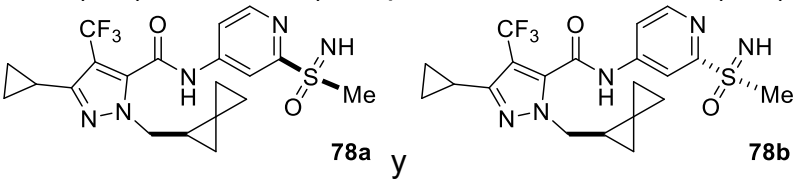
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	al 0,3 % en MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 68a (19 mg, 9 %). CLEM m/z = 517 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,85 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,44 (s a, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,54 (s, 2H), 1,06 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH, flujo: 4 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 1,78 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 68b (17 mg, 8 %). CLEM m/z = 517 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,85 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,54 (s, 2H), 1,06 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH, flujo: 4 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,14 min (segunda elución).
69a/69b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (69a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (69b)  69a y 69b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metilciclopropil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 300). HPLC quiral (Chiralpak IC, 250 x 21 mm, 5 μm; hexano/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 69a (55 mg, 26 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,75 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,90-0,87 (m, 2H), 0,75-0,72 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; disolvente: DCM/iPrOH/TFA 50/50/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,46 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 69b (52 mg, 24 %). CLEM m/z = 506

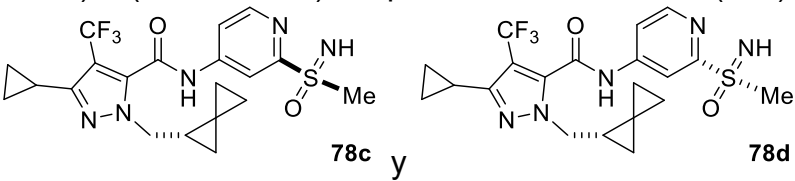
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	[M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,75 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,90-0,87 (m, 2H), 0,75-0,72 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; disolvente: DCM/iPrOH/TFA 50/50/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,20 min (segunda elución).
71a/71b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metoxiciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metoxiciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (71a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-metoxiciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (71b)  71a y 71b ArSMe: 1-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil]-3-(1-

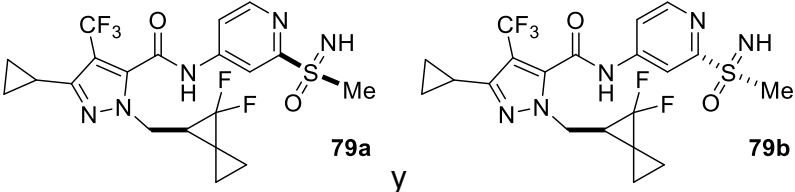
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	metoxiciclopropil)-N-[2-(metilsulfanil)piridin-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 292). SFC quiral ((R,R)-Whelk-O-1, 250 x 21 mm, 5 µm; 20 % (iPrNH₂ al 0,3 % en iPrOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 71a (17 mg, 14 %). CLEM m/z = 522 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,32-2,30 (m, 2H), 1,11-1,10 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,00-0,97 (m, 2H); SFC quiral: columna: (R,R)-Whelk-O-1, 150 x 4,6 mm, 3,5 µm; cosolvente: (iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH), flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 5,79 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 71b (16 mg, 14 %). CLEM m/z = 522 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,37-8,36 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,32-2,30 (m, 2H), 1,11-1,10 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,00-0,97 (m, 2H); SFC quiral: columna: (R,R)-Whelk-O-1, 150 x 4,6 mm, 3,5 µm; cosolvente: (iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH), flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 35 °C; t_R = 7,21 min (segunda elución).
75a/75b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (75a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (75b)  75a y 75b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil) metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(metiltio) piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 293) SFC quiral (Chiralpak IC 250 x 21 mm, 5 µm); 20 % (iPrNH₂ al 0,3 % en hexano/MeOH/iPrOH (50/40/10) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 75a (105 mg, 32 %). CLEM m/z = 516 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,44 (s a, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 2,08 (t, 3H), 1,10 (s, 3H). SFC quiral: columna: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm, 5 µm); 250 x 21 mm, 5 µm; cosolvente: (iPrNH₂ al 0,3 % en hexano/MeOH/iPrOH (50/40/10), flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 25 %; ABPR: 10 MPa (100 bar);

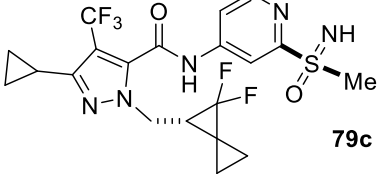
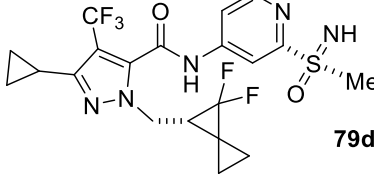
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	T: 35 °C; t_R = 1,82 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 75b (75 mg, 23 %). CLEM m/z = 516 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,88 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,43 (s a, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 2H), 2,08 (t, 3H), 1,17 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm, 5 μm); 250 x 21 mm, 5 μm; cosolvente: (iPrNH₂ al 0,3 % en hexano/MeOH/iPrOH (50/40/10), flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 25 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,30 min (segunda elución).
78a/78b	3-Ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (78a) y diastereómero 2 de 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (78b)  78a y 78b ArSMe: 3-ciclopropil-N-(2-(metiltio) piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 303a).

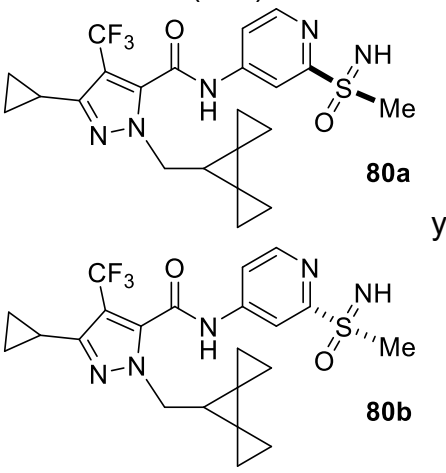
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	SFC quiral (Chiralpak IC; 250 x 21 mm, 5 μm; 30 % (iPrNH₂ al 0,3 % en iPrOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 78a (47 mg, 22 %). CLEM m/z = 454 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,93 (s a, 1H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 3H), 0,84-0,82 (m, 3H), 0,73-0,66 (m, 4H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 4 ml/min; % de cosolvente: 35 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,02 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 78b (45 mg, 21 %). CLEM m/z = 454 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,79 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,49-1,48 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 3H), 0,83 (m, 3H), 0,73-0,66 (m, 4H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 4 ml/min; % de cosolvente: 35 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,72 min (segunda elución).
78c/78d	3-Ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 3 de 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (78c) y diastereómero 4 de 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (78d)  78c y 78d ArSMe: 3-ciclopropil-N-(2-(metiltio) piridin-4-il)-1-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 303b). SFC quiral (Chiralpak IC; 250 x 21 mm, 5 µm; 30 % (iPrNH₂ al 0,3 % en iPrOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 78c (27 mg, 15 %). CLEM m/z = 454 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,93 (s a, 1H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 3H), 0,83 (m, 3H), 0,73-0,66 (m, 4H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 4 ml/min; % de cosolvente: 35 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,06 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 78d (42 mg, 23 %). CLEM m/z = 454 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,10-3,97

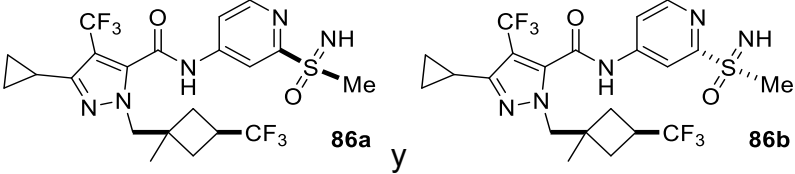
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 3H), 0,85-0,82 (m, 3H), 0,74-0,69 (m, 4H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 4 ml/min; % de cosolvente: 35 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,77 min (segunda elución).
79a/79b	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (79a) y diastereómero 2 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (79b)  79a y 79b ArSMe: 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 307a). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 μm; iPrNH₂ al 0,1 % en hexano/DCM/EtOH 70/15/15)

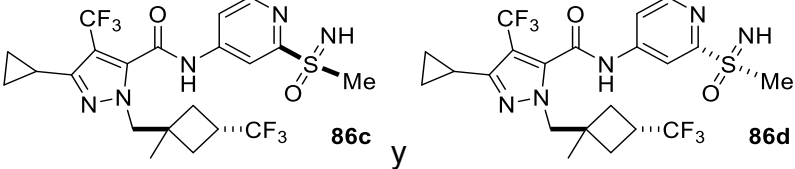
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Pico 1, Ejemplo 79a (26 mg, 12 %). CLEM m/z = 490 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,77 (s, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,38-2,36 (m, 1H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,16-0,84 (m, 8H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,90 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 79b (26 mg, 12 %). CLEM m/z = 490 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,77 (s, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,80-0,84 (m, 8H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,70 min (segunda elución).
79c/79d	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 3 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (79c) y diastereómero 4 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(S-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (79d)   ArSMe: 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoro-espiro[2.2]pentan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 307b). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 µm; iPrNH₂ al 0,1 % en hexano/DCM/EtOH 70/15/15) Pico 1, Ejemplo 79c (60 mg, 29 %). CLEM m/z = 490 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,81 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,16-0,83 (m, 8H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,87 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 79d (53 mg, 26 %). CLEM m/z = 490 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,79 (s, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,16-0,84 (m, 8H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	hexano/DCM/EtOH/iPrNH ₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t _R = 5,84 min (segunda elución).
80a/80b	3-Ciclopropil-1-(diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-(diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (80a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-(diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-ilmetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (80b)  80a y 80b ArSMe: 3-ciclopropil-1-({diespiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-il}metil)-N-[2-(metilsulfanil)piridin-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 298). HPLC quirál (Chiralart Celulosa SC, 250 x 20 mm, 5 µm; Hex/EtOH/DCM 80/10/10)

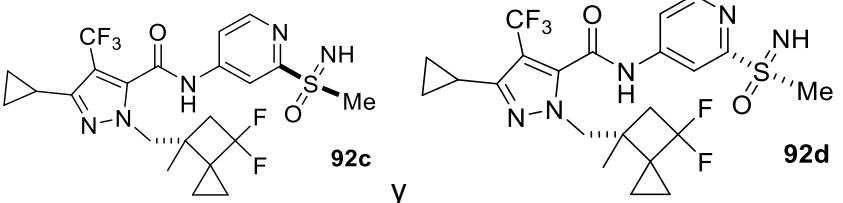
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Pico 1, Ejemplo 80a (37 mg, 19 %). CLEM m/z = 480 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,10-4,09 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 0,97-0,96 (m, 2H), 0,90-0,89 (m, 2H), 0,81-0,80 (m, 4H), 0,65-0,63 (m, 2H), 0,53-0,52 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 5,07 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 80b (22 mg, 11 %). CLEM m/z = 480 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,01-4,08 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,93-1,92 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,83-0,77 (m, 6H), 0,69-0,67 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 6,15 min (segunda elución).
86a/86b	3-Ciclopropil-1-((1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-(((trans)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	carboxamida (86a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-(((trans)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (86b)  ArSMe: 3-ciclopropil-1-(((trans)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 308). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 21 mm, 5 µm; hexano/EtOH 90/10) Pico 1, Ejemplo 86a (36 mg, 15 %). CLEM m/z = 524 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,18-3,14 (m, 4H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,96-1,95 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,05-0,96 (m, 5H), 0,85-0,83 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/EtOH/iPrNH₂ 70/30/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,16 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 86b (36 mg, 15 %). CLEM m/z = 524 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,71 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,18-3,14 (m, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,96-1,95 (m, 1H),

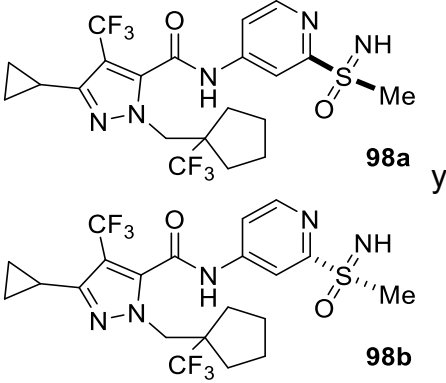
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1,79-1,74 (m, 3H), 1,05-0,96 (m, 5H), 0,85-0,83 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/EtOH/iPrNH₂ 70/30/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,98 min (segunda elución).
86c/86d	3-Ciclopropil-1-((1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-(((cis)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (86c) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-(((cis)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (86d)  86c y 86d ArSMe: 3-ciclopropil-1-(((cis)-1-metil-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 309). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 21 mm, 5 μm; hexano/EtOH/DCM 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 86c (50 mg, 21 %). CLEM m/z = 524 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,66

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 2H), 1,96-1,95 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,00-0,94 (m, 5H), 0,85-0,83 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,32 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 86d (60 mg, 28 %). CLEM m/z = 524 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,15-3,08 (m, 4H), 2,37-2,31 (m, 2H), 1,96-1,95 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 0,99-0,94 (m, 5H), 0,84-0,80 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,91 min (segunda elución).
92a/92b	3-Ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespro[2.3]hexan-4-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespro[2.3]hexan-4-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (92a) y diastereómero 2 de 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespro[2.3]hexan-4-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (92b)

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	ArSMe: 3-ciclopropil-1-[[[(4S)-6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il]metil]-N-[2-(metilsulfanil)piridin-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 327a). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 µm; hexano/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 92a (67 mg, 22 %). CLEM m/z = 518 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,00-0,97 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H), 0,71-0,70 (m, 1H), HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,50 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 92b (65 mg, 21 %). CLEM m/z = 518 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,23-1,19 (m,

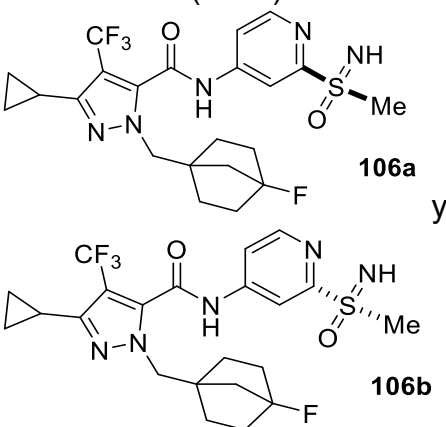
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1H), 1,00-0,97 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H), 0,71-0,70 (m, 1H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,23 min (segunda elución).
92c/92d	3-Ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 3 de 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (92c) y diastereómero 4 de 3-ciclopropil-1-((6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (92d)  92c y 92d ArSMe: 3-ciclopropil-1-[[[(4S)-6,6-difluoro-4-metilespiro[2.3]hexan-4-il]metil]-N-[2-(metilsulfanil)piridin-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 327b). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 µm;

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	hexano/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 92c (45 mg, 21 %). CLEM m/z = 518 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,00-0,97 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H), 0,71-0,70 (m, 1H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,55 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 92d (45 mg, 21 %). CLEM m/z = 518 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 1H), 1,00-0,97 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H), 0,71-0,70 (m, 1H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,22 min (segunda elución).
98a/98b	3-Ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-N-(2-(S-

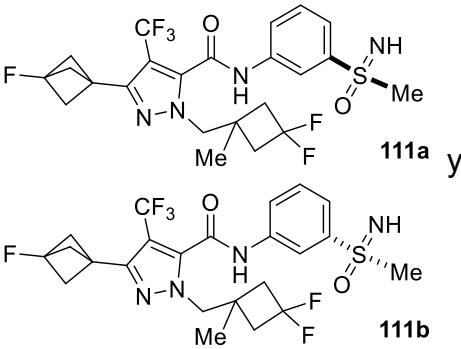
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (98a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (98b)  98a y 98b ArSMe: 3-ciclopropil-N-[2-(metilsulfanil) piridin-4-il]-4-(trifluorometil)-1-[[1-(trifluorometil) ciclopentil] metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 301). HPLC quiral (Chiralpak-IC, 250 x 20 mm, 5 µm; hexano/DCM/EtOH 70/15/15) Pico 1, Ejemplo 98a (69 mg, 25 %). CLEM m/z = 524 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,74 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 4H), 1,00-0,98 (m, 2H), 0,84-0,83 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 50/25/25/0,1, caudal:

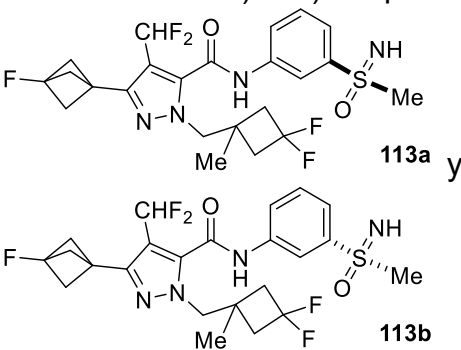
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1,0 ml/min, t_R = 4,13 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 98b (73 mg, 27 %). CLEM m/z = 524 $[M+H]^+$; RMN-^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,75 (s, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 3H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 4H), 1,00-0,98 (m, 2H), 0,84-0,83 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/$iPrNH_2$ 50/25/25/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,67 min (segunda elución).
103a/103b	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (103a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (103b) 103a y

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	ArSMe: 3-ciclopropil-1-((2,2-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 302). HPLC quiral (Chiralpak-IC, 250 x 20 mm, 5 µm; hexano/DCM/iPrOH 70/15/15) Pico 1, Ejemplo 103a (32 mg, 20 %). CLEM m/z = 504 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,68 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,39 (s a, 1H), 2,08 (t, 2H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,64 (s a, 2H), 1,45-1,44 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 6,84 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 103b (30 mg, 19 %). CLEM m/z = 504 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,68 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,39 (s a, 1H), 2,08 (t, 2H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,64 (s a, 2H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1,

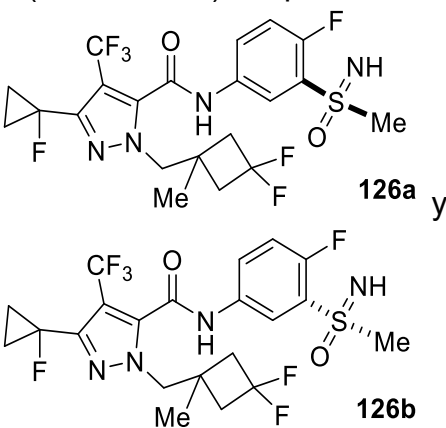
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	caudal: 1,0 ml/min, t_R = 7,71 min (segunda elución).
106a/106b	3-Ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (106a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (106b)  106a y 106b ArSMe: 3-ciclopropil-1-({4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il})metil)-N-[2-(metilsulfanil)piridin-4-il]-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 294). HPLC quiral (Chiralart Celulosa SC, 250 x 20 mm, 5 μm; hexano/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 106a (38 mg, 24 %). CLEM m/z = 500 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,66 (s, 1H), 8,66

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,95 (s, 1H), 1,82-1,63 (m, 6H), 1,57 (s, 2H), 1,37-1,35 (m, 2H), 0,98-0,96 (m, 2H), 0,85-0,84 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,95 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 106b (37 mg, 23 %). CLEM m/z = 500 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,66 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,76-1,63 (m, 6H), 1,57 (s, 2H), 1,37-1,35 (m, 2H), 0,98-0,96 (m, 2H), 0,85-0,84 (m, 2H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 5,90 min (segunda elución).
111a/111b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (111a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	carboxamida (111b)  ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 322). SFC quiral (Chiral ART Celulosa - SC; 250 x 30 mm, 5 µm; 10 % (NH₃ al 0,5 % en iPrOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 111a (185 mg, 6 %). CLEM m/z = 535 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,36 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,44 (d, 6H), 2,35-2,29 (m, 2H), 1,11 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,07 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 111b (155 mg, 5 %). CLEM m/z = 535 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,36 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,44 (d, 6H),

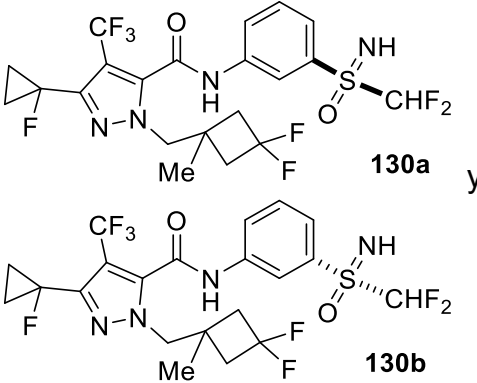
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	2,36-2,26 (m, 2H), 1,11 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 4,41 min (segunda elución).
113a/113b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (113a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (113b)  113a y 113b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 323). SFC quiral (Chiralpak AS-H; 250 x 30 mm, 5 µm; iPrOH al

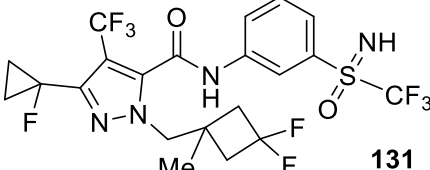
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	30 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 113a (13 mg, 6 %). CLEM m/z = 517 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,21 (s a, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,43 (d, 6H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,08 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 3 μm; cosolvente: MeCN; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 1,07 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 113b (10 mg, 45 %). CLEM m/z = 535 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,19 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 3 μm; cosolvente: MeCN; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 4,30 min (segunda elución).
126a/126b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-

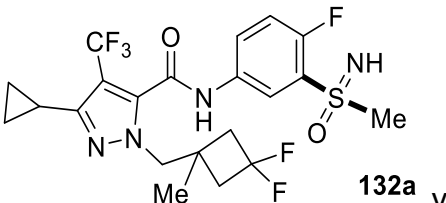
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (126a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (126b)  126a y 126b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 313). SFC quiral (Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm, 5 µm; MeOH al 10 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 126a (22 mg, 9 %). CLEM m/z = 527 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,43 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 2H), 1,10 (s, 3H). SFC quiral: columna: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,02 min

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(primera elución). Pico 2, Ejemplo 126b (22 mg, 9 %). CLEM m/z = 527 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,43 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,09 (s, 3H). SFC quiral: columna: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,81 min (segunda elución).
127a/127b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-fluoro-5-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-fluoro-5-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (127a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-fluoro-5-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (127b) 127a y

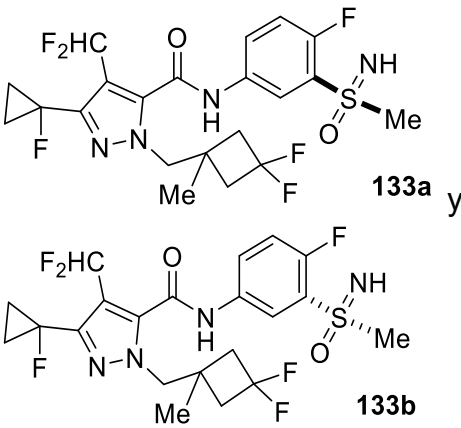
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	127b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-fluoro-5-(metiltio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 314). SFC quiral (Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm, 5 µm; MeOH al 10 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 127a (435 mg, 16 %). CLEM m/z = 527 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,63 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,09 (m, 3H). SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 1,05 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 127b (430 mg, 16 %). CLEM m/z = 527 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,63 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,09 (m, 3H). SFC quiral: columna: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm;

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,18 min (segunda elución).
130a/130b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-(difluorometil)sulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-(difluorometil)sulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (130a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-(difluorometil)sulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (130b)  130a y 130b ArSalquilo: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-((difluorometil)tio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 320). SFC quiral (Ciralpak AS-H, 250 x 30 mm, 5 μm; MeOH al 10 % en CO₂)

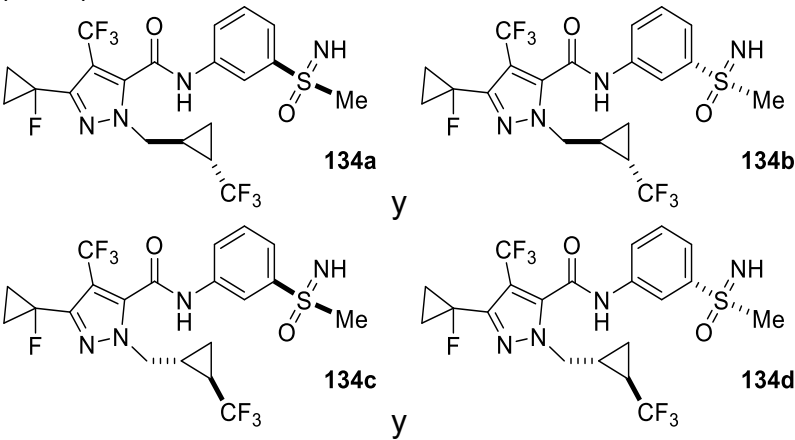
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Pico 1, Ejemplo 130a (45 mg, 21 %). CLEM m/z = 545 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,52 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H), 1,09 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 1,10 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 130b (55 mg, 26 %). CLEM m/z = 545 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,52 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,10 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,57 min (segunda elución).
131	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-N-(3-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida 

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	ArSalquilo: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-N-(3-((trifluorometil)tio)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 321). Ejemplo 131 (25 mg, 18 %). CLEM m/z = 563 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,81-2,66 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,09 (s, 3H).
132a/132b	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (132a) y enantiómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (132b)  132a y

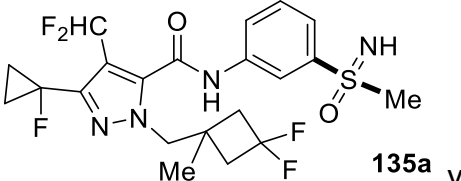
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	ArSMe: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 311). SFC quiral (Chiralpak IG, 250 x 30 mm, 5 μm; 25 % (hexano/iPrOH/MeOH 50/40/10) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 132a (43 mg, 22 %). CLEM m/z = 509 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,31 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,98-0,83 (m, 4H); SFC quiral: columna: Chiralpak IG, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en hexano/MeOH/iPrOH 60/30/10, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 25 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,44 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 132b (47 mg, 25 %). CLEM m/z = 509 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,31 (s, 1H), 8,23-8,21 (dd, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,98-0,95 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 2H); SFC quiral: columna: Chiralpak IG, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,3 % en

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	hexano/MeOH/iPrOH 60/30/10, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 25 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 35 °C; t_R = 2,92 min (segunda elución).
133a/133b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida (133a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida (133b)  133a y 133b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 315). SFC quiral (Ciralpak AS-H, 250 x 30 mm, 5 μm; MeOH al

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	50 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 133a (35 mg, 23 %). CLEM m/z = 509 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,23 (s a, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,85-2,66 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H) 1,49-1,40 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,07 (m, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 0,88 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 133b (46 mg, 30 %). CLEM m/z = 509 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,23 (s a, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,85-2,66 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H) 1,49-1,40 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,11 (m, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 6,04 min (segunda elución).
134a/134b 134c/134d	3-(1-Fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (134a), diastereómero 2 de 3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (134b), diastereómero 3 de 3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (134c) y diastereómero 4 de 3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (134d)  134a y 134b 134c y 134d ArSMe: 3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 324). SFC quiral (Chiralpak AS-H; 250 x 30 mm, 5 µm; MeOH al 10 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 134a (16 mg, 4 % en dos etapas). CLEM

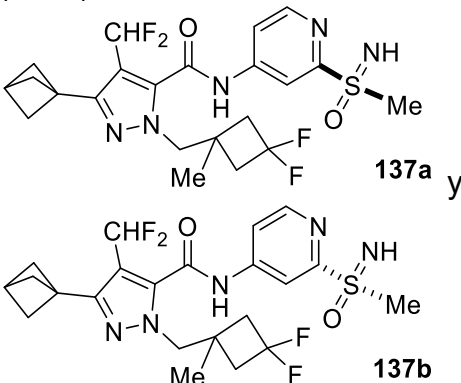
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	m/z = 513 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,46 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,07-0,95 (s, 2H); SFC quiral: columna: LUX Celulosa-4, 150 x 4,6 mm, 3 μm; cosolvente: iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,63 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 134b (18 mg, 4 % en dos etapas). CLEM m/z = 513 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,07-0,95 (s, 2H); SFC quiral: columna: LUX Celulosa-4, 150 x 4,6 mm, 3 μm; cosolvente: iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 4,54 min (segunda elución). Pico 3, Ejemplo 134c (20 mg, 5 % en dos etapas). CLEM m/z = 513 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H), 1,04-0,95 (s, 2H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH;

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 8,26 min (primera elución). Pico 4, Ejemplo 134d (18 mg, 4 % en dos etapas). CLEM m/z = 513 $[M+H]^+$; RMN-^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,04-0,99 (s, 2H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: $iPrNH_2$ al 0,5 % en $iPrOH$; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 11,16 min (segunda elución).
135a/135b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (135a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (135b)  135a y

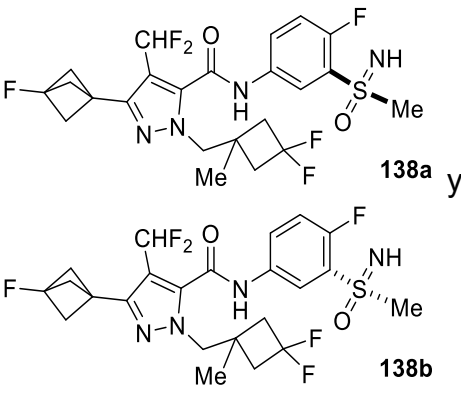
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 325). SFC quiral (Celulosa-SC (118), iPrOH al 10 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 135a (34 mg, 27 %). CLEM m/z = 491 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,23 (s a, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,31-7,04 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H) 1,50-1,41 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 5H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 9,81 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 135b (32 mg, 26 %). CLEM m/z = 491 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,23 (s a, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,31-7,04 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H) 1,50-1,41 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 5H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; cosolvente: iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de

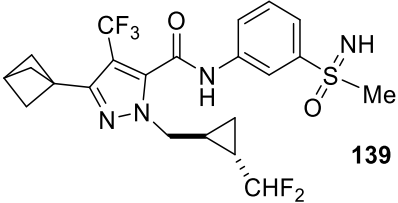
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; $t_R = 16,09$ min (segunda elución).
136a/136b	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluoroesp[ro]2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroesp[ro]2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (136a) y diastereómero 2 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroesp[ro]2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (136b) 136a y 136b ArSMe: 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroesp[ro]2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 307a). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 μm; hexano/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 136a (55 mg, 27 %). CLEM m/z = 504 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,76 (s, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 2,10-

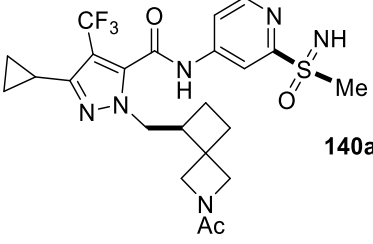
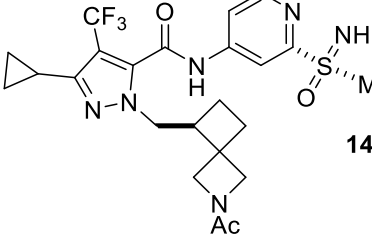
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1,97 (m, 5H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,01-0,88 (m, 4H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 4,76 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 136b (53 mg, 26 %). CLEM m/z = 504 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,76 (s, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 5H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,01-0,88 (m, 4H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,72 min (segunda elución).
136c/136d	3-Ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 3 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (136c) y diastereómero 4 de 3-ciclopropil-1-((2,2-difluoroespиро[2.3]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (136d)

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
137a/137b	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (137a) y enantiómero 2 de 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (137b)  137a y 137b ArSMe: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 306). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 µm; hexano/DCM/EtOH 80/10/10) Pico 1, Ejemplo 137a (37 mg, 44 %). CLEM m/z = 500 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,56 (s, 1H), 8,65

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,22-6,95 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,53-2,49 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,07 (s, 3H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 5,12 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 137b (30 mg, 35 %). CLEM m/z = 500 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,56 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,22-6,95 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,53-2,49 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,07 (s, 3H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm; fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 6,36 min (segunda elución).
138a/138b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (138a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(138b)  ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 316). SFC quiral (Chiral ART Celulosa - SC; 250 x 30 mm, 5 µm; MeOH al 20 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 138a (80 mg, 12 %). CLEM m/z = 535 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,19 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,42 (d, 6H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,08 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 1,70 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 138b (85 mg, 13 %). CLEM m/z = 535 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,19 (s, 1H), 8,24

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(dd, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,42 (d, 6H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,08 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,77 min (segunda elución).
139	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  ArSMe: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-N-(3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 326). Pico 1, Ejemplo 139 (13 mg, 19 % en dos etapas). CLEM m/z = 503 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,35 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 5,75 (td, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,60-1,45 (m, 2H), 0,85-0,70 (m, 2H).

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
140a/140b	1-((2-Acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 1-((2-acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (140a) y diastereómero 2 de 1-((2-acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (140b)   y ArSMe: 1-((2-acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 329a). HPLC quiral (Chiralpak IC; 250 x 20 mm, 5 µm; hexano/DCM/EtOH 60/20/20) Pico 1, Ejemplo 140a (28 mg, 22 %). CLEM m/z = 525 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,31 (s a, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,88-3,66 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 1H), 0,98-0,85 (m, 4H); HPLC

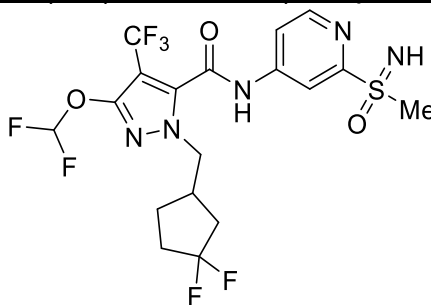
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/EtOAc/EtOH/iPrNH₂ 50/25/25/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 6,59 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 140b (25 mg, 20 %). CLEM m/z = 525 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,40 (s a, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,88-3,65 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 1H), 0,98-0,85 (m, 4H); HPLC quiral: columna: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil: hexano/EtOAc/EtOH/iPrNH₂ 50/25/25/0,1; flujo: 1 ml/min; t_R = 7,88 min (segunda elución).
141a/141b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (141a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (141b)

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	141a y 141b ArSMe: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(4-fluoro-3-(metiltio)fenil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 317). SFC quiral (Chiralpak AS-H; 250 x 4,6 mm, 5 µm; MeOH al 25 % en CO₂) Pico 1, Ejemplo 141a (80 mg, 12 %). CLEM m/z = 553 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,37 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,44 (d, 6H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,10 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 15 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 0,85 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 141b (85 mg, 13 %). CLEM m/z = 553 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,37 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,44 (d, 6H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,11 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	AS-H, 150 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 15 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t _R = 7,51 min (segunda elución).

Ejemplo 33

1-((3,3-Difluorociclopentil)metil)-3-(difluorometoxi)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



5

El compuesto del título se preparó (25 mg, 31 %) a partir de 1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-3-(difluorometoxi)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 83) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 1. CLEM m/z = 418 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,87 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 4,44 (s, 1 H), 4,17 (d, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,67-2,50 (m, 1 H), 2,18-1,96 (m, 6 H), 1,56-1,51 (m, 1 H).

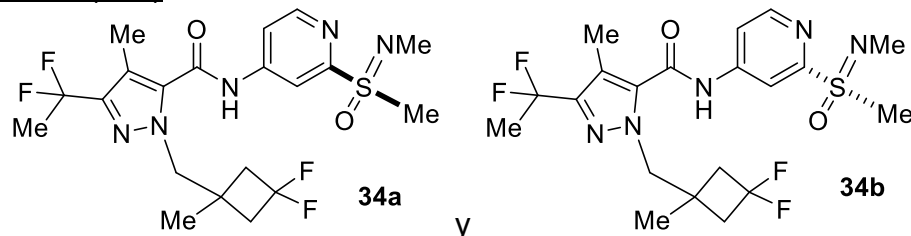
10

Ejemplo 34a/34b

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-metil-1H-pirazol-5-

15

carboxamida (34a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (34b)



5 Parte 1. A una disolución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 84, 0,30 g) en MeOH (10 ml) se le añadieron diacetoxiyodobenceno (2,25 g) y carbonato de amonio (0,672 g) a ta y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y se
10 extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera fría, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-
15 carboxamida (105 mg, 32 %). CLEM m/z = 462 [M+H]⁺.

Parte 2. A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (0,17 g) en dioxano (10 ml) se le añadieron piridina (0,07 ml) y ácido metil borónico (0,04 g) a ta y la mezcla se desgasificó con O₂ durante
20 15 min seguido de la adición de Cu(OAc)₂ (0,1 g) y después se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc

(3x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía CombiFlash (SiO_2 , MeOH al 0-5 %/DCM) seguida de HPLC quiral (Chiralpak IC, 250 x 20 mm, 5 μm ;

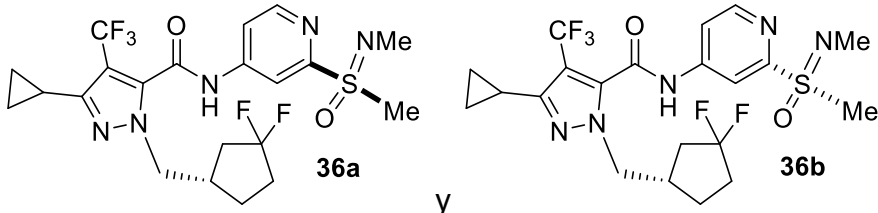
5 Hex/EtOAc/EtOH/iPrNH₂ 70/15/15/0,1) para proporcionar:

Pico 1, Ejemplo 34a (20 mg, 11 %). CLEM m/z = 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN-¹H (400 MHz, DMSO- d_6): 11,28 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,07 (s, 3H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x
10 250 mm) 5 μm , fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 4,28 min (primera elución).

Pico 2, Ejemplo 34b (12 mg, 7 %). CLEM m/z = 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN-¹H (400 MHz, DMSO- d_6): 11,28 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,23 (s,
15 3H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,07 (s, 3H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 μm , fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min, t_R = 5,64 min (segunda elución).

Ejemplo 36-39.

Los compuestos del título se prepararon a partir de la metiltiopiridina
20 apropiada (ArSMe) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 34.

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
36a/36b	3-Ciclopropil-1-(((S)-3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 3-ciclopropil-1-(((S)-3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (36a) y diastereómero 2 de 3-ciclopropil-1-(((S)-3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (36b)  36a y 36b ArSMe: (S)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-N-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 91) HPLC quiral (Chiralpak IC 250 x 20 mm, 5 µm; Hex al 90 %/EtOAc al 5 %/EtOH al 5 %) Pico 1, Ejemplo 36a (26 mg, 21 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,99-1,76 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min t_R = 4,39

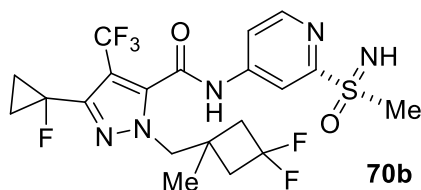
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 36b (26 mg, 21 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,52-1,47 (m, 1H), 0,99-0,86 (m, 4H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 70/15/15/0,1, caudal: 1,0 ml/min t_R = 5,79 min (segunda elución).
36c/36d	3-Ciclopropil-1-(((<i>R</i>)-3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 3-ciclopropil-1-(((<i>R</i>)-3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (36c) y diastereómero 2 de 3-ciclopropil-1-(((<i>R</i>)-3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (36d) ArSMe: (<i>S</i>)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclopentil)metil)-<i>N</i>-(2-(metiltio)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 91) HPLC quiral (Chiralpak IC 250 x 20 mm, 5 µm; Hex al 70 %/DCM al

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	15 %/EtOH al 15 %) Pico 1, Ejemplo 36c CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 3H), 1,96-1,92 (m, 3H), 1,79-1,77 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,86-0,85 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min t_R = 4,14 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 36d (16 mg, 10 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,99-1,76 (m, 4H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,86-0,85 (m, 2H). HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (4,6 x 250 mm) 5 µm, fase móvil: hexano/DCM/EtOH/iPrNH₂ 60/20/20/0,1, caudal: 1,0 ml/min t_R = 5,28 min (segunda elución).

Ejemplo 70b

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida,

- 5 sintetizada en forma de enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (70b)



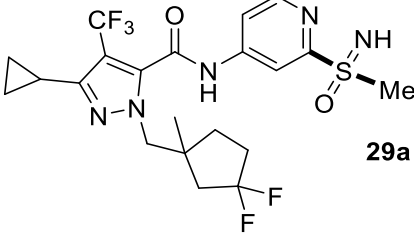
A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 262, 250 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo sellado se le añadieron (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287b) (199 mg) y carbonato de cesio (573 mg). La mezcla se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos. A la mezcla de reacción después se le añadieron trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (30 mg) y complejo de trifluorometano sulfonato de Cu(I) y benceno (44 mg) a ta, y la mezcla después se desgasificó durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se disolvió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título.

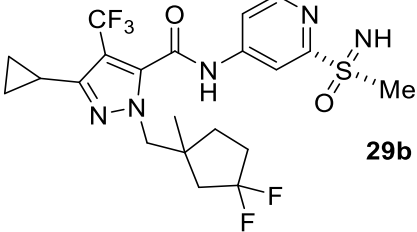
Pico 2, Ejemplo 70b (75 mg, 21 %). CLEM m/z = 510 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,85 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H), 1,09 (s, 3H); SFC quiral: columna: (R,R)Whelk-01 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,24 min

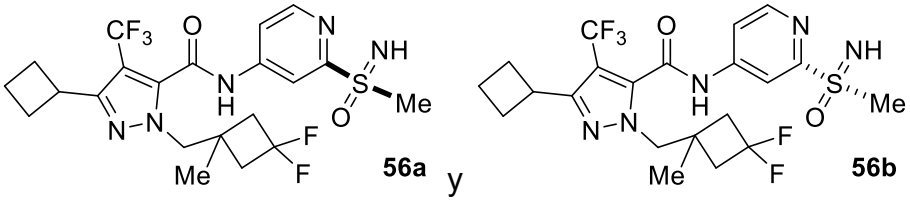
(segunda elución).

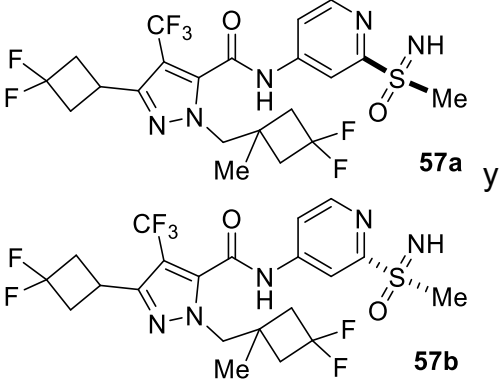
Ejemplos 29, 56-59, 61-63, 70a, 95, 142-145.

Los compuestos del título se prepararon a partir de las amidas y los arilbromuros apropiados (a un tiempo de reacción adecuado de entre 12-16 horas y una temperatura de reacción adecuada de entre 80-100 °C) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 70b, con o sin separación quiral.

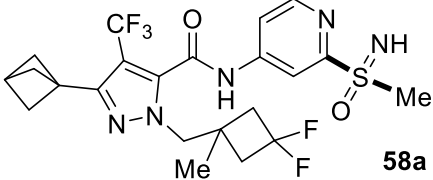
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
29a	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de mezcla diastereomérica 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (29a)  29a Amida: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 279) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287a) Ejemplo 29a (200 mg, 34 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,71 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H),

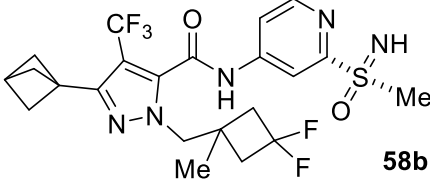
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1,55-1,49 (m, 1H), 1,01-0,97 (m, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,86-0,83 (m, 2H).
29b	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de mezcla diastereomérica 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (29b)  Amida: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclopentil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 279) Arilbromuro de (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287b) Ejemplo 29b (130 mg, 22 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,71 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 3H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,86-0,83 (m, 2H)
56a/56b	3-Ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-

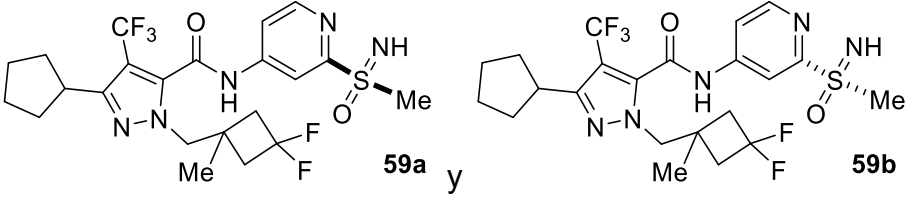
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (56a) y enantiómero 2 de 3-ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (56b)  56a y 56b Amida: 3-ciclobutil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 263) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racemato (Intermedio 287) Se usó trans-1,2-diaminociclohexano en lugar de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. SFC quiral (Chiralpak AS-H, 250 x 30 mm, 5 µm; 20 % (NH₃ 30 mM en MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 56a (10 mg, 7 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 6H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,10 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-3 (150 x 4,6 mm, 3 µm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 1,38 min (primera elución).

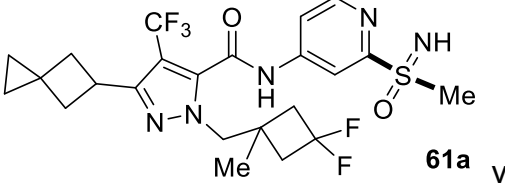
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Pico 2, Ejemplo 56b (7 mg, 5 %). CLEM m/z = 506 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 6H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,10 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-3 (150 x 4,6 mm, 3 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,53 min (segunda elución).
57a/57b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (57a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (57b)  57a y 57b

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclobutil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 266) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racemato (Intermedio 287) Se usó trans-1,2-diaminociclohexano en lugar de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. SFC quiral (Chiralpak AS-H, 250 x 30 mm, 5 µm; 30 % (NH₃ 30 mM en MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 57a (20 mg, 8 %). CLEM m/z = 540 [M-H]⁻; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 4H), 2,42-2,28 (m, 2H), 1,09 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (150 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 15 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 1,31 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 57b (18 mg, 7 %). CLEM m/z = 540 [M-H]⁻; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,93-2,77 (m, 4H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,09 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (150 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 15 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi);

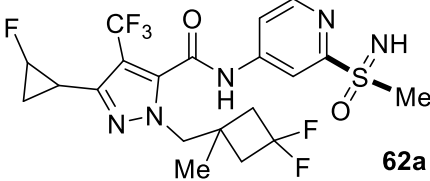
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	T: 30 °C; t _R = 5,27 min (segunda elución).
58a	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (58a)  Amida: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 280) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287a) Se usó trans-1,2-diaminociclohexano en lugar de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. Pico 1, Ejemplo 58a (8 mg, 6 %). CLEM m/z = 516 [M-H]⁻; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,75 (s, 1H), 9,00-8,00 (m, 2H), 8,00-7,40 (m, 1H), 4,70-4,00 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,10 (s, 3H); SFC quiral: columna: (R,R)Whelk-01 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R =

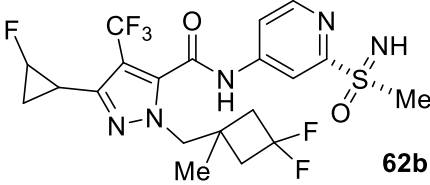
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	2,33 min (primera elución).
58b	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 2 de 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (58b)  Amida: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 280) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287b) Se usó trans-1,2-diaminociclohexano en lugar de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. Pico 1, Ejemplo 58a (9 mg, 6 %). CLEM m/z = 516 [M-H]⁻; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,76 (s, 1H), 9,00-8,00 (m, 2H), 8,00-7,40 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,18-2,05 (s, 6H), 1,11 (s, 3H); SFC quiral: columna: (R,R)Whelk-01 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R =

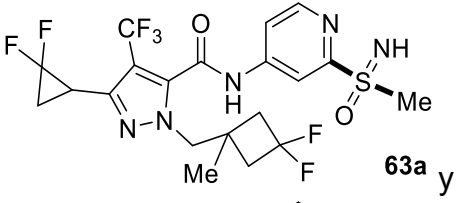
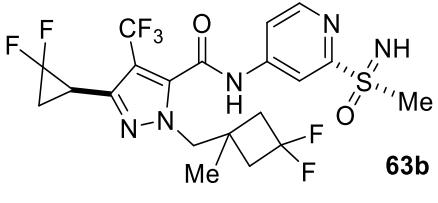
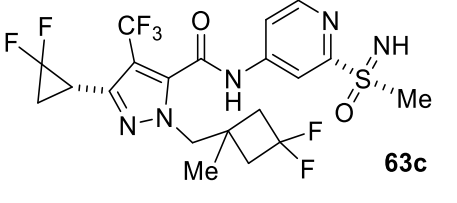
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	2,64 min (segunda elución).
59a/59b	3-Ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (59a) y enantiómero 2 de 3-ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (59b)  Amida: 3-ciclopentil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 264) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racemato (Intermedio 287) Se usó trans-1,2-diaminociclohexano en lugar de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. SFC quiral (Chiralpak AS-H, 250 x 30 mm, 5 µm; 20 % (NH₃ 30 mM en MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 59a (11 mg, 4 %). CLEM m/z = 520 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,83-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1,60 (m, 6H), 1,08 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (150 x 4,6 mm, 3 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 1,11 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 59b (10 mg, 4 %). CLEM m/z = 520 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 6H), 1,08 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (150 x 4,6 mm, 3 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,98 min (segunda elución).
61a/61b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (61a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (61b)  61a y

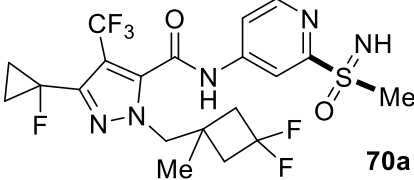
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(espiro[2.3]hexan-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 265) Arlbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racemato (Intermedio 287) SFC quiral (Chiralpak IK, 250 x 30 mm, 5 µm; 25 % (NH₃ 30 mM en MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 61a (20 mg, 8 %). CLEM m/z = 532 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,74 (t, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,66-2,51 (m, 2H), 2,49-2,27 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,42-0,41 (m, 2H); SFC quiral: columna: Chiralpak IK (150 x 4,6 mm, 3 µm); cosolvente: 0,5 % (amoníaco metanólico 7 N) en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,82 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 61b (18 mg, 7 %). CLEM m/z = 532 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,41 (s a, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,74 (t, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,42-0,41 (m, 2H); SFC

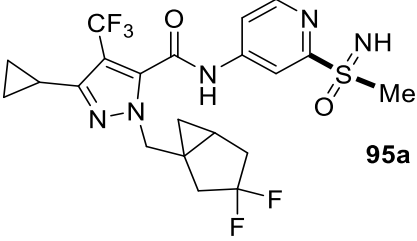
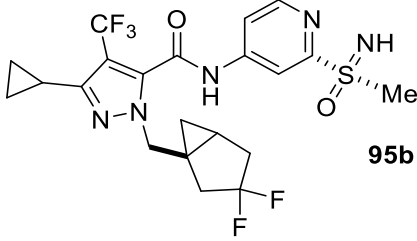
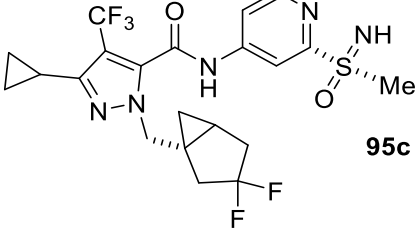
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	quiral: columna: Chiralpak IK (150 x 4,6 mm, 3 μ m); cosolvente: 0,5 % (amoníaco metanólico 7 N) en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,90 min (segunda elución).
62a	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de mezcla diastereomérica 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (62a)  Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 277) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287a) Ejemplo 62a (18 mg, 25 %). CLEM m/z = 510 $[M+H]^+$; RMN-^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,77 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,96-4,79 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,04 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralcel OX-H (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: iPrNH$_2$ al 0,5 % en

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 10,57 y 11,04 min.
62b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de mezcla diastereomérica 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (62b)  Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 277) Aribromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287b) Ejemplo 287b (15 mg, 21 %). CLEM m/z = 510 $[M+H]^+$; RMN-^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,96-4,79 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralcel OX-H (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: iPrNH$_2$ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 6,74 y 8,65.

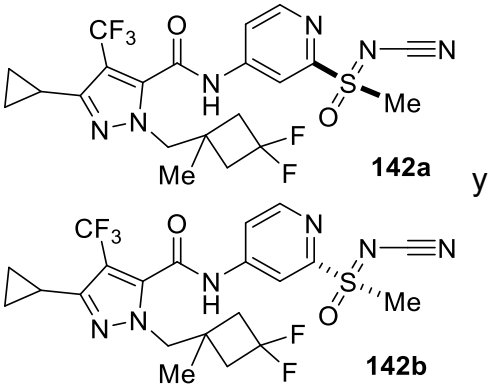
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
63a/63b/63c	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de mezcla diastereomérica 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (63a), diastereómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (63b) y diastereómero 3 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (63c)  63a y  63b  63c Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 276) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racémica (Intermedio 287) SFC quiral (Chiralpak AS-H, 250 x 10 mm, 5 µm; EtOH al 10 %

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	en CO₂) Pico 1, Ejemplo 63a (21 mg, 1 % en seis etapas). CLEM m/z = 528 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,18-3,00 (m, 4H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en EtOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 30 °C; t_R = 2,86-3,04 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 63b (14 mg, 1 % en seis etapas). CLEM m/z = 528 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en EtOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 30 °C; t_R = 14,60 min (segunda elución). Pico 3, Ejemplo 63c (15 mg, 1 % en seis etapas). CLEM m/z = 528 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en EtOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 10 MPa (100 bar); T: 30 °C; t_R =

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	18,78 min (tercera elución).
70a	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (70a)  Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 262) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287a) Pico 1, Ejemplo 70a (105 mg, 29 %). CLEM m/z = 510 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,88 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,09 (s, 3H); SFC quiral: columna: (R,R)Whelk-01 (150 x 4,6 mm, 3,5 μm); cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,01 min (primera elución).
95a/95b/95c	3-Ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de mezcla diastereomérica 1 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (95a), diastereómero 2 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (95b) y diastereómero 3 de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (95c)  95a  95b y  95c Amida: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 278) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racémica (Intermedio 287) SFC quiral (Chiralpak AS-H, 250 x 10 mm, 5 µm; 10 % (NH₃

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	30 mM en MeOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 95a (12 mg, 8 %). CLEM m/z = 504 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,32-4,15 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,45-2,05 (m, 4H), 1,95 (s a, 1H), 1,45 (s a, 1H), 0,97 (d, 2H), 0,90-0,75 (m, 3H), 0,47 (s a, 1H); SFC quiral: columna: Chiralcel OJ-H (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 10 MPa (99 bar); T: 30 °C; t_R = 2,76 y 3,06 Pico 2, Ejemplo 95b (7 mg, 5 %). CLEM m/z = 504 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,75 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,19-3,12 (m, 3H), 2,45-2,05 (m, 4H), 1,95 (s a, 1H), 1,45 (s a, 1H), 0,97 (d, 2H), 0,90-0,75 (m, 3H), 0,45 (s a, 1H), SFC quiral: columna: Chiralpak AS-3 (150 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,72 min (segunda elución). Pico 3, Ejemplo 95c (17 mg, 5 %). CLEM m/z = 504 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,19-3,12 (m, 3H), 2,45-2,05 (m, 4H), 1,95 (s a, 1H), 1,45 (s a, 1H), 0,97 (d, 2H), 0,90-0,75 (m, 3H), 0,46 (s a, 1H), SFC quiral: columna: Chiralpak AS-3 (150 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	dietilamina al 0,5 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,72 min (tercera elución).
142a/142b	N-(2-(N-Ciano-S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de N-(2-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (142a) y enantiómero 2 de N-(2-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (142b)  142a y 142b Amida: 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, preparada a partir del Intermedio 60 usando un método análogo al descrito para el Intermedio 262 (2,0 g sintetizados, 87 %, CLEM m/z = 338 [M+H]⁺). Arilbromuro: N-((4-bromopiridin-2-il)(metil)(oxo)-l6-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	sulfaniliden)cianamida, racemato (Intermedio 288) Se usó trans-1,2-diaminociclohexano en lugar de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. Rendimiento para racémico: (250 mg, 80 %), después SFC quiral ((R,R) Whelk-01, 250 x 30 mm, 5 µm; 15 % (NH₃ 30 mM en iPrOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 142a CLEM m/z = 517 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,98 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H); SFC quiral: columna: (R,R) whelk-01 (250 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 11,13 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 142b CLEM m/z = 540 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,98 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H), SFC quiral: columna: (R,R) whelk-01 (250 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 12,07 min (segunda elución).
143a/143b	3-(<i>Terc</i> -butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 3-(<i>tert</i>-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (143a) y enantiómero 2 de 3-(<i>tert</i>-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (143b) Amida: 3-(<i>tert</i>-butil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 268) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racemato (Intermedio 287) Se usó trans-1,2-diaminociclohexano en lugar de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. SFC quiral (Chiralpak ART Celulosa - SC, 250 x 30 mm, 5 µm; 15 % (NH₃ 30 mM en iPrOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 143a (19 mg, 3 %). CLEM m/z = 508 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,76 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,09 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC (150 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,54 min

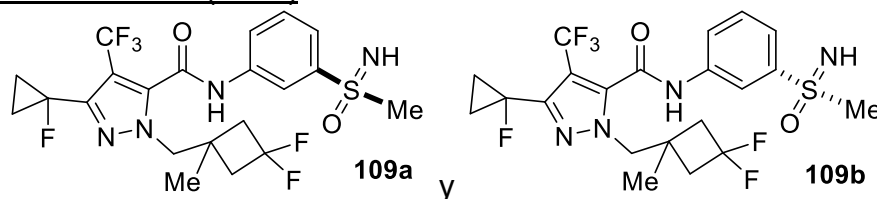
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	(primera elución). Pico 2, Ejemplo 143b (20 mg, 3 %). CLEM m/z = 508 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,76 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,09 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak IC (150 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 6,28 min (segunda elución).
145a/145b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (145a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (145b) Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 269)

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racémica (Intermedio 287) Se usó trans-1,2-diaminociclohexano en lugar de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. SFC quiral ((R,R)Whelk-01, 250 x 4,6 mm, 5 µm; 15 % (NH₃ 30 mM en iPrOH) en CO₂) Pico 1, Ejemplo 145a (55 mg, 9 %). CLEM m/z = 542 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,81 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 5,83 (t, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,26-1,23 (s, 2H), 1,11-1,03 (m, 5H); SFC quiral: columna: (R,R) whelk-01 (250 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: iPrOH al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 4,76 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 145b (65 mg, 10 %). CLEM m/z = 542 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,81 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 5,83 (t, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 5H); SFC quiral: columna: (R,R) whelk-01 (150 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 5,71 min (segunda elución).

Ejemplo 109a/109b

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-

metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (109a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (109b)



A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(metiltio)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 319, 260 mg) en MeOH (10 ml) se le añadieron diacetoxi yodo benceno (0,877 g) y carbonato de amonio (0,478 g) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se trituró con pentano, se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título racémico (240 mg, 87 %).

El residuo se purificó mediante SFC Quiral: ART Quiral celulosa-SC (250 × 30 mm, 5 µm), iPrOH al 10 % en CO₂ para proporcionar:

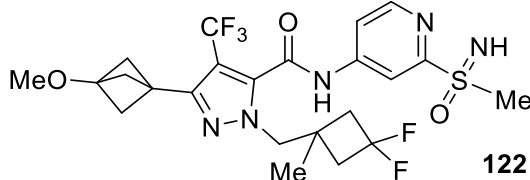
Pico 1, Ejemplo 109a (100 mg, 36 %). CLEM m/z = 509 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,43 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,40-2,28 (m,

2H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak IC 250 x 4,6 mm, 5 μ m; cosolvente: iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 4,57 min (primera elución).

- 5 **Pico 2, Ejemplo 109b** (75 mg, 27 %). CLEM m/z = 509 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,43 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,63 (t, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,82-2,66 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak IC 250 x 4,6 mm, 5 μ m; cosolvente: iPrOH, flujo: 3 ml/min; % de
10 cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 6,78 min (segunda elución).

Ejemplo 122

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



15

- A una solución de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 267, 60 mg) y (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona racémica (Intermedio 287, 43,03 mg) en 1,4 dioxano (5 ml) en un tubo sellado se le añadieron CuI (2,89 mg) y carbonato de potasio (31,57 mg) a ta y la
20 mezcla se desgasificó con argón durante 10 min. A la mezcla de reacción después se le añadió DMEDA (2,68 mg) a ta y la mezcla después se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C

durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante

5 HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 3 % en 3 etapas).

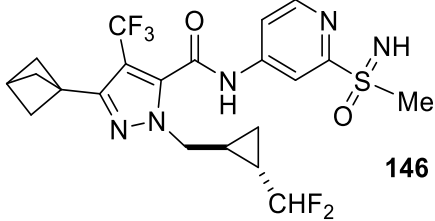
Ejemplo 122 (4 mg, 3 % en tres etapas). CLEM m/z = 548 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,77 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,10 (s, 3H).

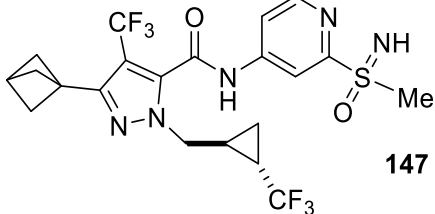
10 **Ejemplo 144, 146-147.**

Los compuestos del título se prepararon a partir de las amidas y los arilbromuros apropiados usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 122.

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
144a/144b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida (144a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida (144b)

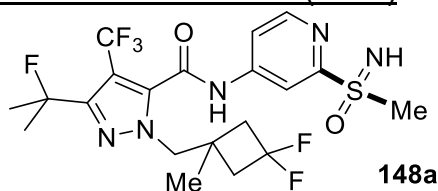
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 270) Arlbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287a) para el ejemplo 144a, (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, (Intermedio 287b) para el ejemplo 144b Pico 1, Ejemplo 144a (35 mg, 18 %). CLEM m/z = 560 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,83 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 2H), 1,08 (s, 3H); SFC quiral: columna: (R,R) whelk-01 (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 6,61 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 144b (50 mg, 80 %). CLEM m/z = 560 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,83 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 2H), 1,08 (s, 3H); SFC quiral: columna: (R,R) whelk-01 (150 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en iPrOH; flujo: 3 ml/min; % de

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t _R = 7,32 min (segunda elución).
146	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  146 Amida: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(((trans)-2-(difluorometil)ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 273) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racemato (Intermedio 287) Ejemplo 146 (13 mg, 13 %). CLEM m/z = 504 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,69-8,60 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 5,75 (td, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,60-1,48 (m, 2H), 0,85-0,70 (m, 2H).
147	3-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	 147 Amida: 3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1-(((trans)-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 274) Arlbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona, racemato (Intermedio 287) Ejemplo 147 (13 mg, 2 % en cuatro etapas). CLEM m/z = 522 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,55 (s a, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,05-0,90 (m, 2H).

Ejemplo 148a

- 1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 5 sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (148a)

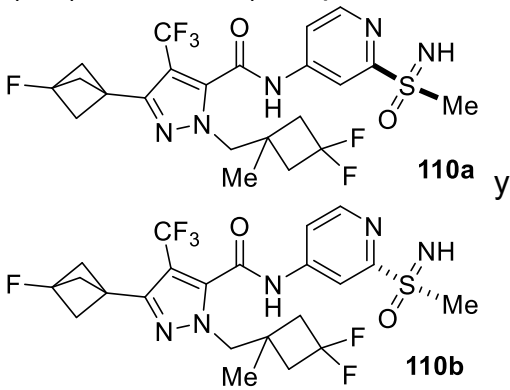


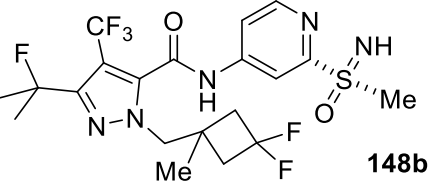
A una solución agitada de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 271, 200 mg) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287a, 157,92 mg), CuI (10,64 mg y 5 K₂CO₃ (84,97 mg) y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. A la mezcla de reacción después se le añadió DMEDA (9,852 mg) a ta. La mezcla de reacción resultante después se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y 10 salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 35 %).

Pico 1, Ejemplo 148a CLEM m/z = 512 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,81 (s a, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 4,42 (s, 15 1H), 4,24 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,84-2,67 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 3,38 min (primera elución).

Ejemplo 110, 148b.

20 Los compuestos del título se prepararon a partir de las amidas y los arilbromuros apropiados (a un tiempo de calentamiento de entre 3-16 horas) usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 148a.

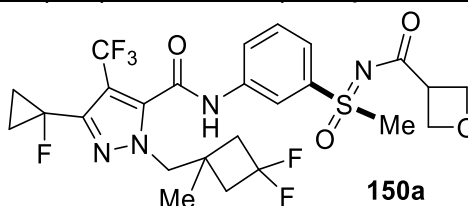
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
110a/110b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (110a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (110b)  110a y 110b Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 286) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287a) para el Ejemplo 110a y (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287b) para el Ejemplo 110b Pico 1, Ejemplo 110a (50 mg, 17 %). CLEM m/z = 536 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,78 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,34 (d,

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	1H), 7,77 (dd, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,44 (d, 6H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (150 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 0,89 min (primera elución). Pico 2, Ejemplo 110b (190 mg, 22 %). CLEM m/z = 536 $[M+H]^+$; RMN-^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,78 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,44 (d, 6H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak AS-H (150 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: dietilamina al 0,5 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,05 min (segunda elución).
148b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (148b)  148b Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 271) Arilbromuro: (4-bromopiridin-2-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona (Intermedio 287b) Pico 2, Ejemplo 148b (105 mg, 29 %). CLEM m/z = 512 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,82 (s a, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), SFC quiral: columna: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 10 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 4,30 min (segunda elución)

Ejemplo 150a

1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metil-N-(oxetano-3-carbonil)sulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metil-N-(oxetano-3-carbonil)sulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (150a)



A una solución agitada de ácido oxetano-3-carboxílico (20,078 mg) en DMF (10 ml) se le añadieron HATU (112,17 mg) y DIPEA (0,103 ml) seguido de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo

109b, 100 mg) a la y la mezcla se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto del título (19 mg, 16 %).

Pico 1, Ejemplo 150a (19 mg, 16 %). CLEM m/z = 593 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 4,75-4,55 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,10 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak OX-H (250 x 4,6 mm, 5 µm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,19 min (primera elución).

Ejemplo 150b.

Los compuestos del título se prepararon a partir de las sulfoximinas apropiadas usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 150a.

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
150b	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metil-N-(oxetano-3-carbonil)sulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metil-N-(oxetano-3-carbonil)sulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (150b)

Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
	Sulfoximina: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Ejemplo 109a). Pico 2, Ejemplo 150b (40 mg, 34 %). CLEM m/z = 593 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,53 (s a, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 4,70-4,58 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,10 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiralpak OX-H (250 x 4,6 mm, 5 μm); cosolvente: iPrNH₂ al 0,5 % en MeOH; flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 20 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,84 min (segunda elución).

Ejemplo 151a/151b

- 5 1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(N-(2-hidroxiacetil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de enantiómero 1 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(N-(2-hidroxiacetil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (151a) y enantiómero 2 de 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-N-(3-(N-(2-hidroxiacetil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (151b)
- 10

Parte 2: A una solución agitada de N-(3-(N-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)acetil)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (500 mg) en THF (5 ml) se le añadió TBAF en THF (1 M, 2 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante separación por HPLC prep. para

obtener el compuesto del título racémico (130 mg, 36 %).

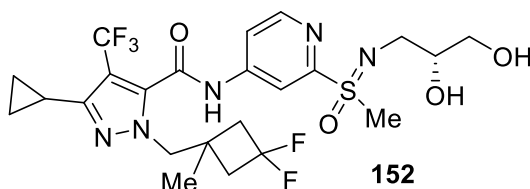
El residuo se purificó mediante SFC Quiral (Celulosa-4 (250 × 30 mm, 5 µm), MeOH al 10 % en CO₂) para proporcionar:

Pico 1, Ejemplo 151a (35 mg, 9 %). CLEM m/z = 567 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,24-1,14 (m, 2H), 1,10 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiracel OX-H 150 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 15 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,30 min (primera elución).

Pico 2, Ejemplo 151b (45 mg, 12 %). CLEM m/z = 567 [M+H]⁺; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,78-7,64 (m, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,24-1,14 (m, 2H), 1,05 (s, 3H); SFC quiral: columna: Chiracel OX-H 150 x 4,6 mm, 5 µm; cosolvente: MeOH, flujo: 3 ml/min; % de cosolvente: 15 %; ABPR: 103,42 MPa (1500 psi); T: 30 °C; t_R = 2,94 min (segunda elución).

Ejemplo 152

3-Ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(N-((R)-2,3-dihidroxipropil)-S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



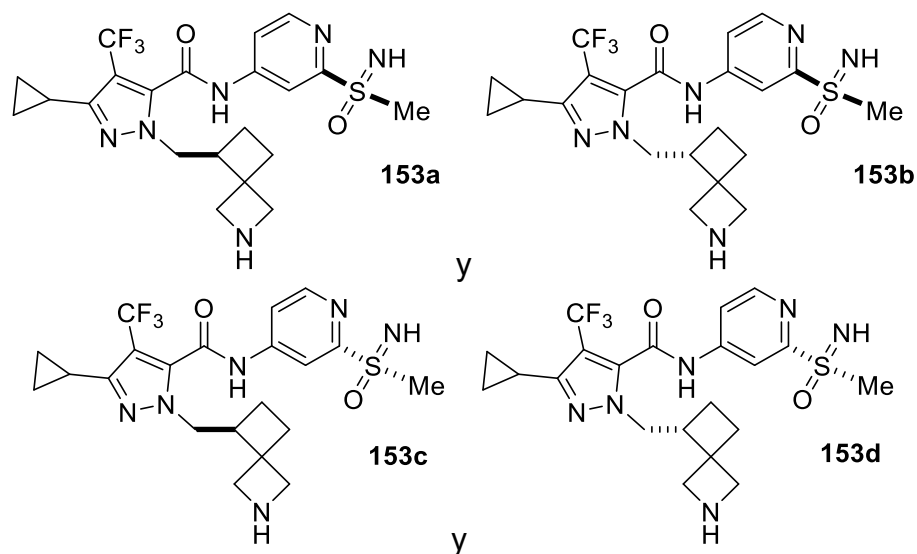
Parte 1: A una solución de 3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-

metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (Ejemplo 1, 80 mg) en 2-MeTHF en (7,0 ml) se le añadieron (R)-trimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (119 mg) y $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (49 mg). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para producir el compuesto del título (17 mg, 18 %).

Ejemplo 152 CLEM $m/z = 566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 11,75 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,26-1,14 (m, 6H), 1,04-0,96 (m, 2H), 0,83-0,73 (m, 4H)

Ejemplos 153a/153b/153c/153d

1-((2-Azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sintetizada en forma de diastereómero 1 de 1-((2-Azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (153a), diastereómero 2 de 1-((2-Azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (153b), diastereómero 3 de 1-((2-Azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (153c) y diastereómero 4 de 1-((2-Azaespiro[3.3]heptan-5-il)metil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (153d)



Parte 1: A la solución agitada de 5-[[5-carbamoyl-3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 275, 0,5 g) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadieron ((4-bromopiridin-2-il)(metil)(oxo)-l6-sulfaniliden)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 290b, 0,5 g) y Cs₂CO₃ (0,42 g) a ta. La mezcla de reacción se purgó con argón gaseoso durante 10 min, seguido de la adición de CuI (0,022 g) y DMEDA (0,033 g) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 8 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash (SiO₂, EtOAc al 0-80 %/Hex) y purification en NP quiral para proporcionar 5-((5-((2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-S-metilsulfonimido)piridin-4-il)carbamoyl)-3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo, que se separó en los diastereómeros individuales mediante HPLC quiral.

HPLC quiral (Chiralpak IG 250 x 30 mm, 5 µm; Hex/EtOH 80/20)

Pico 1, Intermedio 330a (0,34 g, 42 %). CLEM m/z = 683 $[M+H]^+$; HPLC quiral: columna: Chiralpak IG (250 x 4,6 mm, 5 μ m); fase móvil: Hexano/EtOH/iPrNH₂ 70/30/0,1, caudal: 1,0 ml/min; t_R = 6,24 min (primera elución).

5 **Pico 2, Intermedio 330b** (0,27 mg, 33 %). CLEM m/z = 683 $[M+H]^+$; HPLC quiral: columna: Chiralpak IG (250 x 4,6 mm, 5 μ m); fase móvil: hexano/EtOH/iPrNH₂ 70/30/0,1, caudal: 1,0 ml/min; t_R = 7,91 min (segunda elución).

Los Intermedios 330c/330d se prepararon usando un método análogo al
10 descrito para los Intermedios 330a/330b, usando el Intermedio 290a en la parte 1.

HPLC quiral (Chiralpak IG 250 x 30 mm, 5 μ m; Hex/EtOH 90/10)

Pico 1, Intermedio 330c (0,256 g, 33 %). CLEM m/z = 683 $[M+H]^+$; HPLC quiral: columna: Chiralpak IG (250 x 4,6 mm, 5 μ m); fase móvil:
15 hexano/EtOH/iPrNH₂ 70/30/0,1, caudal: 1,0 ml/min; t_R = 5,70 min (primera elución).

Pico 2, Intermedio 330d (0,245 mg, 30 %). CLEM m/z = 683 $[M+H]^+$; HPLC quiral: columna: Chiralpak IG (250 x 4,6 mm, 5 μ m); fase móvil: Hexano/EtOH/iPrNH₂ 70/30/0,1, caudal: 1,0 ml/min; t_R = 6,43 min (segunda
20 elución).

Parte 2: A una solución agitada de 5-((5-((2-(*tert*-butoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)carbamoil)-3-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 330a, 0,15 g) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (4 M en DCM; 5 ml)
25 a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se basificó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La parte orgánica combinada se lavó con salmuera fría y se secó sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró a presión reducida para conseguir el
5 producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. RP al compuesto del título (153a).

Ejemplo 153a (17 mg, 16 %). CLEM m/z = 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,64-8,63 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,09-4,07 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,60-
10 3,55 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,91-1,90 (m, 1H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 4H).

El Ejemplo 153b se preparó usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 153a, parte 2, usando el Intermedio 330b.

Ejemplo 153b (16 mg, 15 %). CLEM m/z = 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,58-8,57 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 4,31-
15 4,30 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,66-2,65 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,77-1,76 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 1H), 0,95-0,84 (m, 4H).

El Ejemplo 153c se preparó usando un método análogo al descrito para
20 el Ejemplo 153a, parte 2, usando el Intermedio 330c.

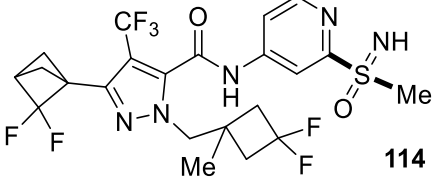
Ejemplo 153c (24 mg, 22 %). CLEM m/z = 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,58-8,57 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 4,31-
4,24 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,41-3,40 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,66-2,65 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,56-1,52 (m,
25 1H), 0,95-0,84 (m, 4H).

El Ejemplo 153d se preparó usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 153a, parte 2, usando el Intermedio 330d.

Ejemplo 153d (18 mg, 17 %). CLEM m/z = 483 $[M+H]^+$; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,58-8,57 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,74-3,73 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,66-2,65 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 0,95-0,84 (m, 4H).

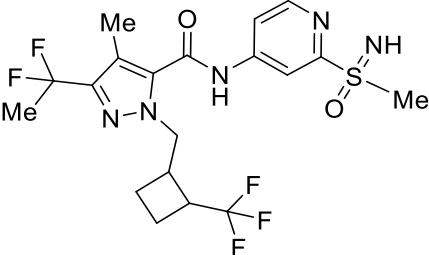
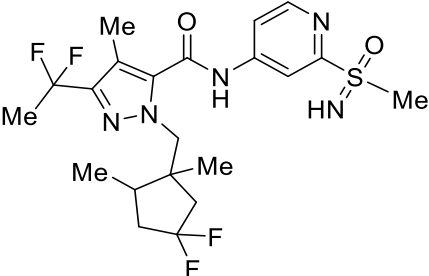
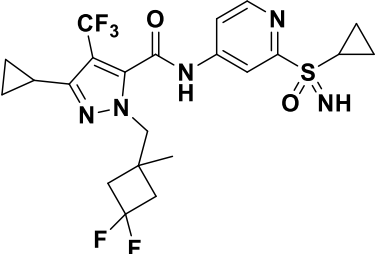
Ejemplo 114

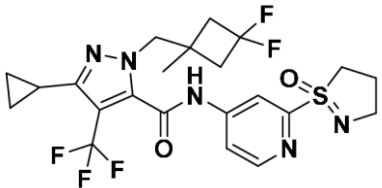
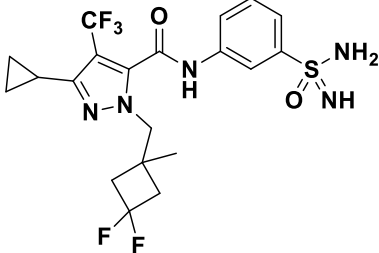
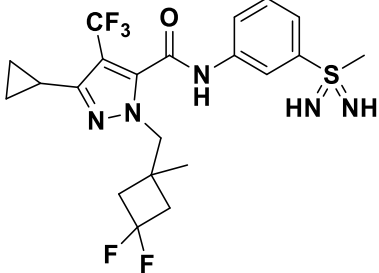
Los compuestos del título se prepararon a partir de las amidas y los arilbromuros apropiados usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 153.

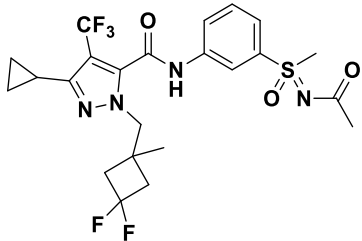
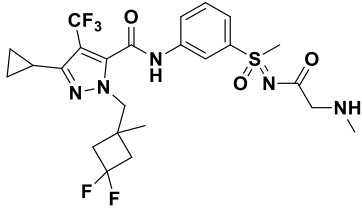
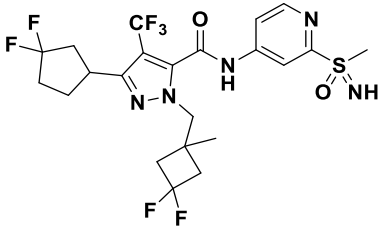
Ejemplo	Nombre/Estructura/Material de partida/Datos
114	1-((3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida  Amida: 1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Intermedio 281) Arilbromuro: ((4-bromopiridin-2-il)(metil)(oxo)-l6-sulfaniliden)carbamato de <i>terc</i>-butilo (Intermedio 290b) Ejemplo 114 (35 mg, 53 %). CLEM m/z = 554 $[M+H]^+$; RMN-^1H (600 MHz, DMSO-d_6): 8,68 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 4,41

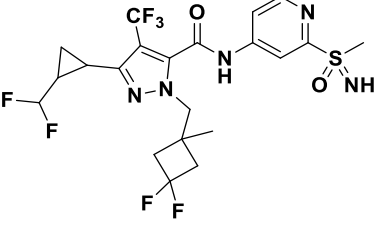
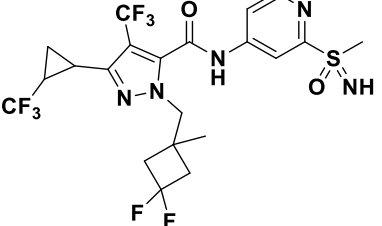
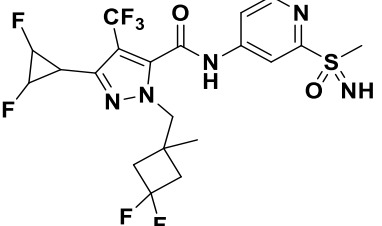
	(s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,23 (d, 1H), 3,16 (d, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 2H), 2,33 (d, 4H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).
--	--

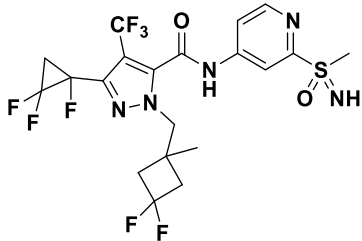
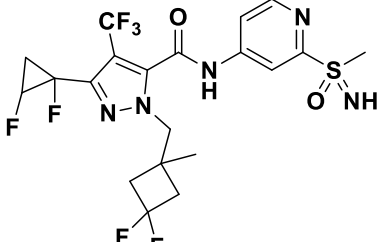
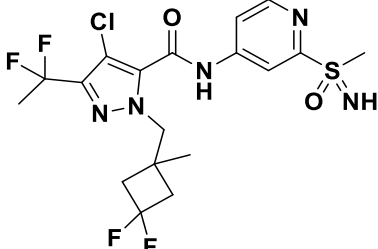
Los siguientes ejemplos proféticos podrían sintetizarse de acuerdo con los esquemas generales y por analogía con los procedimientos de síntesis descritos anteriormente:

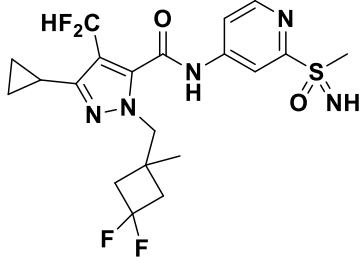
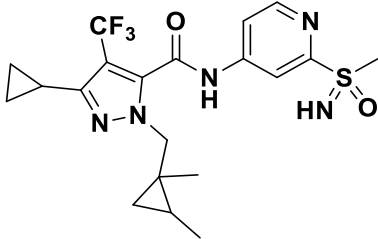
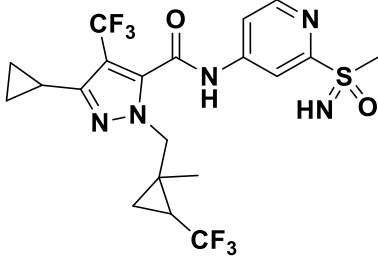
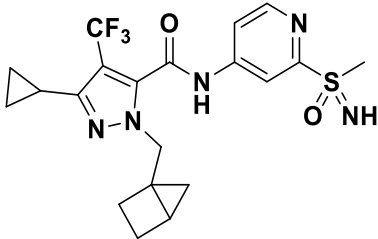
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	13	3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-((2-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	44	1-((4,4-difluoro-1,2-dimetilciclopentil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-4-metil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
	49	N-(2-(ciclopropanosulfonimidoil)piridin-4-il)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

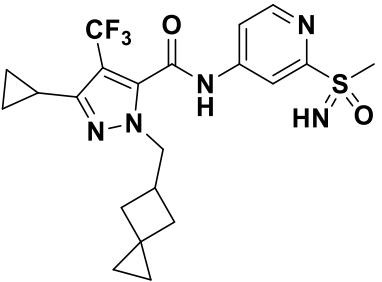
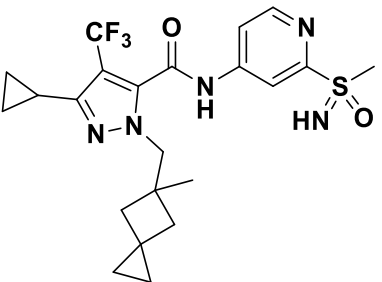
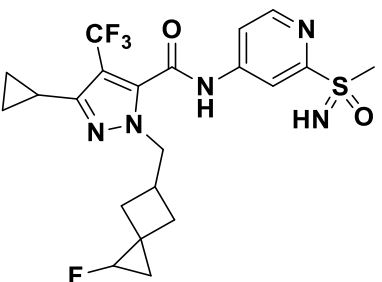
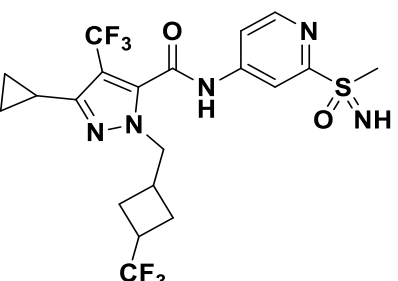
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	51	3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(1-oxido-4,5-dihidro-3H-1λ ⁶ -isotiazol-1-il)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	52	3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-sulfamidimidoilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	53	3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(metil(fenil)-λ ⁶ -sulfanodiimina))-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

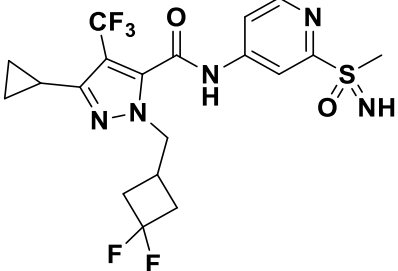
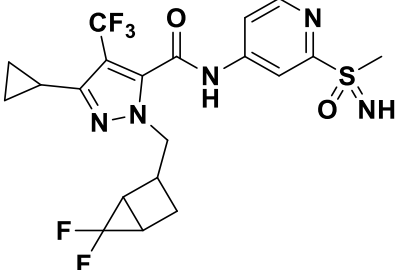
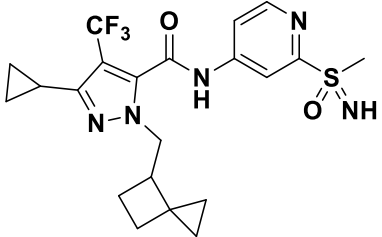
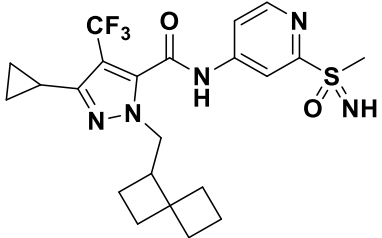
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	54	N-(3-(N-acetil-S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	55	3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metil-N-(metilglicil)sulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	60	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3,3-difluorociclopentil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

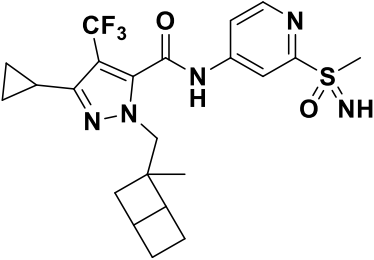
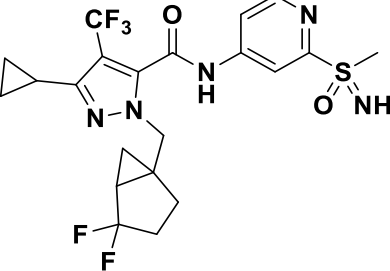
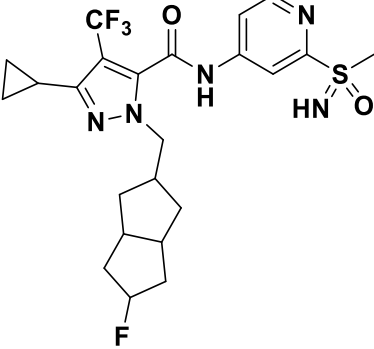
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	66	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2-(difluorometil)ciclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	67	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-3-(2-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	72	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,3-difluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

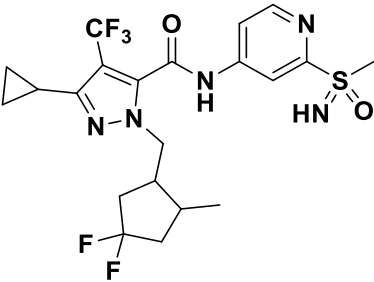
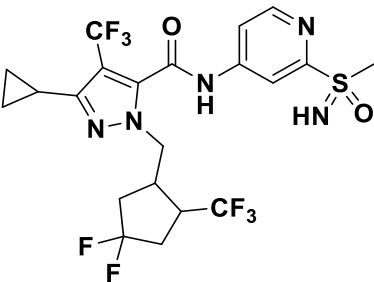
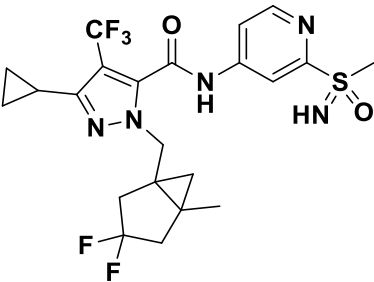
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	73	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(1,2,2-trifluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	74	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,2-difluorociclopropil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	76	4-cloro-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(1,1-difluoroetil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

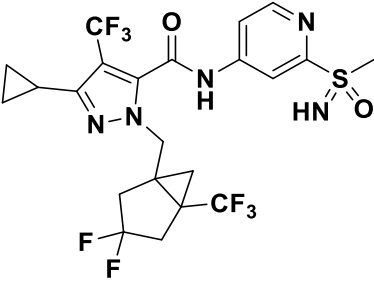
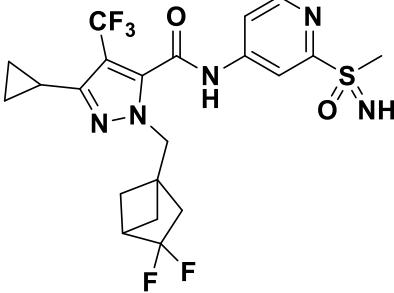
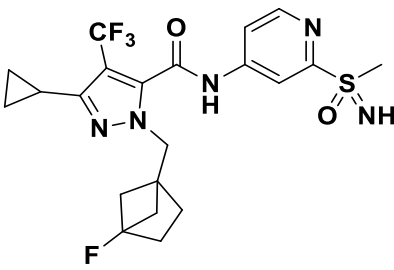
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	77	3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
	81	3-ciclopropil-1-((1,2-dimetilciclopropil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	82	3-ciclopropil-1-((1-metil-2-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	83	1-(biciclo[2.1.0]pentan-1-ilmetil)-3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

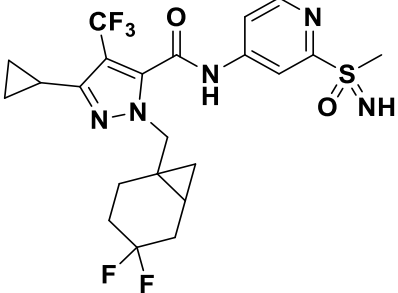
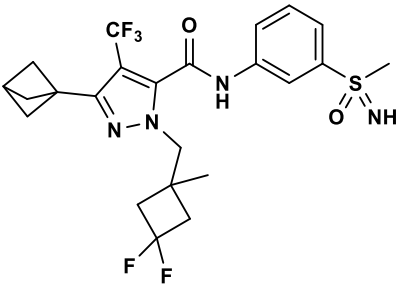
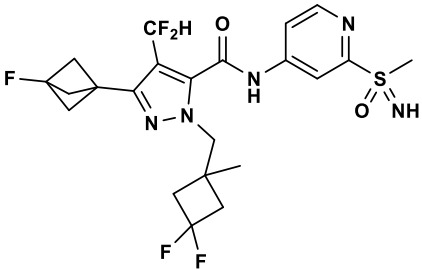
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	84	3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.3]hexan-5-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	85	3-ciclopropil-1-((5-metilspiro[2.3]hexan-5-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	87	3-ciclopropil-1-((1-fluoro-espiro[2.3]hexan-5-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	88	3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1-((3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

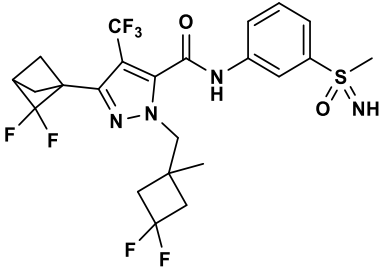
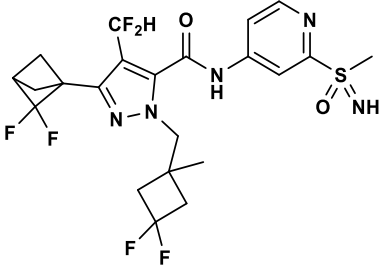
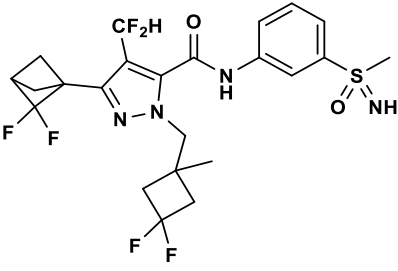
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	89	3-ciclopropil-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	90	3-ciclopropil-1-((5,5-difluorobiciclo[2.1.0]pentan-2-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	91	3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[2.3]hexan-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	93	3-ciclopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1-(espiro[3.3]heptan-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

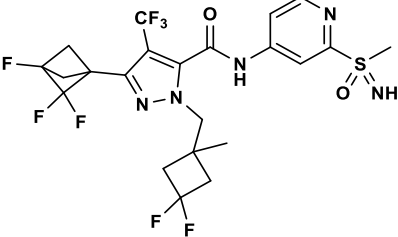
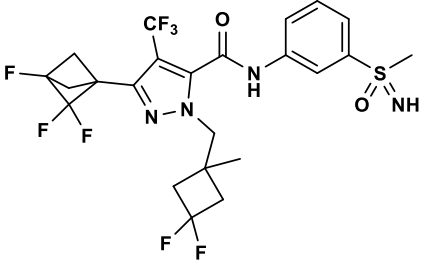
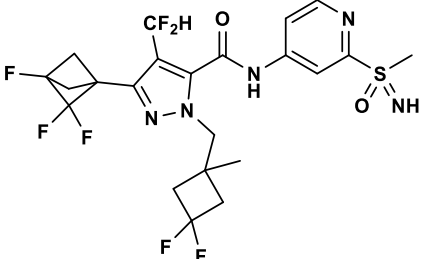
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	94	3-ciclopropil-1-((2-metilbiciclo[2.2.0]hexan-2-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	96	3-ciclopropil-1-((4,4-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	97	3-ciclopropil-1-((5-fluorooctahidropentalen-2-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

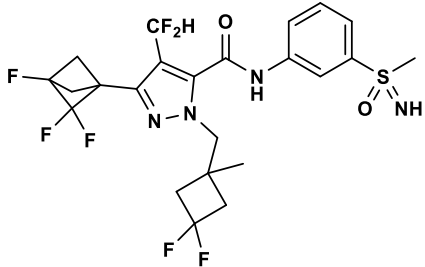
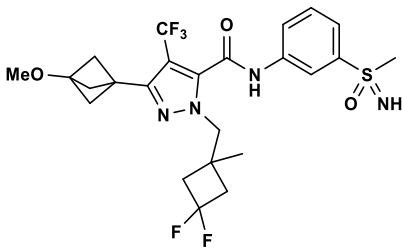
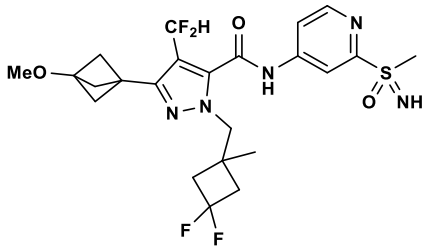
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	99	3-ciclopropil-1-((4,4-difluoro-2-metilciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	100	3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-2-(trifluorometil)ciclopentil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	101	3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-5-metilbiciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

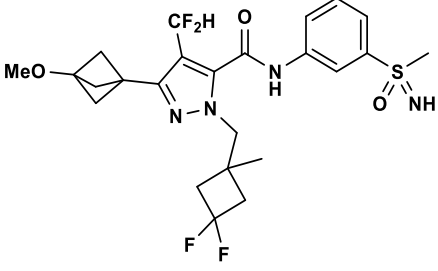
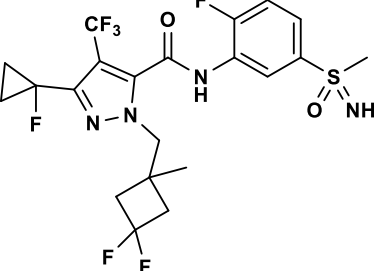
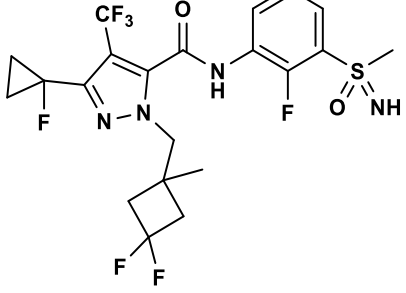
Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	102	3-ciclopropil-1-((3,3-difluoro-5-(trifluorometil)biciclo[3.1.0]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	104	3-ciclopropil-1-((3,3-difluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	105	3-ciclopropil-1-((4-fluorobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	107	3-ciclopropil-1-((4,4-difluorobiciclo[4.1.0]heptan-1-il)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	108	3-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	112	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	115	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	116	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
	117	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(2,2-difluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(difluorometil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	118	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(2,2,3-trifluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	119	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(2,2,3-trifluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	120	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-3-(2,2,3-trifluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	121	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(2,2,3-trifluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
	123	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	124	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Estructura	Número de ejemplo profético	Nombre químico
	125	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-4-(difluorometil)-3-(3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	128	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-fluoro-5-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida
	129	1-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil)-N-(2-fluoro-3-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-(1-fluorociclopropil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Electrofisiología: Registros de pinzamiento por voltaje

Se usó la siguiente estirpe celular recombinante de Nav1.8 para los

registros: HEK-Nav1.8 (NM_006514.1) con b3 (NM_018400.3).

Las corrientes de sodio se midieron usando la técnica de pinzamiento zonal en la configuración de células enteras usando la plataforma de pinzamiento por voltaje automatizada Qube384 (Sophion A/S, Copenhagen, Dinamarca). Se usaron placas "multiagujeros" para la estirpe celular que expresaba Nav1.8, mientras que se usaron placas "de un solo agujero" para las estirpes celulares recombinantes que expresaban los demás subtipos. Se aplicaron filtros apropiados (para una resistencia de sellado mínima y un tamaño de corriente mínimo) y compensación de la resistencia en serie (para registros de alta calidad del canal de sodio). Los datos se recogieron a temperatura ambiente o 19 °C.

La solución extracelular de registro contenía (en mM): NaCl 145 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, Glucosa 10 mM, pH 7,4 (NaOH). La solución de registro intracelular contenía (en mM): CsF 120 mM, CsCl 20 mM, NaCl 10 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,2 (CsOH). Las corrientes se registraron a una frecuencia de muestreo de 25 kHz y se filtraron a 5 kHz. La compensación de la resistencia en serie se aplicó al 65 %.

Vehículo (VEH) es la condición de control en la que las células se exponen a DMSO al 0,3 % sin compuesto. Todas las ejecuciones incluyeron controles de VEH expuestos a los mismos protocolos de voltaje para evaluar fenómenos no relacionados con los compuestos, tales como el *run down* (expresión en inglés para indicar que la amplitud de corriente disminuye con el tiempo), y después se usaron para aislar los efectos dependientes de los compuestos sobre las corrientes.

Para comprobar la *inhibición dependiente del estado*, se aplicó la

siguiente secuencia de voltaje cada 20 segundos:

A partir de un potencial de membrana en reposo de -120 mV, se aplicó el primer impulso de ensayo (P1; 20 ms a -10 mV) para comprobar los canales en el Estado de Reposo, seguido de una breve recuperación (100 ms a -120 mV),
 5 después se mantuvo el voltaje de membrana a $V_{1/2}$ (4 segundos a voltaje para proporcionar la mitad del canal en Reposo y la mitad Inactivado) con un segundo pulso de ensayo posterior (P2; 20 ms a -10 mV) para comprobar si hay canales en Estado Inactivado, seguido de otra breve recuperación (20 ms a -120 mV) y un tercer pulso final de ensayo (P3; 20 ms a -10 mV) para
 10 comprobar los canales recuperados.

Para comprobar la *inhibición dependiente de la frecuencia*, se aplicó un protocolo de 10 Hz y otro de 20 Hz; concretamente,

A partir de un potencial de membrana en reposo de -120 mV, se aplicaron 40 pulsos (10 ms a -10 mV) a 10 Hz (a 100 ms entre pulsos) y
 15 después a 20 Hz (a 50 ms entre pulsos).

Se registró cada parámetro (P1, P2, P3, P40 de 10Hz y P40 de 20Hz) durante un período de control (que duró ~ 5 minutos) cuando se estableció el valor basal y durante el período de compuesto (que duró ~ 12 minutos) cuando se aplicó el compuesto de ensayo (o vehículo). Para cada parámetro, el valor al
 20 final del período de compuesto se normalizó con respecto al valor basal del vehículo; de la siguiente manera

$$Inhibición\ normalizada\ (Norm_{COMP}) = \frac{Valor\ de\ COMP_{fin\ de\ período\ de\ COMP}}{Valor\ de\ VEH_{fin\ de\ período\ de\ Control}}$$

Para ajustar cualquier desviación en la señal de la corriente de Na^+ durante el período de compuesto (debido a la inactivación acumulativa independiente del compuesto o a cambios en la biofísica a lo largo del tiempo), un segmento dedicado de los pocillos de registro en cada placa 384 se dedicó
 5 solamente a exposición al vehículo. Estos registros de sólo vehículo se usaron para corregir cualquier aparente "run-up" o "run-down" en el experimento.

$$\text{Inhibición normalizada } (Norm_{VEH}) = \frac{\text{Valor de VEH}_{fin\ de\ período\ de\ COMP}}{\text{Valor de VEH}_{fin\ de\ período\ de\ Control}}$$

La inhibición ajustada se calculó de la siguiente manera:

10

$$\% \text{ Inhibición}_{corregida} = 100 \times \frac{Norm_{COMP} - Norm_{VEH}}{100 - Norm_{VEH}}$$

Se determinó el porcentaje de inhibición y se calcularon los valores de Cl_{50} usando un modelo logístico de 4 parámetros con el software XLFit (IDBS, Boston MA):

15

$$\% \text{ Inhibición}_{corregida} = A + \frac{(B - A)}{(1 + (\frac{x}{C})^D)}$$

donde A y B son la inhibición máxima y mínima respectivamente, C es la concentración Cl_{50} y D es la pendiente (Hill).

Los datos de potencia de los compuestos de ejemplo se resumen en la tabla a continuación (categoría **A**: Cl_{50} de NaV1.8 humano $\leq 0,1\ \mu\text{M}$; categoría
 20 **B**: $0,1\ \mu\text{M} < \text{Cl}_{50}$ de NaV1.8 humano $\leq 1\ \mu\text{M}$; categoría **C**: $1\ \mu\text{M} < \text{Cl}_{50}$ de NaV1.8 humano $\leq 10\ \mu\text{M}$; "n.d.": no determinado):

Ejemplo	Categoría de potencia	Ejemplo	Categoría de potencia	Ejemplo	Categoría de potencia
1a	A	61b	A	113b	A
1b	A	62a	A	114	A

3	A	62b	A	122	A
4	A	63a	A	126a	A
5a	A	63b	A	126b	A
5b	A	63c	A	127a	A
7a	A	64a	A	127b	A
7b	A	64b	A	130a	A
9a	A	65a	A	130b	A
9b	A	65b	A	131	A
11a	A	65c	A	132a	A
11b	A	65d	A	132b	A
15a	A	68a	A	133a	A
15b	A	68b	A	133b	A
17a	A	69a	A	134a	A
17b	A	69b	A	134b	A
17c	A	70a	A	134c	A
17d	A	70b	A	134d	A
21a	A	71a	B	135a	A
21b	A	71b	A	135b	A
23a	A	75a	A	136a	A
23b	A	75b	A	136b	A
25a	A	78a	A	136c	A
25b	B	78b	A	136d	A
27a	A	78c	A	137a	A
27b	A	78d	A	137b	A
29a	A	79a	A	138a	A
29b	A	79b	A	138b	A
31a	A	79c	A	139	A
31b	A	79d	A	140a	B
33	A	80a	A	140b	B
34a	A	80b	A	141a	A
34b	A	86a	A	141b	A
36a	A	86b	A	142a	A
36b	A	86c	A	142b	A
36c	A	86d	A	143a	A
36d	A	92a	A	143b	A
45a	A	92b	A	144a	A
45b	A	92c	A	144b	A
46a	A	92d	A	145a	A
46b	A	95a	A	145b	A

47a	A		95b	A		146	A
47b	A		95c	A		147	A
48a	A		98a	A		148a	A
48b	A		98b	A		148b	A
50a	A		103a	A		150a	A
50b	A		103b	A		150b	A
56a	A		106a	A		151a	A
56b	A		106b	A		151b	A
57a	A		109a	A		152	A
57b	A		109b	A		153a	C
58a	A		110a	A		153b	C
58b	A		110b	A		153c	C
59a	A		111a	A		153d	C
59b	A		111b	A			
61a	A		113a	A			